



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 312064

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 207/16, A 61 K 31/40

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19985059	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1998.10.30	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1998.10.30	(30) Prioritet	1997.10.31, EP, 97119031
(41) Alm. tilgj.	1999.05.03		1998.07.24, EP, 98113851
(45) Meddelt dato	2002.03.11		

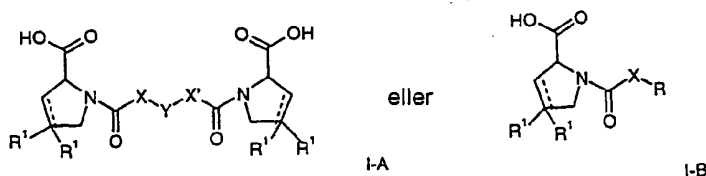
(71) Patenthaver	F. Hoffman-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124-184, CH-4070 Basel, CH
(72) Oppfinner	Cornelia Hertel, Münchenstein, CH Torsten Hoffmann, Lörrach, DE Roland Jakob-Roetne, Inzlingen, DE Roger David Norcross, Rheinfelden, CH
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **D-prolinderivater, fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse derav, samt medikamenter inneholdende disse forbindelsene**

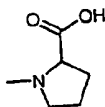
(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Det beskrives D-proliner med formel



hvor R er SH, benzyl eller fenyl, eventuelt substituert med hydroksy eller lavere alkoksy, eller gruppen

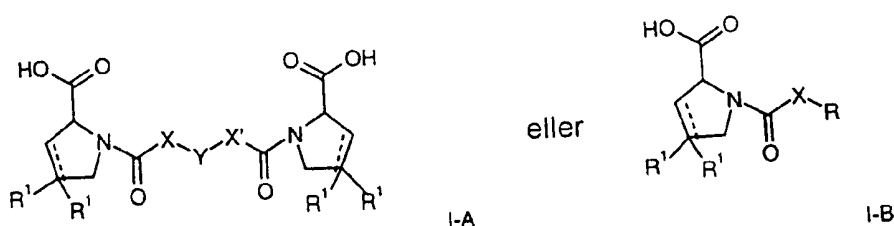


R¹ er hydrogen eller halogen; X er -(CH₂)_n-; -CH(R²)(CH₂)_n-; -CH₂O(CH₂)_n-; -CH₂NH-; benzyl, -C(R²)=CH-; -CH₂CH(OH)-; eller tiazol-2,5-diyl; Y er -S-S-; -(CH₂)_n-; -O-; -NH-; -N(R²)-; -CH=CH-; -NHC(O)NH-; -N(R²)C(O)N(R²)-; -N[CH₂C₆H₃(OCH₃)₂]-; -N(CH₂C₆H₅)-; -N(CH₂C₆H₅)C(O)N(CH₂C₆H₅)-; -N(alkoksyalkyl)-; -N(cykloalkylmetyl)-; 2,6-pyridyl; 2,5-furanyl; 2,5-tienyl; 1,2-cykloheksyl; 1,3-cykloheksyl; 1,4-cykloheksyl; 1,2-naftyl; 1,4-naftyl; 1,5-naftyl; 1,6-naftyl; bifenylen; eller 1,2-fenylen, 1,3-fenylen og 1,4-fenylen, hvor fenylengrupperne eventuelt er substituert med 1-4 substituer, valgt fra halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, hydroksy, karboksy, COO-lavere alkyl, nitrilo, 5-tetrazol, (2-karboksytsyre-pyrrolidin-1-yl)-2-okso-etoksy, N-hydroksy-karbamimidoyl, 5-okso-[1,2,4]-oksadiazolyl, 2-okso-[1,2,3,5]oksatiadiazolyl, 5-tiokso-[1,2,4]oksadiazolyl og 5-tert-butylsulfanyl-[1,2,4]oksadiazolyl; X' er -(CH₂)_n;

$-(CH_2)_nCH(R^2)-$; $-(CH_2)_nOCH_2-$; $-NHCH_2-$; benzyl, $-CH=C(R^2)-$; $-CH(OH)CH_2$ eller
thiazol-2,5-diyl; R^2 er lavere alkyl, lavere alkoksy eller benzyl og n er 0-3, og
farmasøytisk akseptable salter og mono- og diestere derav. D-proliner med formel I-
A og I-B kan benyttes til behandling eller forhindring av alle former av sentral og
systemisk amyloidose.

Foreliggende oppfinnelse vedrører D-proliner, fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse derav, samt medikamenter inneholdende disse forbindelser.

Nærmere bestemt vedrører oppfinnelsen D-proliner med formelen

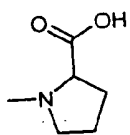


hvor

R er SH, benzyl eller fenyl, eventuelt substituert med hydroksy eller C₁-C₆-alkoksy

eller

gruppen



R¹ er hydrogen eller halogen;

X er -(CH₂)_n-; -CH(R²)(CH₂)_n-; -CH₂O(CH₂)_n-; -CH₂NH-; benzyl, -C(R²)=CH-; -CH₂CH(OH)-; eller tiazol-2,5-diyl;

Y er -S-S-; -(CH₂)_n-; -O-; -NH-; -N(R²)-; -CH=CH-; -NHC(O)NH-; N(R²)C(O)N(R²)-; -N[CH₂C₆H₃(OCH₃)₂]-; -N(CH₂C₆H₅)-; -N(CH₂C₆H₅)C(O)N(CH₂C₆H₅)-; -N(alkoksyalkyl)-; -N(C₃-C₇-cykloalkylmetyl)-; 2,6-pyridyl; 2,5-furanyl; 2,5-tienyl; 1,2-cykloheksyl; 1,3-cykloheksyl; 1,4-cykloheksyl; 1,2-naftyl; 1,4-naftyl; 1,5-naftyl; 1,6-naftyl; bifenylen; eller 1,2-fenylen, 1,3-fenylen og 1,4-fenylen, hvor fenylengruppene eventuelt er substituert med 1-4 substituent, valgt fra halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, karboksy, COO-C₁-C₆-alkyl, nitrilo, 5-tetrazol, (2-karboksyisyre-pyrrolidin-1-yl)-2-okso-etoksy, N-hydroksykarbamimidoyl, 5-okso-[1,2,4]-oksadiazolyl, 2-okso-[1,2,3,5]oksatiadiazolyl, 5-tiokso-[1,2,4]oksadiazolyl og 5-tert-butylsulfanyl-[1,2,4]oksadiazolyl;

X' er -(CH₂)_n-; -(CH₂)_nCH(R²)-; -(CH₂)_nOCH₂-; -NHCH₂-; benzyl, -CH=C(R²)-; -CH(OH)CH₂ eller tiazol-2,5-diyl;

R² er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy eller benzyl og

n er 0-3,

og farmasøytisk akseptable salter og mono- og diestere derav, med unntak av (R)-1-[(R)- og (R)-1-[(S)-3-merkpto-2-metyl-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre.

- 5 Disse to siste forbindelsene er i WO 97/10255 beskrevet å ha antibakteriell aktivitet overfor *B. fragilis*. De er dessuten beskrevet i J. Comput.-Aided Mol. Des. (1987), 1(2) 133-42 i et teoretisk studium av angiotensinkonvertase-inhibitorer.

Forbindelsene med formel I-A eller I-B kan inneholde 4 eller 2 asymmetriske karbonatomer. Foreliggende oppfinnelse inkluderer følgelig alle stereoisomere
10 former av forbindelsene med formel I-A eller I-B, innbefattet hver av de individuelle enantiomerer og blandinger derav.

Det har overraskende vist seg at D-proliner med formel I-A og I-B kan benyttes ved behandling eller forebyggelse av alle former for sentral og systemisk amyloidose, som er en forstyrrelse av proteinmetabolisme, hvor normalt løselige
15 autologe proteiner avleires i vevet som unormale uløselige fibriller som forårsaker strukturell og funksjonell forstyrrelse. De mest vanlige forstyrrelser assosiert med amyloidose er Alzheimers sykdom (AD), aldersdiabetes eller amyloidose

- som en vesentlig årsak til ikke-ischemisk hjertesvikt,
- som komplikasjon til langtids hemodialyse ved nyresvikt,
- 20 - som komplikasjon ved monoklonale gammopatier,
- ved kroniske inflammatoriske forstyrrelser,
- ved kroniske infeksjoner eller
- ved visse typer cancer.

Amyloidose omfatter dessuten mange forskjellige sykdommer, så som diverse
25 former av arvelig amyloidose, mest vanlig familiær amyloid polyneuropati (FAP), skrapesyke og Kreuzfeld-Jakobs sykdom. Det vanlige patologiske trekk er ekstracellulær avleiring av såkalte amyloidproteiner i b-strukturerte fibre og de samme farringskarakteristikaene.

Serum-amyloid P-komponent (SAP) er et normalt plasmaprotein og forløperen
30 for amyloidkomponent, en universell bestanddel av den unormale vevsavleiring ved amyloidose. Det er resistent overfor proteaser og spiller derfor en nøkkelrolle for persistensen av amyloid *in vivo*. For behandlingen må det finnes farmasøytisk aktive forbindelser som vil forhindre interaksjonen mellom SAP og amyloid-fibriller.

Interaksjonen har vært vist å være en proteinfiber-interaksjon, mer enn en interaksjon med mer generelle fiberkomponenter, så som glykosaminoglykaner.

SAP består som en pentamer av 5 identiske ikke-kovalent assosierte subenheter. To pentamerer kan assosiere ikke-kovalent til en dekamer med to pentamere skivelignende ringer som virker sammen flate mot flate. SAP er et kalsium-avhengig ligand-bindende protein. Det produseres og nedbrytes utelukkende i hepatocytter og er ekstremt stabilt utenfor leveren.

Medvirkningen av SAP i patogenesen av amyloidose *in vivo* bekrefter at inhibering av binding til amyloide fibriller er et attraktivt terapeutisk mål ved en rekke alvorlige humansykdommer.

Formål med foreliggende oppfinnelse er ovennevnte forbindelser med formel I-A og I-B og salter og estere derav, som sådanne, og som terapeutisk virksomme substanser, deres fremstilling og deres anvendelse for terapeutiske formål, og henholdsvis for produksjonen av tilsvarende medikamenter, så vel som medikamenter som inneholder en forbindelse med formel I-A og I-B, eller et salt derav, og produksjonen av slike medikamenter for nevnte formål.

Betegnelsen «lavere alkyl» angir rettkjededede eller forgrenede, mettede C₁-C₆-hydrokarbonrester, fortrinnsvis med 1-4 C-atomer, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, 2-butyl, isobutyl og t-butyl.

«Halogen» står for klor, jod, fluor og brom.

Forbindelser med formel I-A og I-B kan danne salter med metaller, f.eks. alkalimetallsalter, så som natrium- eller kaliumsalter eller jordalkalimetallsalter, så som kalsium- eller magnesiumsalter, med organiske baser, f.eks. salter med aminer så som N-etylpiiperidin, prokain eller dibenzylamin, eller salter med basiske aminosyrer, så som salter med arginin eller lysin. Disse saltene kan dannes og isoleres etter metoder som er velkjent på området.

Forbindelsene kan også benyttes i esterformen, og slike estere kan være alifatiske eller aromatiske, som for eksempel alkyl- og fenolestere. De mest foretrukne estere er alkylestere avledet fra C₁₋₄alkanoler, spesielt metyl- og etylestere.

Forbindelsene med formel I-A og I-B kan også benyttes i form av deres prodrugs ved enten den ene eller begge karbonylfunksjonene. Eksempler er estere, intramolekylære estere, fosfatestere, dobbeltestere, glykolamidestere, glyceridkonjugater, dihydropyridinderivater eller 8-(hydroksymetyl)-1-

naftylmetyldisulfidestere. Disse prodrugs kan øke verdien av foreliggende forbindelser med hensyn til absorpsjon, farmakokinetikk, ved fordeling og transport til hjernen (WO 9514705; H. Bundgaard *et al.*, *Drugs of the Future*, 16, 443, 1991; A.N. Saab *et al.*, *Pharmaceutical Science*, 79, 802, 1990; D.M. Lambert *et al.*, *Current Medical Chemistry*, 1, 376, 1995.

Foretrukket er forbindelser med formel I-A. Særlig foretrukne forbindelser med formel I-A ifølge oppfinnelsen, er slike hvor X er $\text{CH}(\text{R}^2)(\text{CH}_2)_n$ - og hvor R^2 er metyl eller metoksy, og n er 0 eller 1. Det følgende er eksempler på slike forbindelser:

(R)-1-[(S)-3-[(S)-3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-metyl-3-oksopropyl-disulfanyl]-2-

metyl-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetyl-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetoksy-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre, og

(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetyl-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer).

Spesielt foretrukket er også forbindelser hvor X er $-(\text{CH}_2)_n$ -, og n er 0 eller 1.

Slike forbindelser er:

(R)-1-[7-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-7-okso-heptanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-ureido]-pyrrolidin-2-

karboksylysyre,

(R)-1-[benzyl-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[cis-4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre, og

(R)-1-[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre.

Foretrukket er dessuten forbindelser med formel I-A, hvor X er $-\text{CH}_2\text{O}-$.

Eksempler på slike forbindelser er de følgende:

(R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre,

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre,

5 (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre,

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre,

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre, og

(R)-1-[[5-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-1-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre.

Forbindelser hvor X er $-\text{CH}_2\text{NH}$ er ytterligere foretrukket. Et eksempel på en slik forbindelse er:

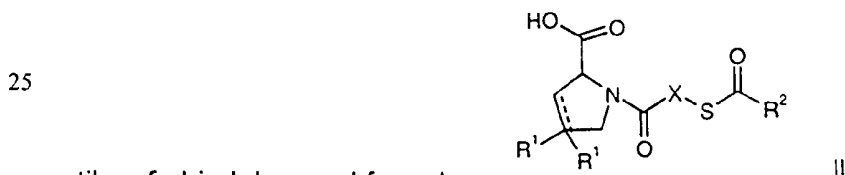
15 (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl-amino]-fenyl-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre.

Forbindelser hvor X er $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ er ytterligere foretrukket. En slik forbindelse er for eksempel:

20 (2E,4E)-(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetyl-6-okso-heksa-2,4-dienoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre.

De ovenfor angitte forbindelser med formel I-A og I-B kan ifølge oppfinnelsen fremstilles ved

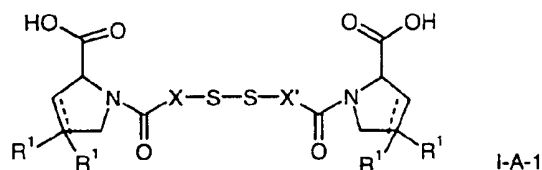
a) omdannelse av en forbindelse med formel



til en forbindelse med formel



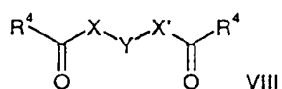
og deretter til en forbindelse med formel



5

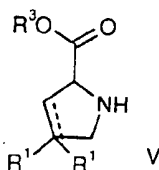
hvor R^1 , X og X' har de betydninger som er angitt ovenfor, og R^2 er lavere alkyl, eller

10 b) behandling av en forbindelse med formel



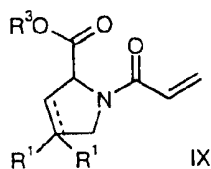
med en forbindelse med formel

15



20 til en forbindelse med formel I-A ved avspaltning av beskyttelsesgruppen, hvor X, Y og X' har de betydninger som er angitt ovenfor, og R^4 er hydroksy eller halogen, eller

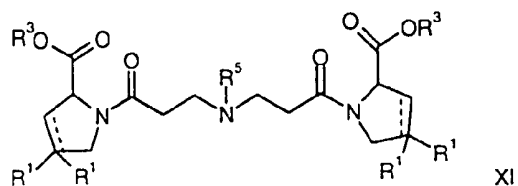
25 c) omsetning av en forbindelse med formel



30 med et amin med formel

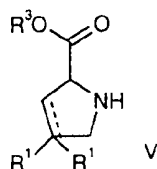


og avspaltning av beskyttelsesgruppen fra en forbindelse med formel

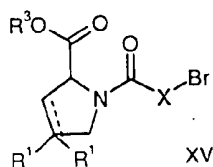


5 hvor R^1 og R^3 er som beskrevet ovenfor, og R^5 er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, benzyl, lavere alkoksyalkyl, cykloalkylmetyl eller $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$, eller

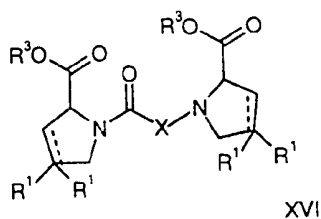
10 d) omsetning av en forbindelse med formel



15 med en forbindelse med formel



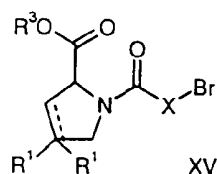
20 og avspaltning av beskyttelsesgruppen fra en forbindelse med formel



25 hvor R^1 , R^3 og X har de betydninger som er angitt ovenfor, eller

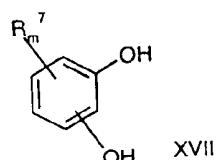
30 e) omsetning av en forbindelse med formel

8



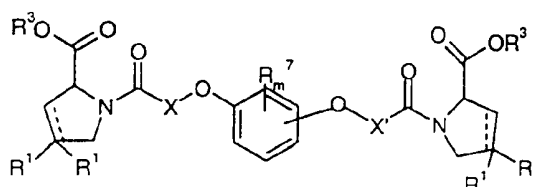
med en forbindelse med formel

5



og avspaltning av beskyttelsesgruppen fra forbindelser med formel

10

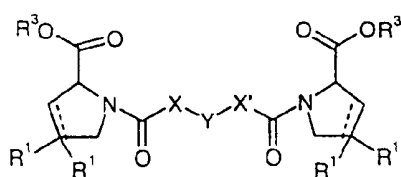


15 hvor R^1 , R^3 og X har de betydninger som er angitt ovenfor, og R^7 er halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, hydroksy, karboksy, $-COO$ -lavere alkyl, nitrilo, 5-tetrazol, (2-karboksyisyre-pyrrolidin-1-yl)-2-okso-etoksy, N-hydroksykarbamimidoyl, 5-okso-[1,2,4]-oksadiazolyl, 2-okso-[1,2,3,5]-oksatiadiazolyl, 5-tiokso-[1,2,4]oksadiazolyl og 5-tert-butylsulfanyl-[1,2,4]oksadiazolyl, og m er 0-4,

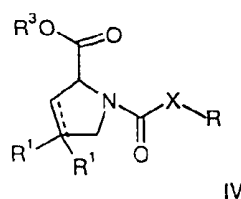
20 eller

f) avspaltning av en beskyttelsesgruppe fra en forbindelse med formel

25



og



30 hvor R, R^1 , X, Y og X' er som beskrevet ovenfor, og R^3 er en beskyttende gruppe, for å gi en forbindelse med formel I-A eller I-B, og eventuelt,

omdannelse av en forbindelse med den generelle formel I-A og I-B til et farmasøytisk anvendelig salt eller til en mono- og diester.

Ifølge prosessvariant a) oppnås en forbindelse med formel I-A-1 ved omdannelse av en forbindelse med formel II, for eksempel 1-[(S)-3-acetyl-sulfanyl-2-

metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre, til en forbindelse med formel I-B-1 og deretter til en forbindelse med formel I-A-1. Reaksjonen foretas hensiktsmessig under inert atmosfære ved romtemperatur i nærvær av ammoniakk i et løsningsmiddel, som f.eks. metanol. Etter omrøring i ca. 2 timer fraskilles forbindelsen, hvorefter reaksjonsproduktet kan opparbeides til det ønskede rene produkt i henhold til generelt anvendelige metoder.

Forbindelsene med formel I-A-1 oppnås ved omrøring av forbindelsen ovenfor i en løsning av CuSO_4 i vann ved romtemperatur. De nøyaktige reaksjonsbetingelsene er beskrevet mer detaljert i Eksempelene.

I henhold til reaksjonstrinn b) behandles et beskyttet D-prolin med en tilsvarende dikarboksytsyre eller med et tilsvarende acetylhalogenid ved 0°C . De følgende dikarboksytsyrer foretrekkes:

2,4-dimetylglutarsyre, 2,3-dimetylavsyre, cykloheksan-1,4-dikarboksytsyre, cykloheksan-1,3-dikarboksytsyre, cykloheksan-1,2-dikarboksytsyre, 1,4-fenylendieddiksyre, 1,3-fenylendieddiksyre, benzen-1,4-disyre, benzen-1,3-disyre, pyridin-2,6-dikarboksytsyre, tiofen-2,5-dikarboksytsyre, furan-2,5-dikarboksytsyre, adipinsyre, 1,4-fenylendieddiksyre, 1,2-fenylendieddiksyre, (4-karboksymetyl-naftalen-1-yl)eddiksyre, (6-karboksymetyl-pyridin-2-yl)eddiksyre, (5-karboksymetyl-tiofen-2-yl)-eddiksyre, 2,5-dimetoksy-heksandisyre, 2,5-dibenzyl-heks-3-en-disyre eller 2,5-diisopropyl-heks-3-en-disyre. En detaljert fremgangsmåte er beskrevet i Eksempelene under den generelle Fremgangsmåte A.

Reaksjonstrinn c) beskriver behandlingen av et amin, for eksempel propylamin, cyklopropylmetylamin, metoksyetylamin, benzylamin eller veratrylamin, med en forbindelse med formel IX. Denne reaksjonen foretas ved en temperatur mellom 20 og 80°C i et løsningsmiddel så som acetonitril.

I henhold til variant d) fremstilles en forbindelse med formel I-B. Til en forbindelse med formel XV i diklormetan tilsettes ved 0°C et tilsvarende bromacetylderivat, så som bromacetylbromid, og en forbindelse med formel V. Avbeskyttelsen foretas deretter etter kjente metoder.

Forbindelser hvor Y er en eventuelt substituert 1,2-, 1,3- eller 1,4-fenylengruppe, kan fremstilles i henhold til reaksjonsvariant e). Til en forbindelse med formel XV tilsettes et tilsvarende dihydroksyderivat med formel XVII. Reaksjonen foretas i dimetylformamid ved romtemperatur. Følgende dihydroksy-

derivater foretrekkes: hydrokinon, tetrafluorhydrokinon, klorhydrokinon, metoksyhydrokinon, resorcinol, 2,6-dihydroksytoluen, 5-metoksyresorcinol, 3,5-dihydroksybenzoat, 3,5-dihydroksybenzonitril, floroglucinol, pyrogallol-1-metyleter, 3-metylkatekol, tetraklorkatekol, 2,6-dihydroksynaftalen, 1,5-dihydroksynaftalen, 2,3-dihydroksynaftalen, 2,2'-dihydroksybifenyl, 1,4-naftokinon eller 2,7-dihydroksynaftalen.

I henhold til prosessvariant f) avbeskyttes en forbindelse med formel III eller IV til en forbindelse med den generelle formel I-A eller I-B. Egnede beskyttelsesgrupper og avspaltningsmetoder vil være kjent for fagmannen, men selvsagt kan bare de beskyttelsesgruppene som kan avspaltes under betingelser som ikke påvirker andre strukturelementer, benyttes. Tert-butylgruppen og benzylgruppen er foretrukne O-beskyttelsesgrupper. Prosessen foretas på konvensjonell måte. For eksempel løses en forbindelse med formel III i et egnet løsningsmiddel eller blanding av løsningsmidler, så som etanol og etylacetat, og hydrogeneres i nærvær av Pd på karbon ved romtemperatur under atmosfæretrykk.

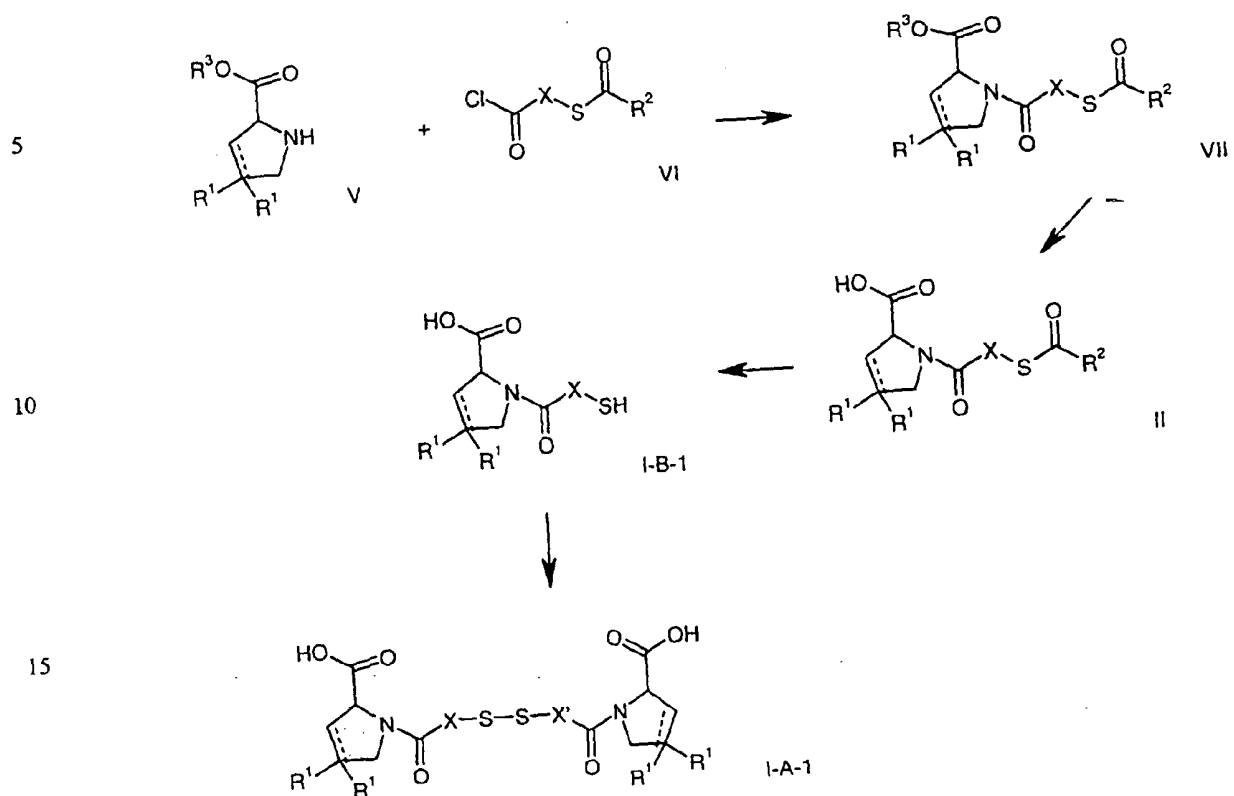
Farmasøytisk akseptable salter og estere kan fremstilles ifølge fremgangsmåter som i og for seg er kjent for fagmannen.

I Reaksjonsskjema 1-9 beskrives fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel I-A og I-B, ved å gå ut fra kjente forbindelser, eller fra forbindelser som kan fremstilles på konvensjonell måte.

Utgangsmaterialene med formel V, VI, VIII, IX, X, XII, XIV, XVII, XX og XXIV, er kommersielle produkter eller kan fremstilles i henhold til i og for seg kjente metoder.

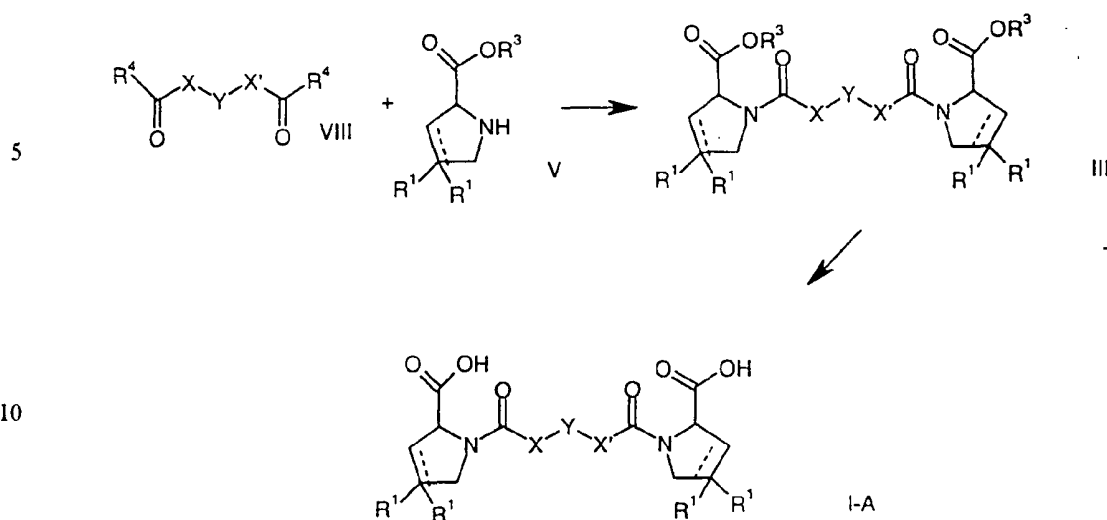
Fremstillingen av forbindelser med formel I-A og I-B er beskrevet mer detaljert i Eksempel 1-104.

Reaksjonsskjema 1



hvor R¹, X og X' har de ovenfor angitte betydninger, R² er lavere alkyl, og R³ er en beskyttelsesgruppe.

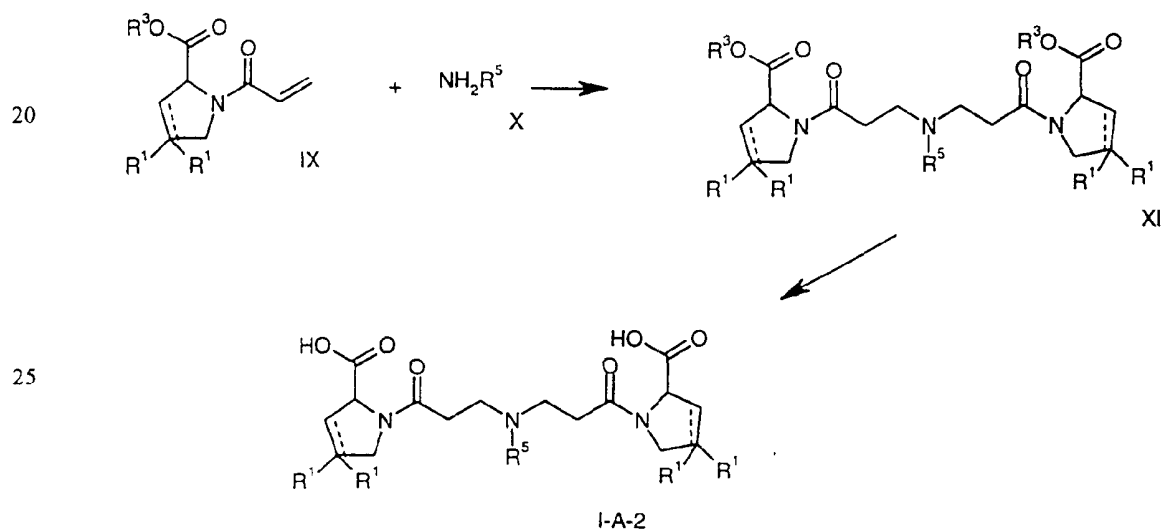
Reaksjonsskjema 2



hvor X, Y og X' har de ovenfor angitte betydninger, og R^4 er hydroksy eller halogen.

15

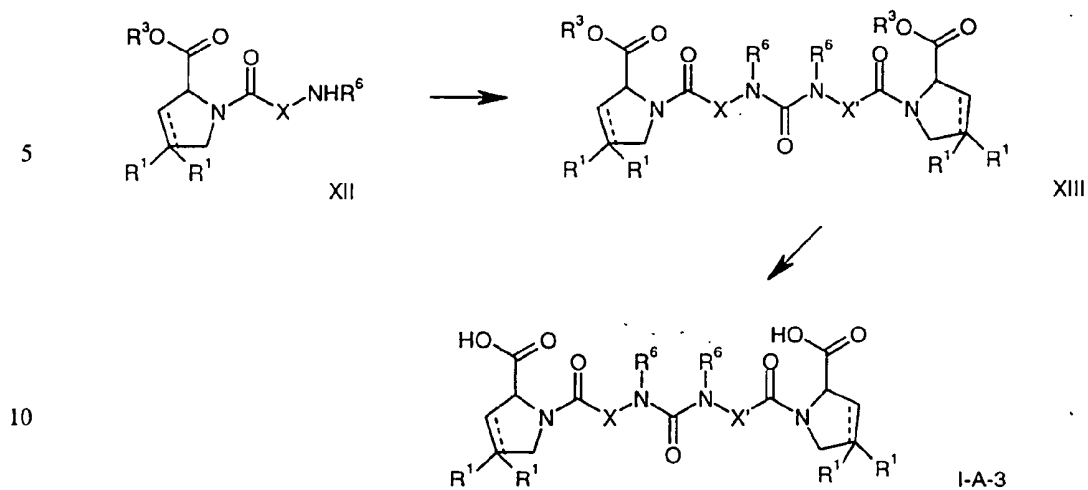
Reaksjonsskjema 3



30

hvor R^1 og R^3 er som ovenfor beskrevet, og R^4 er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, benzyl, lavere alkoksyalkyl, cykloalkylmetyl eller $CH_2C_6H_3(OCH_3)_2$.

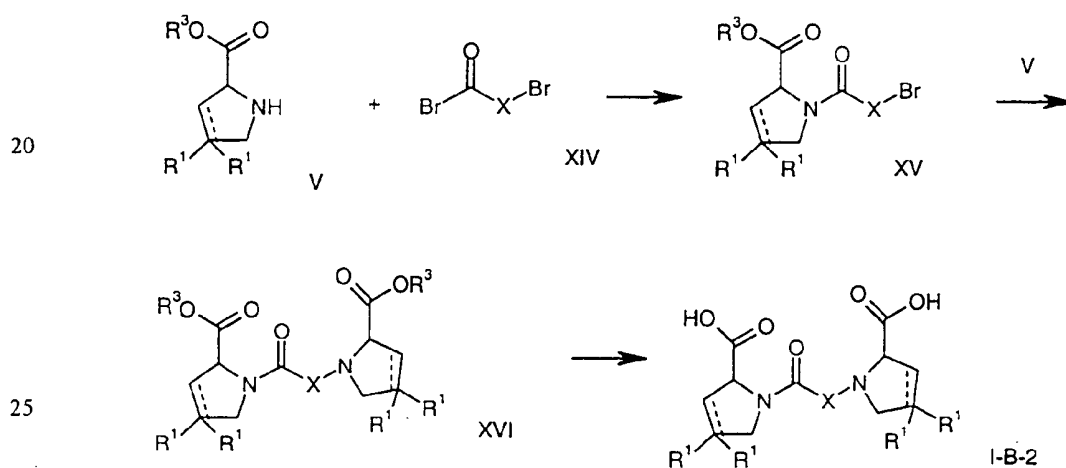
Reaksjonsskjema 4



hvor R^1 , R^3 , X og X' har de ovenfor angitte betydninger, og R^6 er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksyl eller benzyl.

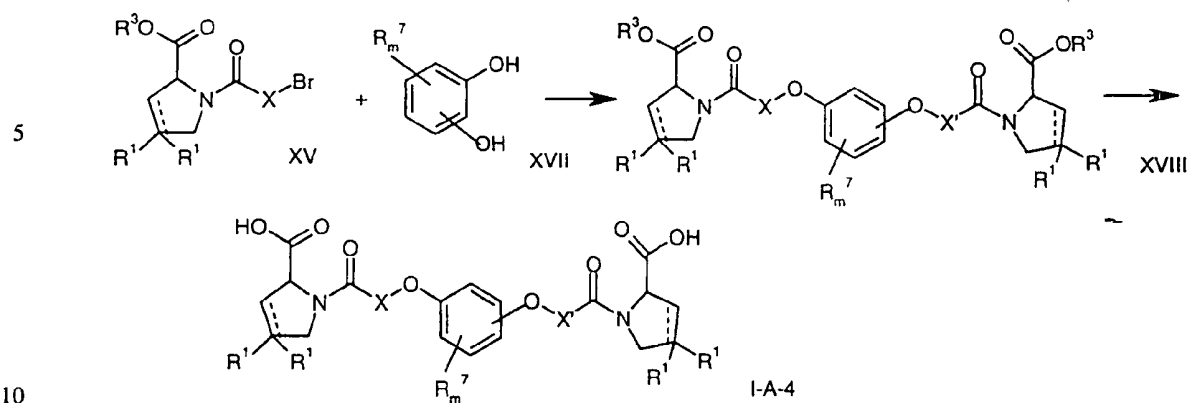
15

Reaksjonsskjema 5



30 hvor R^1 , R^3 og X har de ovenfor angitte betydninger.

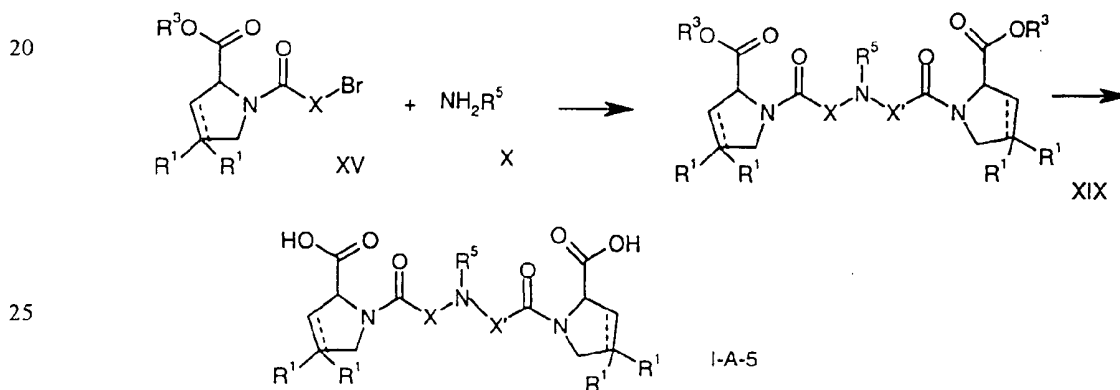
Reaksjonsskjema 6



hvor R^1 , R^3 og X har de ovenfor angitte betydninger, og R^7 er halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, hydroksy, karboksy, $-\text{COO}-$ lavere alkyl, nitrilo, 5-tetrazol, (2-karboksylsyre-pyrrolidin-1-yl)-2-okso-etoksy, N-hydroksykarbamimidoyl, 5-okso-[1,2,4]oksadiazolyl, 2-okso-[1,2,3,5]oksatiadiazolyl, 5-tiokso-[1,2,4]oksadiazolyl og 5-tert-butylsulfanyl[1,2,4]oksadiazolyl, og m er 0-4.

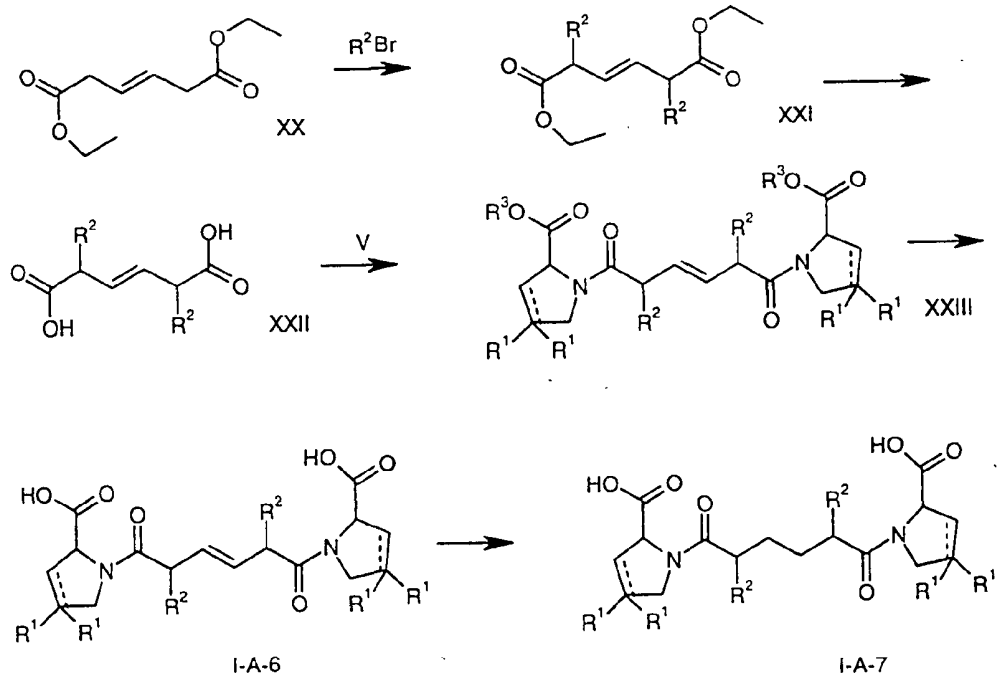
15

Reaksjonsskjema 7



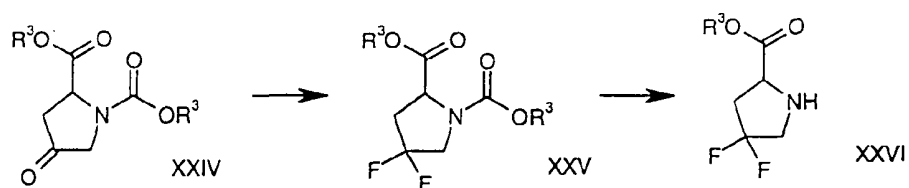
hvor R^1 , R^3 , R^5 , X og X' har de ovenfor angitte betydninger.

Reaksjonsskjema 8



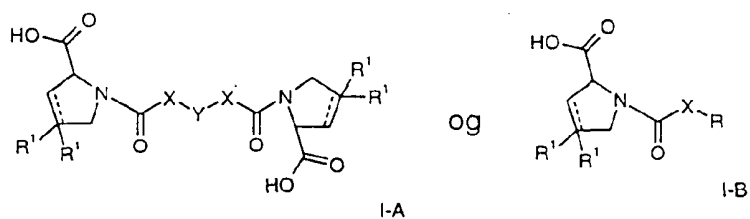
hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger.

Reaksjonsskjema 9

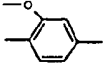
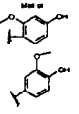
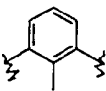
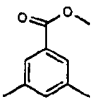
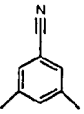
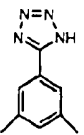


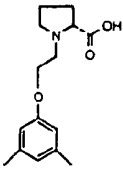
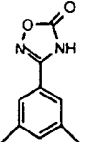
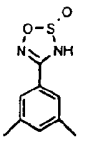
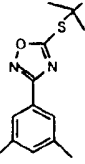
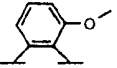
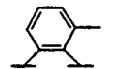
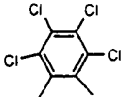
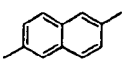
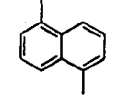
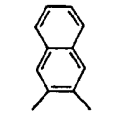
hvor R^3 har den ovenfor angitte betydning.

Fremstillingen av følgende eksempler er beskrevet mer detaljert:

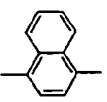


X	Y	X'	R	R ¹	Eksempel
$\begin{array}{c} \vdots \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	-S-S-	$\begin{array}{c} \vdots \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	-	H	1d
$\begin{array}{c} \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	-	-	SH	H	1c
$\begin{array}{c} \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	-S-S-	$\begin{array}{c} \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	-	H	2c
$\begin{array}{c} \vdots \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	-	-	SH	H	2b
-(CH ₂) ₂ -	-S-S-	-(CH ₂) ₂ -	-	H	3
-(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	-	H	4b
-CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃)-	-	H	5
CH(OCH ₃)CH ₂	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(OCH ₃)-	-	H	6b
-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-	H	7
-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	-	H	8b (R),(R)
-CH ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-	H	9b
-CH ₂ -	cn binding	-CH ₂ -	-	H	10b
-CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	-O-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	-	H	11
-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -	-	H	12
-CH ₂ -		-CH ₂ -	-	H	13 (R),(R)
-CH ₂ O-		-OCH ₃ -	-	H	14b (R),(R)
-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -	-	H	15c
-(CH ₂) ₂ -	-N[(CH ₂) ₂ CH ₃]-	-(CH ₂) ₂ -	-	H	16c
-CH ₂ -	-NHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	17c
-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	-	H	18

$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	-	H	19
	cn binding		-	H	20b
$-CH_2-$	-	-		H	21d
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	22b
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	23b
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	24b
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	25b
$-CH_2O-$	-	-		H	26b
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	27b
$-CH_2O-$	-	-		H	28b
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	29b
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	30b
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	31b
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	32
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	33b
$-CH_2O-$		$-OCH_2-$	-	H	34

-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	35b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	36b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	37b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	38b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	39b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	40b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	41b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	42b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	43b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	44b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	45b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	46b

-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	47b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	48b
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	49b
-CH ₂ NH-		-NHCH ₂ -	-	H	50b
-CH ₂ NH-		-NHCH ₂ -	-	H	51b
-CH ₂ -	-N[(CH ₂) ₃ CH ₃]-	-CH ₂ -	-	H	52b
-CH ₂ -	-N[(CH ₂) ₂ OCH ₃]-	-CH ₂ -	-	H	53b
-CH ₂ -	-N(CH ₂ C ₆ H ₅)-	-CH ₂ -	-	H	54b
-CH ₂ -	-N[(CH ₂) ₃ CH ₃]- CO-N[(CH ₂) ₃ CH ₃]-	-CH ₂ -	-	H	55c
-CH ₂ -	-N[CH ₂ C ₆ H ₅]- CO-N[CH ₂ C ₆ H ₅]-	-CH ₂ -	-	H	56c
-CH ₂ NH-	-	-	benzyl	H	57
-CH(CH ₃)-	-CH ₂ -	-CH(CH ₃)-	-	H	58b
-CH(CH ₃)-	en binding	-CH(CH ₃)-	-	H	59b
a bond		en binding	-	H	60b
a bond		en binding	-	H	61b
a bond		en binding	-	H	62b
a bond		en binding	-	H	63b
-CH ₂ -		-CH ₂ -	-	H	64b

-CH ₂ -		-CH ₂ -	-	H	65b
en binding		en binding	-	H	66b
en binding		en binding	-	H	67b
en binding		en binding	-	H	68b
en binding		en binding	-	H	69b
en binding		en binding	-	H	70b
-CH ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-	H	71b (S),(S)
-CH ₂ -		-CH ₂ -	-	H	72b (S),(S)
-CH ₂ O-		-OCH ₂ -	-	H	73b (S),(S)
-CH ₂ -		-CH ₂ -	-	H	74d
-CH ₂ -		-CH ₂ -	-	H	75d
-CH ₂ -		-CH ₂ -	-	H	76e
	-(CH ₂) ₂ -		-	H	77d
	-(CH ₂) ₂ -		-	H	78f
	-(CH ₂) ₂ -		-	H	79 2-dia- stereomer
CH(CH ₂ C ₆ H ₅)	-(CH ₂) ₂ -	-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-	-	H	80d
-CH[(CH ₂) ₄]-	-(CH ₂) ₂ -	-CH[(CH ₂) ₄]-	-	H	81d
-CH[(CH ₂) ₄]-	-(CH ₂) ₂ -	-CH[(CH ₂) ₄]-	-	H	82 2-dia- stereomer
-CH(i-prop.)-	-(CH ₂) ₂ -	-CH(i-prop.)-	-	H	83d

$-\text{CH}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{CH}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]-$	-	H	84d
$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$		$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	-	H	85e 3-dia- stereomerer
$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$	en binding	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$	-	H	86b
$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	-	H	87
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$	en binding	$-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$	-	H	88c
$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{CH}_2-$	-	H	89b
$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3]-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	-	H	90c
$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{cyklopropyl})-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	-	H	91b
$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{N}[\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2]-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	-	H	92c
$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	-	H	93b
$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	-	H	94b
$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{NH}-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	-	H	95c
$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	-	H	96
$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{N}[\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3]-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	-	H	97
$-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{CH}_2-$	-	H	98c (R),(S)
$-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{CH}_2-$	-	H	99c
$-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{CH}_2-$	-	F	100e
$-\text{CH}_2\text{O}-$		$-\text{OCH}_2-$	-	F	101b
$-\text{CH}_2-$		$-\text{CH}_2-$	-	F	102b
$-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{CH}_2-$	-	H, = binding	103f
$-\text{CH}_2\text{O}-$		$-\text{OCH}_2-$	-	H, = binding	104b

Som tidligere nevnt har forbindelsene med den generelle formel I-A og I-B ifølge oppfinnelsen verdifulle farmakologiske egenskaper. De kan benyttes ved alle former for sentral- og systemisk amyloidose, som er en forstyrrelse av proteinmetabolismen, hvor normalt løselige autologe proteiner avleires i vevene som unormale uløselige fibriller som forårsaker struktur- og funksjonell forstyrrelse.

Forbindelsene med formel I-A og I-B er blitt testet etter følgende metode:

Testmetode

Binding av SAP (serum amyloid P) til humane amyloid A β (1-42) fibriller

Nunc Fluoro Polysorp 96-brønns plater ble belagt med 0,5 μ g/brønn av A β 1-42 som var blitt eldet i 7 dager ved 37°C. Platene ble tørket i 3 dager ved 37°C, vasket med 2 x 150 μ L TC (10 mM Tris, 138 mM NaCl, 6 mM CaCl₂, 0,05% NaN₃, pH 8,0) med 1% bovint serumalbumin. Deretter ble det til hver brønn tilsatt 50 μ L TC inneholdende 8% bovint serumalbumin, 25 μ L forbindelse i TC og 25 μ L 40 nM [125I]serum-amyloidprotein i TE (10 mM EGTA i stedet for Ca). Inkubering ble foretatt over natten ved romtemperatur, og brønnene ble vasket to ganger med 180 μ L TC inneholdende 1% bovint serumalbumin. For å bestemme radioaktivitet ble 100 μ L Microscint 40 tilsatt til hver brønn og radioaktiviteten målt i en TopCount (Packard). IC₅₀ (μ M) av foretrukne forbindelser med formel I-A og I-B ligger i området ca. 0,2-2,0.

Forbindelsene med formel I-A og I-B og deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, deres mono- og di-estere og cykliske imider derav, kan benyttes som medikamenter, f.eks. i form av farmasøytiske preparater. De farmasøytiske preparatene kan administreres peroralt, f.eks. i form av tabletter, overtrukne tabletter, drasjéer, hårde og myke gelatinkapsler, løsninger, emulsjoner eller suspensjoner. Administreringen kan imidlertid også foretas rektalt, f.eks. i form av suppositorier, parenteralt, f.eks. i form av injeksjonsløsninger, eller nasalt.

For fremstillingen av farmasøytiske preparater kan forbindelsene med formel I-A og I-B og de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og estere derav, behandles med farmasøytisk inerte, uorganiske eller organiske bærere. Laktose, maisstivelse eller derivater derav, talk, stearinsyre eller dens salter og lignende, kan benyttes for eksempel som slike bærere for tabletter, overtrukne tabletter, drasjéer og hårde gelatinkapsler. Egnede bærere for myke gelatinkapsler er for eksempel

vegetabiliske oljer, voks, fett, halv-faste og flytende polyoler og lignende. Avhengig av virkestoffets natur er det vanligvis ikke nødvendig med bærere når det er tale om myke gelatinkapsler. Egnede bærere for fremstillingen av løsninger og siruper er for eksempel vann, polyoler, glycerol, vegetabiliske oljer og lignende. Egnede bærere for suppositorier er for eksempel naturlige eller herdede oljer, voks, fett, halvflytende eller flytende polyoler og lignende.

De farmasøytiske preparatene kan dessuten inneholde konserveringsmidler, solubiliseringssmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler, emulgeringsmidler, søtningsmidler, fargestoffer, aromastoffer, salter for å variere det osmotiske trykk, buffere, overtrekksmidler eller antioksydanter. De kan dessuten også inneholde terapeutisk verdifulle substanser.

Medikamenter som inneholder en forbindelse med formel I-A eller I-B eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt eller mono- og di-estere derav, samt en terapeutisk inert bærer, er også gjenstand for foreliggende oppfinnelse, i likhet med en fremgangsmåte for deres fremstilling som består i å bringe sammen én eller flere forbindelser med formel I-A og I-B og/eller farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og mono- og di-estere derav, i en galenisk administrasjonsform sammen med én eller flere terapeutisk inerte bærere.

Forbindelser i henhold til oppfinnelsen med den generelle formel I-A og I-B så vel som deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og mono- og di-estere derav, kan benyttes ved behandling eller forebyggelse av sentral og systemisk amyloidose. De mest vanlige lidelser som er assosiert med amyloidose er Alzheimers sykdom (AD), aldersdiabetes mellitus eller amyloidose;

- som en betydelig årsak til ikke-ischemisk hjertesvikt,
- som komplikasjon ved langtids hemodialyse ved nyresvikt,
- som komplikasjon ved monoklonale gammopatier,
- fra kroniske inflammatoriske forstyrrelser,
- fra kroniske infeksjoner og
- fra visse cancertyper.

Dessuten omfatter amyloidose mange forskjellige sykdommer, så som former av arvelig amyloidose, med den mest vanlige familiær amyloid polyneuropati (FAP), skrapesyke og Kreuzfeld-Jakobs sykdom.

Dessuten kan foreliggende forbindelser benyttes for fremstilling av tilsvarende medikamenter. Doseringen kan variere innenfor et vidt område og vil selvsagt bli tilpasset de individuelle krav for hvert enkelt tilfelle. Når det gjelder peroral administrering, ligger doseringen i området ca. 0,1 mg per dose til ca. 5000 mg per dag, av en forbindelse med den generelle formel I-A eller I-B, eller en tilsvarende mengde av et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt, eller mono- og di-estere derav, selv om den øvre grense også kan overskrides når dette vises å være indisert.

De etterfølgende eksempler gir en mer detaljert illustrasjon av foreliggende oppfinnelse. De er imidlertid ikke på noen måte ment å begrense oppfinnelsens ramme. Alle temperaturer er angitt i Celsius-grader.

Eksempel 1

(R)-1-[(S)-3-[(S)-3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-metyl-3-oksopropyl-disulfanyl]-2-metyl-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) 1-[(S)-3-(acetylsulfanyl)-20-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester og
1-[(R)-3-(acetylsulfanyl)-20-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

18,6 mL trietylamin ble tilsatt til en 0-5°C løsning av 23,2 g (135 mmol) D-prolin-tert-butylester i 230 mL tørr diklormetan. En løsning av 24,5 g (135 mmol) S-(3-klor-2-metyl-3-oksopropyl)etantiosyreester i 116 mL diklormetan ble tilsatt ved denne temperatur i løpet av 1 time, hvorpå omrøring ble fortsatt ved romtemperatur i 2 timer. Bunnfallet ble fjernet ved filtrering. Løsningen ble vasket med vann og tørket med natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet ved redusert trykk ga 41,4 g farveløs olje som ble kromatografert på 4 kg silikagel med eter/cykloheksan, 2/1, hvilket ga 19,6 g (46%) 1-[(R)-3-(acetylsulfanyl)-20-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester og 18,2 g (43%) 1-[(S)-3-(acetylsulfanyl)-20-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester og en 1,6 g blanding av epimerer.

MS m/e = 315 (M⁺, 3), 259 (10), 242 (100), 172 (10), 145 (32), 70 (22);
[α]_D=+156,7° (1% EtOH).

b) 1-[(S)-3-acetylsulfanyl-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre

15,45 g (48,9 mmol) 1-[(S)-3-(acetylsulfanyl)-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester ble omrørt med 99 mL trifluoreddiksyre og 55 mL anisol under argon i 3 timer. Blandingen ble inndampet under vakuum. Residuet ble løst i ca. 100 mL iskald etylacetat og vasket med ca. 200 mL av en iskald vandig løsning av natriumbikarbonat. Konsentrert saltsyre ble tilsatt under iskjøling inntil pH 1-2. Den vandige fase ble ekstrahert fire ganger med iskald etylacetat, tørket med natriumsulfat og inndampet. Utbyttet var 11,6 g (91%) 1-[(S)-3-(acetylsulfanyl)-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksylysyre som ble benyttet uten videre rensing.

10 $[\alpha]_D = -11,8^\circ$ (0,6% EtOH).

c) 1-[(S)-3-merkpto-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksylysyre

11,59 g (44,69 mmol) 1-[(S)-3-acetylsulfanyl-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksylysyre ble ved romtemperatur under argon løst i 70 mL argon-vasket metanol. Etter tilsetning av 70 mL 10N ammoniakk i metanol, ble omrøring fortsatt i 2 timer ved romtemperatur. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under vakuum. Residuet ble tatt opp med 5% vandig KHSO_4 -løsning og ekstrahert seks ganger med diklormetan. Det organiske lag ble vasket to ganger med 5% vandig KHSO_4 -løsning, tre ganger med 1N saltsyre og tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet og krystallisasjon fra etylacetat/heksan førte til 6,25 g (64%) 1-[(S)-3-merkpto-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksylysyre med smp. 99-101°C. $[\alpha]_D = +40,7^\circ$ (1% EtOH)

d) (R)-1-[(S)-3-[(S)-3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-metyl-3-oksopropyldisulfanyl]-2-metyl-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

En løsning av 749 mg (3,0 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$ i 90 mL vann ble ved romtemperatur tilsatt til en løsning av 651,85 mg (3,0 mmol) 1-[(S)-3-merkpto-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksylysyre i 90 mL diklormetan. Blandingen ble kraftig omrørt i 10 minutter og filtrert. Den vandige fase ble vasket 5 ganger med diklormetan, de organiske fasene ble vasket med saltvann og tørket med magnesiumsulfat, hvorpå løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Krystallisasjon fra diklormetan/heksan ga 275,3 mg (43%) (R)-1-[(S)-3-[(S)-3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-

1-yl]-2-metyl-3-oksopropyl-disulfanyl]-2-metylpropionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre
med smp. 142-144°C.

$[\alpha]_D^{20} = +42,8^\circ$ (1% CHCl_3)

5

Eksempel 2

(R)-1-[(R)-3-[(R)-3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-metyl-3-oksopropyl-disulfanyl]-2-metyl-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) 1-[(R)-3-acetylsulfanyl-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre

18,9 g (60,0 mmol) 1-(3-acetylsulfanyl-2-metyl-propionyl)-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester ble omrørt med 120 mL trifluoreddiksyre og 75 mL anisol under argon i 3 timer. Blandingen ble inndampet under vakuum. Residuet ble løst i iskald etylacetat og vasket med en iskald vandig løsning av natriumbikarbonat. Konsentrert saltsyre ble tilsatt under isavkjøling inntil pH 2-3. Den vandige fase ble ekstrahert tre ganger med iskald etylacetat, tørket med natriumsulfat og inndampet. Utbyttet var 15,3 g (98%) 1-[(R)-3-acetylsulfanyl-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre, som ble benyttet uten videre rensing.

$[\alpha]_D^{20} = +127,8^\circ$ (1% EtOH)

b) 1-[(R)-3-merkpto-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre

2,98 g (11,5 mmol) 1-[(R)-3-acetylsulfanyl-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre ble ved romtemperatur under argon løst i 15 mL argon-vasket metanol. Etter tilsetning av 15 mL ammoniakk i metanol, ble omrøring fortsatt i 2 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble deretter avdestillert under vakuum ved romtemperatur. Residuet ble tatt opp med 5% vandig KHSO_4 -løsning og ekstrahert 6 ganger med diklormetan og 3 ganger med etylacetat. De organiske lagene ble vasket to ganger med 5% vandig KHSO_4 -løsning, tre ganger med 1N saltsyre og tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet og krystallisasjon fra etylacetat/heksan førte til 1,59 g (64%) 1-[(R)-3-merkpto-2-metyl-propionyl]-(R)-pyrrolidin-2-karboksytsyre med smeltepunkt 98-100°C. $[\alpha]_D^{20} = +128,8^\circ$ (1% EtOH).

c) (R)-1-[(R)-3-[(R)-3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-metyl-3-oksopropyl-disulfanyl]-2-metyl-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

Analogt med Eksempel 1d):

MS m/e (%): 432 (M^+ , 2) 217 (100), 184 (76), 172 (67), 142 (13), 70 (79), 41 (21).

Eksempel 3

(R)-1-[3-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyldisulfanyl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

- 5 0,9 g (4 mmol) 1-(3-merkaptopropionyl)-(R)-pyrrolidin-2-karboksylysyre (råmateriale) ble løst i diklormetan og ekstrahert med 50 mL av en mettet vandig løsning CuSO₄. Den vandige fase ble ekstrahert to ganger med diklormetan, de kombinerte organiske fasene filtrert, tørket med magnesiumsulfat og inndampet. Kromatografi med diklormetan/acetone/maursyre, 80/20/1, ga 70 mg (R)-1-[3-[3-[(R)-
10 2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyldisulfanyl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre som en farveløs olje.
ISN - MS: 403 (M-H).

Eksempel 4

- 15 (R)-1-[9-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-9-okso-nonanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre
a) (R)-1-[9-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-9-okso-nonanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

- 0,97 g (4 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid i 25 mL diklormetan ble omrørt med 450 mg (2 mmol) azelaoylklorid og 1,12 mL (8 mmol) trietylamin i 20
20 timer under argon ved romtemperatur. Ekstraksjon med 2N saltsyre og saltvann, tørking med natriumsulfat og inndampning ga 1,2 g olje, som ble kromatografert over silikagel med acetoacetat for å gi 0,9 g (80%) (R)-1-[9-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-9-okso-nonanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester som en farveløs olje.
25 ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 1,1-2,4 (m, 22H), 3,4-3,7 (m, 4H), 4,4-4,6 (m, 2H), 5,1-5,3 (2xAB, 4H), 7,34 (m, 10H).

b) (R)-1-[9-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-9-okso-nonanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

100 mg (0,18 mmol) (R)-1-[9-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-9-okso-nonanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester i 20 mL etanol ble hydrogenert i nærvær av 20 mg 5% Pd på kull i 2 timer ved romtemperatur. Filtrering og inndampning ga 60 mg (R)-1-[9-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-9-okso-nonanoyl]pyrrolidin-2-karboksylysyre som en farveløs olje. ISP-MS: 383 (MH⁺).

Eksempel 5

(R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetyl-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

1,2 g (5,0 mmol) 2,7-dimetyl-oktandioylklorid ble løst i 100 ml dimetylformamid og tilsatt 1,15 g (10 mmol) D-prolin og 1,4 mL (10 mmol) trietylamin, hvorpå blandingen ble oppvarmet til 50°C i 5 minutter. Omrøring ble fortsatt ved romtemperatur over natten. Løsningsmidlet ble avdestillert og residuet tatt opp i 30 mL 2N saltsyre. Ekstraksjon med etylacetat, tørking med natriumsulfat, inndampning og kromatografi over silikagel med kloroform/acetone/maursyre, 80/15/5 ga 0,11 g (R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetyl-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre som en farveløs olje. ISP-MS: 397 (MH⁺).

Eksempel 6

(R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetoksy-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[8-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetoksy-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

0,25 g (1,1 mmol) 2,7-dimetoksy-oktandisyre i en blanding av 25 mL tetrahydrofuran og 20 mL diklormetan ble tilsatt en løsning av 0,35 g (2,1 mmol) karbonyldiimidazol i 15 mL tetrahydrofuran. Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer ble det tilsatt 0,52 g (2,16 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid i 10 mL diklormetan og 0,54 g trietylamin og omrøring fortsatt i 18 timer.

Etter filtrering ble løsningsmidlet avdestillert og residuet løst i etylacetat og ekstrahert med 2N saltsyre og vann. Tørking med natriumsulfat, inndampning av

løsningsmidlet og kromatografi over silikagel med etylacetat førte til 0,21 g (R)-1-[8-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetoksy-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester som en farveløs olje.

S-ISP: 609 (M+H)⁺.

5

b) (R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetoksy-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

182 mg (0,3 mmol) (R)-1-[8-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetoksy-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester i 10 mL metanol, ble hydrogenert i nærvær av 30 mg 5% Pd på kull. Filtrering og inndampning av løsningsmidlet førte til 109 mg (84%) (R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetoksy-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre som en farveløs olje.

10

MS: 427 (M-H)⁻.

15

Eksempel 7

(R)-1-[7-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-7-okso-heptanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

En blanding av 0,99 g (5 mmol) pimeloylklorid, 1,15 g (10 mmol) D-prolin og 1,4 mL (10 mmol) trietylamin i 100 mL dimetylformamid, ble oppvarmet til det ble oppnådd en klar løsning, og ble deretter omrørt over natten ved romtemperatur.

20

Løsningsmidlet ble avdestillert under vakuum. Residuet ble tatt opp med 2N saltsyre og ekstrahert med diklormetan. Fordampning av løsningsmidlet og kromatografi over silikagel med kloroform/acetone/maursyre, 80/15/5, førte til 0,27 g (R)-1-[7-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-7-okso-heptanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre som en olje.

MS: 353 (M-H)⁻.

25

Eksempel 8

(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[6-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

0,97 g (10 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid i 70 mL diklormetan ble omrørt med 0,92 g (5 mmol) adipoylchlorid og 2,8 mL (20 mmol) trietylamin under argon ved romtemperatur over helgen. Ekstraksjon med 2N saltsyre og vann, tørking med natriumsulfat, inndampning og kromatografi over silikagel med acetoacetat førte til 0,42 g (16%) (R)-1-[6-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester som en farveløs olje.

MS-ISP: 521 (M+H)⁺.

b) (R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

410 mg (0,79 mmol) (R)-1-[6-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester i 100 mL metanol, ble hydrogenert i nærvær av 50 mg 5% Pd på kull. Filtrering og fordampning av løsningsmidlet førte til 160 mg (59%) (R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre som en farveløs olje.

MS: 339 (M-H)⁻.

Eksempel 9

(R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[5-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

0,97 g (10 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid i 70 mL diklormetan ble omrørt med 0,85 g (5 mmol) glutaryldiklorid og 2,8 mL (20 mmol) trietylamin under argon ved romtemperatur over natten. Ekstraksjon med 2N saltsyre og saltvann, tørking med natriumsulfat, inndampning og kromatografi over silikagel med acetoacetat for å gi 0,44 g (17%) (R)-1-[5-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester som farveløs olje.

MS-ISP: 507 (M+H)⁺.

b) (R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

440 mg (0,87 mmol) (R)-1-[5-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester i 100 mL etanol, ble hydrogenert i nærvær av 40 mg 5% Pd på kull. Filtrering og inndampning av løsningsmidlet førte til 130 mg (46%) (R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre som en farveløs olje.
MS-ISP: 327 (M+H)⁺.

10

Eksempel 10

(R)-1-[4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-4-okso-butyryl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[4-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-4-okso-butyryl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

Til en løsning av 300 mg (1,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 0,35 mL (2,5 mmol) trietylamin i 9 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 68 mL (0,6 mmol) succinylklorid, hvorpå omrøring ble fortsatt i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket suksessivt med mettet ammoniumklorid-løsning, mettet natriumbikarbonat-løsning og tilslutt med vann, og de organiske faser ble ekstrahert tilbake med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 286 mg (94%) av tittelforbindelsen som en blekgul olje.
MS m/e (%): 510 (M+NH₄⁺, 20), 493 (M+H⁺, 100), 288 (80).

b) (R)-1-[4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-4-okso-butyryl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 256 mg (0,5 mmol) (R)-1-[4-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-4-okso-butyryl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester i 5 mL etanol, ble omrørt med 13 mg 10% palladium på kull under 1 atm. hydrogen i 16 timer ved romtemperatur. Etter filtrering for å fjerne katalysatoren, førte konsentrering i vakuum til 170 mg (100%) av tittelforbindelsen (R)-1-[4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-4-okso-butyryl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre som en farveløs viskøs olje.
MS m/e (%): 313 (M+H)⁺, 100).

Eksempel 11

(R)-1-[[2-[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]etoksy]etoksy]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En blanding av 1,04 g (4 mmol) 2,2'-[oksybis(2,1-etandiyloksy)]bisacetylchlorid, 0,92 g (8 mmol) D-prolin og 1,2 mL trietylamin i 200 mL dimetylformamid, ble omrørt i tre dager ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble avdestillert under vakuum.

Residuet ble kromatografert over silikagel med metanol for å gi 0,42 g (R)-1-[[2-[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]etoksy]etoksy]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre som et beige hygroskopisk faststoff.

MS-ISP: 417 (M+H)⁺.

Eksempel 12

(R)-1-[3-[4-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-fenyl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En blanding av 1,30 g (5 mmol) 1,4-benzen-dipropanoyl-diklorid, 1,15 g (10 mmol) D-prolin og 1,5 mL trietylamin i 100 mL dimetylformamid, ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur. Suspensjonen ble filtrert og løsningsmidlet avdestillert under vakuum. Residuet ble tatt opp i acetoacetat, vasket med 2N saltsyre, tørket over natriumsulfat og kromatografert over silikagel med diklormetan/acetone/maursyre, 80/5/15 for å gi 0,48 g (R)-1-[3-[4-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-fenyl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre som et farveløst skum.

MS-ISP: 417 (M+H)⁺.

Eksempel 13

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En blanding av 1,15 g (5 mmol) 1,4-benzen-diacetyl-diklorid, 1,15 g (10 mmol) D-prolin og 1,5 mL trietylamin i 100 mL dimetylformamid, ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble avdestillert under vakuum. Residuet ble tatt opp i 30 mL 2N saltsyre, behandlet med ultralyd, filtrert og tørket for å gi 1,19 g brunt faststoff. Dette ble omrørt og tilbakeløpsbehandlet i 30 minutter i 300 mL metanol. Filtrering, inndampning og omkrystallisasjon fra metanol/acetoacetat ga 0,18 g (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre som gule krystaller med smeltepunkt 210-214°C.

MS-ISP: 389 (M+H)⁺.

Eksempel 14

(R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]fenoksy]acetyl]-pyrrolidin-2-
 5 karboksylsyre

a) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-
fenoksy]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-benzylester

Til 0,566 g (2,5 mmol) 1,2-fenylendioksyeddiksyre i 60 mL tetrahydrofuran ble det tilsatt en løsning av 0,81 g (5 mmol) karbonyldiimidazol i 25 mL tetrahydrofuran.

10 Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer ble 1,21 g (5 mmol) D-prolin-benzylesterhydroklorid i 30 mL diklormetan og 1,4 mL trietylamin tilsatt og omrøring fortsatt over helgen. Blandingen ble ekstrahert med 2N saltsyre og saltvann. Tørring med natriumsulfat, fordampning av løsningsmidlet og kromatografi over silikagel med etylacetat, førte til 0,25 g (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-

15 okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-benzylester som en farveløs olje.

MS m/e (%): 600 (1, M⁺), 509 (1), 368 (25), 246 (17), 217 (19), 204 (14), 91 (100).

b) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-
 20 pyrrolidin-2-karboksylsyre

230 mg (0,38 mmol) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-benzylester i 100 mL etanol, ble hydrogenert i nærvær av 30 mg 5% Pd på kull. Filtrering og inndampning av løsningsmidlet førte til 0,2 g (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-

25 etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre som et farveløst glass (som fremdeles inneholdt små mengder etanol).

MS-ISP: 421 (M+H)⁺.

Eksempel 15

30 (R)-1-[3-[6-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-pyridin-2-yl]-propionyl]-
pyrrolidin-2-karboksylsyre

a) 3-[6-(2-karboksy-etyl)-pyridin-2-yl]-propionsyre

En blanding av 25,6 g (0,2 mol) naftalin og 1,39 g (0,2 mol) litium i 150 mL tetrahydrofuran ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Etter avkjøling til -15°C ble

en løsning av 5,72 mL (0,1 mol) eddiksyre i 10 mL tetrahydrofuran tilsatt og omrøring fortsatt i tre timer ved romtemperatur. Deretter ble 13,3 g (0,5 mol) 2,6-bis-(brommetyl)pyridin i 65 mL tetrahydrofuran tilsatt og omrøring fortsatt over natten ved romtemperatur. 200 mL eter ble tilsatt og blandingen ekstrahert med vann.

- 5 Vannlagene ble filtrert gjennom 200 mL BioRad AG1-X8 ionebytter. Ionebytteren ble vasket med vann inntil den var nøytral og ble deretter eluert med eddiksyre/vann. Produktholdige fraksjoner ble inndampet, løst i vann og lyofilisert for å gi 3,9 g (35%) 3-[6-(2-karboksy-etyl)-pyridin-2-yl]-propionsyre som et lysegult pulver. MS m/e (%): 223 (M^+ , 15), 178 (100), 160 (81), 132 (68), 104 (16), 77 (13).

10

b) (R)-1-[3-[6-[3-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-pyridin-2-yl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

- Til 0,45 g (2,0 mmol) 3-[6-(2-karboksyetyl)-pyridin-2-yl]-propionsyre i en blanding av 25 mL tetrahydrofuran og 25 mL diklormetan, ble det tilsatt en løsning av 15 0,65 g (4,0 mmol) karbonyldiimidazol i 20 mL tetrahydrofuran. Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer ble 0,97 g (4,0 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid i 50 mL diklormetan og 1,12 g trietylamin tilsatt og omrøring fortsatt i 18 timer. Deretter ble etylacetat tilsatt til blandingen etterfulgt av ekstraksjon med vann. Tørking med natriumsulfat, inndampning av løsningsmidlet og kromatografi over 20 silikagel med etylacetat/heksan, 2/8, deretter etylacetat, deretter etylacetat/metanol, 95/5, etterfulgt av en ny kromatografering av produktholdige fraksjoner på silikagel med aceton/heksan, 6/4, førte til 0,18 g (15%) (R)-1-[3-[6-[3-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-pyridin-2-yl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester som en farveløs olje.
- 25 MS-ISP: 598 ($M+H$)⁺.

c) (R)-1-[3-[6-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-pyridin-2-yl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

- 0,17 g (0,29 mmol) (R)-1-[3-[6-[3-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-pyridin-2-yl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester i 100 mL 30 etanol, ble hydrogenert i nærvær av 35 mg 5% Pd på kull. Filtrering og inndampning av løsningsmidlet førte til 0,11 g (92%) (R)-1-[3-[6-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-pyridin-2-yl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre som en farveløs olje. MS-ISP: 418 ($M+H$)⁺.

Eksempel 16

(R)-1-[3-[[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-propyl-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

5 a) (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

Til en løsning av 390 mg (1,6 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 0,47 mL (3,4 mmol) trietylamin i 20 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 0,2 mL (2,4 mmol) akryloylchlorid og omrøring fortsatt i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket suksessivt med vann, 1M saltsyre og en gang til med vann, hvorpå de vandige fasene ble ekstrahert på nytt med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 420 mg (100%) av tittelforbindelsen (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester som en farveløs olje.

MS m/e (%): 259 (M⁺, 25), 124 (100), 91 (25), 70 (21).

15 b) (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-propylamino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

En løsning av 400 mg (1,5 mmol) (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester og 63 mL (0,75 mmol) propylamin i 5 mL acetonitril ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur, deretter i 6 timer ved 45°C og tilslutt i 16 timer ved 80°C. Konsentrering i vakuum og hurtigkromatografi (20% H₂O i aceton) førte til 84 mg (19%) av tittelforbindelsen (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-propylamino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester som en blekgul olje.

25 MS m/e (%): 578 (M+H⁺, 100).

c) (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-propylamino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 84 mg (0,15 mmol) (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-propylamino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester i 3 mL metanol, ble omrørt med 10 mg 10% palladium på kull under 1 atm. hydrogen i 16 timer ved romtemperatur. Etter filtrering for å fjerne katalysatoren, førte konsentrasjon i vakuum til 58 mg (100%) av tittelforbindelsen

(R)-1-[3-[[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-propylamino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre som et hvitt faststoff.

MS m/e (%): 398 (M+H⁺, 100).

5

Eksempel 17

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-ureido]-pyrrolidin-2-karboksyisyre

a) (R)-1-tert-butoksykarbonylaminoacetyl-pyrrolidin-2-karboksyisyre-benzylester

- 1,21 g (5 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid ble løst i 100 mL diklormetan og omrørt med 0,7 mL trietylamin. Blandingen ble ekstrahert med vann, tørket med natriumsulfat og inndampet. Residuet ble løst i en blanding av 100 mL tetrahydrofuran og 50 mL kloroform. 1,03 g (5 mmol) N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 0,88 g (5 mmol) BOC-glycin ble tilsatt og omrøring fortsatt i 18 timer ved romtemperatur. Fem dråper eddiksyre ble tilsatt og etter 10 minutter ved romtemperatur, ble blandingen filtrert og løsningsmidlet avdestillert. Residuet ble tatt opp i acetoacetat, vasket med vandig sitronsyre, vandig natriumbikarbonat og vann, tørket med natriumsulfat og løsningsmidlet avdestillert. Kromatografi over silikagel med diklormetan/metanol, 99/1 førte til 1,43 g (79%) (R)-1-tert-butoksykarbonylaminoacetyl-pyrrolidin-2-karboksyisyre-benzylester som en farveløs olje.
- MS m/e (%): 363 (M+H⁺, 1), 306 (29), 289 (10), 114 (44), 91 (76), 70 (100), 57 (64).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-ureido]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

8,6 mL trifluoreddiksyre ble dråpevis tilsatt til en 0°C løsning av 1,57 g (4,34 mmol) (R)-1-tert-butoksykarbonylaminoacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester i 8,6 mL diklormetan og omrøring fortsatt i 1/2 time ved romtemperatur. Løsningen ble vasket med vandig natriumbikarbonat, tørket med natriumsulfat og inndampet. Residuet ble løst i 200 mL diklormetan og omrørt med 0,21 g (0,7 mmol) trifosgen og 1,8 mL (13 mmol) trietylamin i 4 timer ved romtemperatur. Blandingen ble ekstrahert med 1N saltsyre, tørket med natriumsulfat og inndampet. Det gjenværende 1,15 g residuum ble kromatografert over silikagel med diklormetan/metanol, 96/4, hvorpå produktholdige fraksjoner ble kromatografert på nytt over silikagel med diklormetan/acetone/maursyre, 80/15/5, for å gi 0,23 g (33%) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-ureido]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester som en olje.

MS-ISP: 551 (M+H)⁺.

c) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-ureido]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

0,14 g (0,36 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-ureido]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester i 60 mL etanol, ble hydrogenert i nærvær av 40 mg 5% Pd på kull. Filtrering, inndampning av løsningsmidlet og krystallisasjon fra metanol/etylacetat, førte til 0,07 g (52%) som hvite krystaller med smeltepunkt 157-160°C.

Eksempel 18

(R)-1-[10-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-10-okso-dekanoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-Ca-salt (1:1)

En blanding av 1,20 g (5 mmol) sebacylklorid, 1,15 g (10 mmol) D-prolin og 1,4 mL (10 mmol) trietylamin i 100 mL dimetylformamid, ble omrørt over helgen ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble avdestillert under vakuum. Residuet ble tatt opp med 40 mL vandig sitronsyre og ekstrahert med etylacetat. Inndampning av løsningsmidlet og kromatografi over silikagel med kloroform/acetone/maursyre,

80/5/15, førte til 1,21 g (R)-1-[10-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-10-okso-dekanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre som en olje.

MS-ISP: 397 (M+H)⁺.

- 0,89 g (2,24 mmol) av denne oljen ble løst i 50 mL etanol og omrørt med
- 5 0,175 g (2,24 mmol) kalsiumhydroksyd i 48 timer. Suspensjonen ble filtrert. Det faste residuet ble tatt opp i 15 mL vann, oppvarmet til 80°C, filtrert i varm tilstand og inndampet. Residuet ble suspendert i eter, filtrert og vasket med eter for å gi 0,5 g (R)-1-[10-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-10-okso-dekanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-Ca-salt (1:1), som et hvitt faststoff.
- 10 C (teoretisk) 55,28 H (teoretisk) 6,96 N (teoretisk) 6,45
C (funnet) 55,29 H (funnet) 7,11 N (funnet) 6,08

Eksempel 19

- (R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-
- 15 Ca-salt (1:1)

- En blanding av 1,10 g (5 mmol) suberoylchlorid, 1,15 g (10 mmol) D-prolin og 1,15 mL (10 mmol) trietylamin i 100 mL dimetylformamid ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble avdestillert under vakuum. Residuet ble tatt opp med 40 mL vandig sitronsyre og ekstrahert med etylacetat. Inndampning av
- 20 løsningsmidlet og kromatografi over silikagel med kloroform/acetone/maursyre, 80/5/15, førte til 0,8 g (R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre som en olje.
- MS-ISP: 367 (M-H)⁻

- 0,79 g (2,15 mmol) av denne oljen ble løst i 40 mL etanol og omrørt med
- 25 0,167 g (2,15 mmol) kalsiumhydroksyd i 20 timer. Suspensjonen ble filtrert og det faste residuet løst i 25 mL vann. Løsningen ble filtrert og inndampet for å gi 0,5 g (R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-Ca-salt (1:1) som et hvitt faststoff.

Eksempel 20

(R)-1-[4'-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl-karbonyl]-2,2']-bitiazolyl-4-yl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[4'-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl-karbonyl]-[2,2']-bitiazolyl-4-yl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Tionylklorid (2 mL) ble tilsatt til en løsning av 0,26 g (1 mmol) [2,2']-bitiazolyl-4,4'-dikarboksylysyre i 20 mL tetrametylurea og blandingen omrørt i 3 dager ved romtemperatur. Overskudd av tionylklorid og løsningsmidlet ble avdestillert under vakuum. Residuet ble tatt opp tre ganger i dimetylformamid og inndampet og deretter løst i 50 mL pyridin. 0,28 g (1,1 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid ble tilsatt og omrøring fortsatt ved romtemperatur i 24 timer. Løsningsmidlet ble avdestillert, residuet tatt opp i acetoacetat og ekstrahert med 2N HCl og saltvann. Tørking med natriumkarbonat, inndampning av løsningsmidlet og kromatografi på silikagel med acetoacetat/heksan, 1:1, førte til 0,094 g (R)-1-[4'-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl-karbonyl]-[2,2']-bitiazolyl-4-yl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester.

MS m/e (%): 630 (M^+ , 24), 539 (17), 495 (44), 449 (51), 380 (25), 329 (33), 313 (30), 223 (38), 194 (83), 180 (66), 145 (24), 137 (21), 91 (100).

b) (R)-1-[4'-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl-karbonyl]-[2,2']-bitiazolyl-4-yl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

0,51 g (0,08 mmol) (R)-1-[4'-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-[2,2']-bitiazol-4-yl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester i 50 mL metanol ble omrørt ved romtemperatur med 5 mL 2N natriumhydroksyd-løsning i 64 timer. Etter tilsetning av 2N saltsyre inntil pH 1, ble blandingen ekstrahert med diklormetan. Ekstraktene ble tørket med natriumsulfat og inndampet. Kromatografi over silikagel med diklormetan/acetone/maursyre, 80/15/5, ga 0,04 g (R)-1-[4'-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl-karbonyl]-[2,2']-bitiazolyl-4-yl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre som et farveløst faststoff.

MS-ISP: 451 ($M+H$)⁺.

Eksempel 21(R)-1-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-acetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyrea) (R)-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

Tittelforbindelsen ble fremstillet etter en litteraturmetode (M. Thorsen, T.P.

- 5 Andersen, U. Pedersen, B. Yde & S.-O. Lawesson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5633-5636.

Ved å gå ut fra 25,0 g (217 mmol) D-prolin, ble det oppnådd 27,2 g (74%) (R)-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester som en farveløs olje.

10 b) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

Til en løsning av 64,9 g (322 mmol) bromacetyl-bromid i 250 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt en løsning av 27,5 g (161 mmol) (R)-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester og 30 mL (177 mmol) N-etyldiisopropylamin i 150 mL diklormetan i løpet av 40 minutter. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til

15 romtemperatur over natten og ble deretter helt over i 600 mL vann. Den organiske fase ble fraskilt og vannfasen ekstrahert med 600 mL diklormetan. De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet natriumbikarbonatløsning og saltvann, tørket (magnesiumsulfat) og inndampet for å gi 44,1 g (94%) av tittelforbindelsen som en brun olje som krystalliserte ved henstand ved romtemperatur.

- 20 Smeltepunkt 51,5-53,2°C.

c) (R)-1-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-acetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

- Til en løsning av 34,3 g (200 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-
- 25 karboksylysyre-tert-butylester i 350 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 27,9 mL (200 mmol) trietylamin. Etter omrøring i 45 minutter ved denne temperatur, ble 17,8 g (200 mmol) bromacetyl-bromid dråpevis tilsatt. Omrøring ble fortsatt ved 0°C i 3 timer, hvorpå en løsning av 250 mL 1N saltsyre ble tilsatt. Den organiske fase ble fraskilt og vasket med mettet natriumbikarbonat-løsning og saltvann, tørket
- 30 (magnesiumsulfat) og inndampet for å gi 45 g brun olje. Utgning med etylacetat og avkjøling til -78°C ga 7,1 g (9%) blekgult faststoff.

Smeltepunkt 75,0-76,0°C. MS m/e (%): 405 (M+Na⁺, 11), 383 (M+H⁺, 100).

d) (R)-1-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-acetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre

En løsning av 382 mg (1,0 mmol) (R)-1-[[[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten.

- 5 Filtrering og tørking ga 300 mg (kvantitativt) RO-64-2799/000 som et blekgult amorf og hygroskopisk faststoff som fremdeles inneholdt spor av trifluoreddiksyre.

MS m/e (%): 269 (M-H⁺, 4,5), 113 (CF₃CO₂⁻, 100).

Eksempel 22

- 10 (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 236 mg (2,1 mmol) kalium-tert-butylat i 2 mL

- 15 dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 110 mg (1,0 mmol) hydrokinon i 2 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 584 mg (2,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur.

- 20 Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 380 mg (71%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 550 (M+NH₄⁺, 100), 477 (23), 421 (65).

- b) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

- 25 En løsning av 350 mg (0,66 mmol) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 265 mg (96%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 443 (M+Na⁺, 48), 438 (M+NH₄⁺, 39), 421 (M+H⁺, 100).

Eksempel 23

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2,3,5,6-tetrafluor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2,3,5,6-tetrafluor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

- 5 Til en løsning av 185 mg (1,65 mmol) kalium-tert-butylat i 1 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 137 mg (0,75 mmol) tetrafluorhydrokinon i 1 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 438 mg (1,50 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 2 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2
- 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 87 mg (19%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.
- MS m/e (%): 622 ($M+NH_4^+$, 100), 549 (32), 493 (57).

15 b) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2,3,5,6-tetrafluor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

- En løsning av 80 mg (0,13 mmol) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2,3,5,6-tetrafluor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1,5 mL trifluoreddiksyre, ble omrørt i 4 timer ved
- 20 romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 64 mg (96%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.
- MS m/e (%): 491 ($M-H^-$, 100).

Eksempel 24

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-klor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-klor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

Til en løsning av 185 mg (1,65 mmol) kalium-tert-butylat i 1 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning 108 mg (0,75 mmol) klorhydrokinon i 1 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 438 mg (1,50 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 2 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 149 mg (35%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum. MS m/e (%): 584 (M+NH₄⁺, 100), 511 (48), 455 (96).

b) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-klor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

En løsning av 140 mg (0,25 mmol) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-klor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 1,5 mL trifluoreddiksyre, ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 126 mg (kvantitativt) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. MS m/e (%): 453 (M-H⁻, 100).

Eksempel 25

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

Til en løsning av 236 mg (2,1 mmol) kalium-tert-butylat i 2 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 140 mg (1,0 mmol) metoksyhydrokinon i 2 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 584 mg (2,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-

karboksylsyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 280 mg (50%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

5 MS m/e (%): 580 ($M+NH_4^+$, 100), 563 ($M+H^+$, 75), 507 (62), 451 (67).

b) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre

En løsning av 250 mg (0,44 mmol) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-tert-butylester i 4 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 188 mg (94%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

15 MS m/e (%): 473 ($M+Na^+$, 45), 468 ($M+NH_4^+$, 24), 415 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 26

Blanding av (R)-1-[(4-hydroksy-3- og -2-metoksy-fenoksy)-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre

20 a) Blanding av (R)-1-[(4-hydroksy-3- og -2-metoksy-fenoksy)-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-tert-butylester

Tittelforbindelsene ble dannet som biprodukter i løpet av fremstillingen av (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-tert-butylester. Isolering og rensing ved hurtigkromatografi ga 80 mg (23%) av RO-64-2915/000 som en farveløs olje. 1H NMR ($CDCl_3$), ppm: 1,41 (s, 2,4H), 1,45 (s, 6,6H), 1,81-2,32 (m, 4H), 3,55-3,82 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,39-4,78 (m, 3H), 6,16-6,26 (m, 1H), 6,40-6,43 (m, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H).

b) Blanding av (R)-1-[(4-hydroksy-3- og -2-metoksy-fenoksy)-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

Til en løsning av 80 mg (0,23 mmol) av en blanding av (R)-1-[(4-hydroksy-3- og -2-metoksy-fenoksy)-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1 mL diklormetan, ble det tilsatt 5 mL av en 4N løsning saltsyre i dioksan. Etter 24 timer ble løsningsmidlet fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 65 mg (97%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 296 (M+H⁺, 100).

Eksempel 27

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 561 mg (5,0 mmol) kalium-tert-butylat i 4 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 275 mg (2,5 mmol) resorcinol i 4 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 1,46 mg (5,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 5 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet rensset ved hurtigkromatografi for å gi 830 mg (62%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 550 (M+NH₄⁺, 100), 533 (M+H⁺, 95), 477 (48), 421 (95).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 750 mg (1,41 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 6 mL trifluoreddiksyre, ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 15 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 581 mg (98%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 443 (M+Na⁺, 32), 438 (M+NH₄⁺, 20), 421 (M+H⁺, 100).

Eksempel 28

(R)-1-[(3-hydroksy-fenoksy)-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[(3-hydroksy-fenoksy)acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Tittelforbindelsen ble dannet som et biprodukt ved fremstillingen av (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester. Isolering og rensing ved hurtigkromatografi ga 120 mg (37%) av RO-64-2802/000 som en farveløs olje.

MS m/e (%): 344 (M+Na⁺, 9), 322 (M+H⁺, 73), 266 (100).

b) (R)-1-[(3-hydroksy-fenoksy)-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

Til en løsning av 120 mg (0,37 mmol) (R)-1-[(3-hydroksy-fenoksy)-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1 mL diklormetan ble det tilsatt 5 mL av en 4N løsning saltsyre i dioksan. Etter 3 dager ble løsningsmidlet fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 95 mg (97%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. MS m/e (%): 264 (M-H⁻, 100).

Eksempel 29

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 236 mg (2,1 mmol) kalium-tert-butylat i 2 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 124 mg (1,0 mmol) 2,6-dihydroksytoluen i 2 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 584 mg (2,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur.

Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 335 mg (61%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 564 (M+NH₄⁺, 100), 491 (27), 435 (71).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 300 mg (0,55 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 226 mg (95%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 457 (M+Na⁺, 54), 452 (M+NH₄⁺, 55), 435 (M+H⁺, 100).

Eksempel 30

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 236 mg (2,1 mmol) kalium-tert-butylat i 2 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 140 mg (1,0 mmol) 5-metoksy-resorcinol i 2 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 584 mg (2,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 407 mg (72%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 580 (M+NH₄⁺, 98), 563 (M+H⁺, 100), 507 (54), 451 (95).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 370 mg (0,66 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 287 mg (97%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 473 (M+Na⁺, 45), 468 (M+NH₄⁺, 30), 451 (M+H⁺, 100).

Eksempel 31

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-metoksykarbonyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

- 5 a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-metoksykarbonyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 595 mg (5,3 mmol) kalium-tert-butylat i 4 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 420 mg (2,5 mmol) 3,5-dihydroksybenzoat i 4 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-
10 3 minutter, hvorpå en løsning av 1,46 mg (5,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 5 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 2 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 1,01 g (68%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

15 MS m/e (%): 608 (M+NH₄⁺, 92), 591⁺ (M+H⁺, 48), 535 (41), 479 (100).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-metoksykarbonyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 710 mg (1,2 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-metoksykarbonyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 10 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 20 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 540 mg (94%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

25 MS m/e (%): 477 (M-H⁻, 100).

Eksempel 32

(R)-1-[[3-karboksy-5-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

Til 10 mL 0,5N litiumhydroksyd-løsning i metanol/vann = 3:1, ble det tilsatt
5 100 mg (0,2 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-metoksykarbonyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre. Løsningen fikk stå ved romtemperatur i 24 timer. Blandingen ble justert til pH 6 ved dråpevis tilsetning av saltsyre-løsning og lyofilisert for å gi 800 mg hvitt pulver. Produktet ble isolert ved kromatografi under bruk av en ionebytter-harpiks (Dowex). Lyofilisering ga 20 mg
10 (22%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 487 (M+Na⁺, 61), 482 (M+NH₄⁺, 54), 465 (M+H⁺, 100).

Eksempel 33

a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-cyano-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 1,35 g (10 mmol) 3,5-dihydroksybenzonitril og 5,84 g
(20 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 25 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur tilsatt 7 g vannfritt kaliumkarbonat. Etter omrøring i ytterligere 20 timer ble kaliumsaltene frafiltrert og løsningsmidlet fjernet i
20 vakuum. Residuet ble renset ved hurtigkromatografi for å gi 4,77 g (86%) av tittelforbindelsen som et farveløst skum.

MS m/e (%): 575 (M+NH₄⁺, 100), 558 (M+H⁺, 42), 502 (35), 446 (85).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-cyano-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 280 mg (0,5 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-cyano-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 5 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den
30 resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 280 mg (72%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 444 (M-H⁻, 100).

Eksempel 34

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-1H-tetrazol-5-yl]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre

Til en løsning av 110 mg (0,2 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-cyano-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-

5 tert-butylester i 10 mL 1,2-dimetoksyetan ble det tilsatt 200 mg (0,6 mmol) tributyltinnazid. Blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 dager. Etter avkjøling til romtemperatur ble 1,4 g hydrogenkloridgass boblet inn i løsningen for å oppnå en 4N saltsyre-løsning i 1,2-dimetoksyetan, hvorpå omrøring ble fortsatt i 12 timer.

Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og det oljeaktige residuet utgitt med eter for å gi 61 mg (92%) av tittelforbindelsen som et blekgult amorf faststoff.

MS m/e (%): 511 (M+Na⁺, 41), 506 (M+NH₄⁺, 32), 489 (M+H⁺, 100).

Eksempel 35

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-hydroksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre

a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-hydroksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester

Til en løsning av 95 mg (0,75 mmol) floriglucinol og 438 mg (1,5 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester i 2 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur tilsatt 520 mg vannfritt kaliumkarbonat. Etter omrøring over natten ble kaliumsaltene frafiltrert og løsningsmidlet fjernet i vakuum. Residuet ble rensset ved hurtigkromatografi for å gi 50 mg (12%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 566 (M+NH₄⁺, 96), 549 (M+H⁺, 88), 493 (47), 437 (100).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-hydroksy-fenoksy]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 46 mg (0,084 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-hydroksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 5 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 35 mg (96%) av tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver.

MS m/e (%): 435 (M-H⁻, 100).

Eksempel 36

(R)-1-[[3,5-bis-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[3,5-bis-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 95 mg (0,75 mmol) floriglucinol og 220 mg (0,75 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 2 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur tilsatt 520 mg vannfritt kaliumkarbonat. Etter omrøring i 2 timer og 6 timer ved romtemperatur, ble 220 mg (0,75 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester tilsatt (per tilsetning) og omrøring fortsatt i 18 timer. Kaliumsaltene ble frafiltrert og løsningsmidlet fjernet i vakuum. Residuet ble rensset ved hurtigkromatografi for å gi 465 mg (82%) av tittelforbindelsen som et farveløst skum.

MS m/e (%): 777 (M+NH₄⁺, 100), 760 (M+H⁺, 4), 704 (11), 648 (22), 592 (22).

b) (R)-1-[[3,5-bis-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 350 mg (0,47 mmol) (R)-1-[[3,5-bis-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1,5 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 254 mg (92%) av tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver.

MS m/e (%): 614 (M+Na⁺, 73), 609 (M+NH₄⁺, 100), 592 (M+H⁺, 56).

Eksempel 37

Blanding av (E)- og (Z)-(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(N-hydroksykarbamimidoyl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

- 5 a) Blanding av (E)- og (Z)-(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(N-hydroksykarbamimidoyl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 1,25 g (17,9 mmol) hydroksylamin-hydroklorid i 6 mL dimetylsulfoksyd ble det tilsatt 1,82 g (18 mmol) trietylamin. Et uløselig materiale ble
10 frafiltrert og vasket med 5 mL tetrahydrofuran. Filtratet ble konsentrert i vakuum ved 100 mbar for å fjerne tetrahydrofuran, hvorpå 2,0 g (3,59 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-cyano-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester ble tilsatt. Etter omrøring i 20 timer ved 75°C ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Den
15 organiske løsningen ble ekstrahert med 1N saltsyre-løsning. Den vandige løsningen ble justert til pH 10 med 1N natriumhydroksyd-løsning og ekstrahert med etylacetat. Den organiske løsningen ble vasket med vann, tørket (natriumsulfat) og inndampet for å gi 1,74 g av tittelforbindelsen som et farveløst skum.
MS m/e (%): 613 (M+Na⁺, 7), 591 (M+H⁺, 100), 535 (21), 479 (15).

20

- b) Blanding av (E)- og (Z)-(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(N-hydroksykarbamimidoyl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 120 mg (0,2 mmol) blanding av (E)- og (Z)-(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(N-hydroksykarbamimidoyl)-
25 fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1,5 mL trifluorediksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 96 mg (kvantitativt) av tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver.

30 MS m/e (%): 501 (M+Na⁺, 31), 479 (M+H⁺, 100).

Eksempel 38

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(5-okso-4,5-dihydro-[1,2,4]-oksadiazol-3-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(5-okso-4,5-dihydro-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en isavkjølt løsning av 300 mg (0,51 mmol) av en blanding av (E)- og (Z)-
5 (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(N-hydroksykarbamimidoyl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester og 43 mg (0,55 mmol) pyridin i 2 mL dimetylformamid ble det dråpevis tilsatt 200 mg (0,51 mmol) 2-etylheksyl-klorformiat. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 30 minutter, fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble tørket
10 (natriumsulfat) og inndampet og det oljeaktige residuet løst i 20 mL toluen. Etter omrøring i 16 timer ved romtemperatur, ble toluenløsningen vasket med saltvann, tørket (natriumsulfat) og filtrert over silikagel for å gi 280 mg (89%) av tittelforbindelsen som en viskøs olje.

MS m/e (%): 639 (M+Na⁺, 51), 634 (M+NH₄⁺, 100), 617 (M+H⁺, 14), 561 (40),
15 505 (79).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(5-okso-4,5-dihydro-[1,2,4]-oksadiazol-3-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 220 mg (0,36 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(5-okso-4,5-dihydro-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1,5 mL trifluorediksyre ble omrørt i
20 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 135 mg (74%) av tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver.

25 MS m/e (%): 527 (M+Na⁺, 73), 522 (M+NH₄⁺, 75), 505 (M+H⁺, 100).

Eksempel 39

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(2-okso-2,3-dihydro-[1,2,3,5]oksatiadiazol-4-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (konfig. av S-oksyd R:S=1:1)

- 5 a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(2-okso-2,3-dihydro-[1,2,3,5]-oksatiadiazol-4-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester (konfig. av S-oksyd R:S=1:1)

Til en isavkjølt løsning av 300 mg (0,51 mmol) blanding av (E)- og (Z)-(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(N-hydroksykarbamimidoyl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester og 80 mg (1 mmol) pyridin i 2 mL diklormetan, ble det dråpevis tilsatt 60 mg (0,51 mmol) tionylklorid (løst i 0,3 mL diklormetan). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 45 minutter, fortynnet med diklormetan, vasket med vann, tørket (natriumsulfat) og inndampet. Hurtigkromatografi ga 190 mg (59%) av tittelforbindelsen som en halvfast væske.

15 MS m/e (%): 659 (M+Na⁺, 14), 654 (M+NH₄⁺, 100), 637 (M+H⁺, 11), 581 (14), 525 (74).

- 20 b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(2-okso-2,3-dihydro-[1,2,3,5]-oksatiadiazol-4-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (konfig. av S-oksyd R:S=1:1)

En løsning av 165 mg (0,26 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(2-okso-2,3-dihydro-[1,2,3,5]oksatiadiazol-4-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester (konfig. av S-oksyd R:S=1:1) i 1,5 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur.

25 Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 115 mg (85%) av tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver.

MS m/e (%): 547 (M+Na⁺, 65), 542 (M+NH₄⁺, 86), 525 (M+H⁺, 100).

Eksempel 40

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(5-tert-butylsulfanyl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(5-tiokso-4,5-dihydro-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

En blanding av 515 mg (0,87 mmol) blanding av (E)- og (Z)-(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(N-hydroksykarbamimidoyl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester, 177 mg (0,94 mmol) 1,1'-tiokarbonyldiimidazol og 530 mg (3,5 mmol) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en i 10 mL acetonitril, ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum, fortynnet med vann, justert til pH 4-5 med 1N saltsyre-løsning og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble konsentrert på nytt, residuet løst i 100 mL 1N natriumhydroksyd-løsning og vasket med eter. Den vandige løsningen ble justert til pH 4 med 1N saltsyre-løsning og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket (natriumsulfat) og inndampet for å gi 490 mg (89%) av tittelforbindelsen som et blekgult skum.

MS m/e (%): 655 (M+Na⁺, 35), 650 (M+NH₄⁺, 100), 633 (M+H⁺, 14), 577 (31), 521 (52).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(5-tert-butylsulfanyl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 315 mg (0,5 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-5-(5-tiokso-4,5-dihydro-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1,5 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 160 mg (57%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. MS m/e (%): 599 (M+Na⁺, 54), 594 (M+NH₄⁺, 71), 577 (M+H⁺, 100), 521 (37).

Eksempel 41

(R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

Til en løsning av 236 mg (2,1 mmol) kalium-tert-butylat i 2 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 140 mg (1,0 mmol) pyrogallol-1-metyleter i 2 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 584 mg (2,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 375 mg (67%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 580 (M+NH₄⁺, 14), 563 (M+H⁺, 100), 507 (14), 451 (12).

b) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

En løsning av 345 mg (0,61 mmol) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 4 mL trifluoreddiksyre, ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 265 mg (96%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 473 (M+Na⁺, 54), 451 (M+H⁺, 100).

Eksempel 42

(R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3-metyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3-metyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

Til en løsning av 236 mg (2,1 mmol) kalium-tert-butylat i 2 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 124 mg (1,0 mmol) 3-metylkatekol i 2 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 584 mg (2,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-

karboksylsyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 356 mg (65%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

5 MS m/e (%): 547 ($M+H^+$, 100), 491 (14), 435 (17).

b) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3-metyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre

En løsning av 325 mg (0,60 mmol) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3-metyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-tert-butylester i 4 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 235 mg (91%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

15 MS m/e (%): 457 ($M+Na^+$, 59), 435 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 43

(R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3,4,5,6-tetraklor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre

20 a) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3,4,5,6-tetraklor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-tert-butylester

Til en løsning av 185 mg (1,65 mmol) kalium-tert-butyilat i 1 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 186 mg (0,75 mmol) tetraklorkatekol i 1 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 438 mg (1,50 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksylsyre-tert-butylester i 2 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 229 mg (45%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

30 MS m/e (%): 671 ($M+H^+$, 100), 615 (19), 559 (14).

b) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3,4,5,6-tetraklor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre

En løsning av 220 mg (0,34 mmol) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-3,4,5,6-tetraklor-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1,5 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 172 mg (94%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 559 (M-H⁻, 100).

Eksempel 44

10 (R)-1-[[6-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[6-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 236 mg (2,1 mmol) kalium-tert-butylat i 2 mL

15 dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 160 mg (1,0 mmol) 2,6-dihydroksynaftalen i 2 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 584 mg (2,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur.

20 Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 120 mg (21%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

MS m/e (%): 605 (M+Na⁺, 14), 600 (M+NH₄⁺, 92), 583 (M+H⁺, 5), 527 (32), 471 (100).

25 b) (R)-1-[[6-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 75 mg (0,13 mmol) (R)-1-[[6-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1,5 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur.

30 Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 60 mg (98%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 493 (M+Na⁺, 58), 488 (M+NH₄⁺, 33), 471 (M+H⁺, 100).

Eksempel 45

(R)-1-[[5-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-1-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[5-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-1-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 236 mg (2,1 mmol) kalium-tert-butylat i 2 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 160 mg (1,0 mmol) 1,5-dihydroksynaftalen i 2 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 584 mg (2,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 470 mg (81%) av tittelforbindelsen som et blekgult skum. MS m/e (%): 605 (M+Na⁺, 10), 600 (M+NH₄⁺, 100), 527 (20), 471 (63).

b) (R)-1-[[5-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-1-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 290 mg (0,5 mmol) (R)-1-[[5-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-1-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 5 mL trifluoreddiksyre, ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 230 mg (98%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. MS m/e (%): 493 (M+Na⁺, 45), 488 (M+NH₄⁺, 37), 471 (M+H⁺, 100).

Eksempel 46

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 236 mg (2,1 mmol) kalium-tert-butylat i 2 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 160 mg (1,0 mmol) 2,3-dihydroksynaftalen i 2 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 584 mg (2,0 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 310 mg (53%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 605 (M+Na⁺, 27), 600 (M+NH₄⁺, 16), 583 (M+H⁺, 100), 527 (16), 471 (24).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 230 mg (0,4 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 5 mL trifluoreddiksyre, ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 180 mg (96%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

MS m/e (%): 469 (M-H⁻, 100).

Eksempel 47

(R)-1-[[2'-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-bifenyl-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[2'-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-bifenyl-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 160 mg (1,44 mmol) kalium-tert-butylat i 1,6 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 127 mg (0,69 mmol) 2,2'-dihydroksybifenyl i 1 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-

3 minutter, hvorpå en løsning av 400 mg (1,37 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 84 mg (20%) av tittelforbindelsen som en lysebrun olje.

MS m/e (%): 631 (M+Na⁺, 22), 626 (M+NH₄⁺, 100), 609 (M+H⁺, 16).

b) (R)-1-[[2,2'-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-bifenyl-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 87 mg (0,14 mmol) (R)-1-[[2'-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-bifenyl-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur.

Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 31 mg (44%) av tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver.

MS m/e (%): 519 (M+Na⁺, 62), 497 (M+H⁺, 100).

Eksempel 48

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-1-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-1-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 160 mg (1,44 mmol) kalium-tert-butylat i 1,6 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 116 mg (0,69 mmol) 1,4-naftokinon i 1 mL dimetylformamid. Omrøring ble fortsatt i 2-3 minutter, hvorpå en løsning av 400 mg (1,37 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL dimetylformamid ble tilsatt i løpet av 1-2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet renses ved hurtigkromatografi for å gi 269 mg (67%) av tittelforbindelsen som et lysebrunt skum.

MS m/e (%): 600 (M+NH₄⁺, 100).

b) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-1-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 172 mg (0,30 mmol) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-1-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1,5 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 140 mg tittelforbindelse (kvantitativt) som et lysebrunt pulver. MS m/e (%): 469 (M-H⁺, 100).

Eksempel 49

10 (R)-1-[[7-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[[7-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 110 mg (0,69 mmol) 2,7-dihydroksynaftalen og 400 mg (1,37 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1,5 mL dimetylformamid ble det ved romtemperatur tilsatt 480 mg vannfritt kaliumkarbonat. Etter omrøring i ytterligere 20 timer, ble kaliumsaltene frafiltrert og løsningsmidlet fjernet i vakuum. Residuet ble renset ved hurtigkromatografi for å gi 296 mg (74%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

20 MS m/e (%): 600 (M+NH₄⁺, 100), 527 (25), 471 (99).

b) (R)-1-[[7-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

En løsning av 272 mg (0,47 mmol) (R)-1-[[7-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-2-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 1,5 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 209 mg (95%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

30 MS m/e (%): 493 (M+Na⁺, 48), 488 (M+NH₄⁺, 23), 471 (M+H⁺, 100).

Eksempel 50

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl-amino]-fenyl-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-trifluoracetat (1:2)

a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl-amino]fenyl-amino]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

Til en løsning av 75 mg (0,69 mmol) 1,3-fenylendiamin og 400 mg (1,37 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 3 mL

5 diklormetan ble det ved romtemperatur tilsatt 0,21 mL (1,5 mmol) trietylamin.

Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Den organiske fase ble vasket med 1N natriumkarbonat-løsning og saltvann, tørket (natriumsulfat) og inndampet. Residuet ble rensset ved hurtigkromatografi for å gi 285 mg (78%) av tittelforbindelsen som et lysebrunt skum.

10 MS m/e (%): 553 (M+Na⁺, 15), 531 (M+H⁺, 100), 475 (20), 419 (10).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl-amino]-fenyl-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-trifluoracetat (1:2)

En løsning av 170 mg (0,32 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl-amino]-fenyl-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 4 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur.

Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 130 mg (96%) av tittelforbindelsen som et brunt skum.

20 MS m/e (%): 417 (M-H⁻, 100).

Eksempel 51

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl-amino]-fenyl-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-trifluoracetat (1:2)

25 a) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl-amino]-fenyl-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

Til en løsning av 75 mg (0,69 mmol) 1,4-fenylendiamin og 400 mg (1,37 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 4 mL tetrahydrofuran ble det ved romtemperatur tilsatt 190 mg vannfritt kaliumkarbonat.

30 Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved 40°C. Kaliumsaltene ble frafiltrert og løsningsmidlet fjernet i vakuum. Residuet ble rensset ved hurtigkromatografi for å gi 180 mg (50%) av tittelforbindelsen som et brunt skum.

MS m/e (%): 553 (M+Na⁺, 26), 531 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]amino]-fenylamino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-trifluoracetat (1:2)

En løsning av 168 mg (0,32 mmol) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]amino]-fenylamino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 2 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur.

Løsningsmidlet ble fjernet, residuet suspendert i toluen og løsningsmidlet fjernet på nytt for å eliminere overskudd av trifluoreddiksyre. Residuet ble på nytt suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 160 mg (78%) av tittelforbindelsen som et brunt skum.

MS m/e (%): 417 (M-H⁺, 100).

Eksempel 52

(R)-1-[[[2-[(R)-2-karbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-butylamino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-trifluoracetat (1:1)

a) (R)-1-[[[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-butylamino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 136 mg (1,86 mmol) butylamin og 995 mg (3,40 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL diklormetan ble det ved romtemperatur tilsatt 0,52 mL (3,74 mmol) trietylamin. Suspensjonen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Den organiske fase ble vasket med 1N natriumkarbonat-løsning og saltvann, tørket (natriumsulfat) og inndampet. Residuet ble rensset ved hurtigkromatografi for å gi 830 mg (98%) av tittelforbindelsen som en lysebrun olje.

MS m/e (%): 524 (2M+Ni⁺, 37), 496 (M+H⁺, 100), 468 (2), 440 (7).

b) (R)-1-[[[2-[(R)-2-karbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-butylamino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-trifluoracetat (1:1)

En løsning av 50 mg (0,1 mmol) (R)-1-[[[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-butylamino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 0,2 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 46 mg (92%) av tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver. MS m/e (%): 382 (M-H⁺, 100).

Eksempel 53

(R)-1-[[[2-[(R)-2-karbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-(2-metoksyetyl)-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-trifluoracetat (1:1)

a) (R)-1-[[[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-(2-metoksyetyl)-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en løsning av 137 mg (1,83 mmol) 2-metoksyetylamin og 970 mg (3,33 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 4 mL diklormetan ble det ved romtemperatur tilsatt 0,51 mL (3,66 mmol) trietylamin. Suspensjonen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Den organiske fase ble vasket med 1N natriumkarbonat-løsning og saltvann, tørket (natriumsulfat) og inndampet. Residuet ble rensert ved hurtigkromatografi for å gi 397 mg (48%) av tittelforbindelsen som en lysebrun olje.

MS m/e (%): 520 (M+Na⁺, 50), 498 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[[[2-[(R)-2-karbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-(2-metoksyetyl)amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-trifluoracetat (1:1)

En løsning av 367 mg (0,74 mmol) (R)-1-[[[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-(2-metoksyetyl)-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 2 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur.

Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 350 mg (95%) av tittelforbindelsen som et lysebrunt skum.

MS m/e (%): 384 (M-H⁺, 100).

Eksempel 54

(R)-1-[[benzyl-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-trifluoracetat (1:1)

a) (R)-1-[[benzyl-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester

Til en løsning av 104 mg (0,97 mmol) benzylamin og 514 mg (1,76 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester i 5 mL diklormetan ble det ved romtemperatur tilsatt 0,27 mL (1,94 mmol) trietylamin. Suspensjonen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Den organiske fase ble vasket med 1N natriumkarbonat-løsning og saltvann, tørket (natriumsulfat) og inndampet. Residuet ble rensert ved hurtigkromatografi for å gi 270 mg (58%) av tittelforbindelsen som en lysebrun olje.

MS m/e (%): 552 (M+Na⁺, 12), 530 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[[benzyl-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-trifluoracetat (1:1)

En løsning av 200 mg (0,38 mmol) (R)-1-[[benzyl-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester i 2 mL trifluorediksyre ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet suspendert i 10 mL eter. Den resulterende suspensjon ble omrørt over natten. Filtrering og tørking ga 189 mg (94%) av tittelforbindelsen som hvite krystaller.

MS m/e (%): 440 (M+Na⁺, 16), 418 (M+H⁺, 100).

Eksempel 55

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-1,3-dibutyl-ureido]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre

a) (R)-1-butylaminoacetyl-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester

Til en løsning av 1,58 mL (16 mmol) butylamin i 1 mL diklormetan ble det dråpevis ved romtemperatur tilsatt en løsning av 470 mg (1,6 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester i 2 mL diklormetan. Suspensjonen ble omrørt over natten. Den organiske fase ble vasket med 1N natriumkarbonat-løsning og saltvann, tørket (natriumsulfat) og inndampet. Residuet

ble rensset ved hurtigkromatografi for å gi 370 mg (81%) av tittelforbindelsen som en lysebrun olje.

MS m/e (%): 285 (M+H⁺, 100).

5 b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-1,3-dibutyl-ureido]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

Til en løsning av 165 mg (0,58 mmol) (R)-1-butylaminoacetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 5 mL toluen ble det tilsatt 305 mg vannfritt natriumkarbonat. Suspensjonen ble inndampet til tørrhet og residuet suspendert på
10 nytt i 2 mL tetrahydrofuran. Deretter ble 1,4 mL (2,88 mmol) av en fosgenløsning (20% i toluen) tilsatt og omrøring fortsatt i 6 timer ved 50°C. Natriumsaltene ble frafiltrert og vasket med tetrahydrofuran. Filtratet ble inndampet, hvorpå 165 mg (0,58 mmol) RO-64-2576/000 løst i 2 mL tetrahydrofuran og 305 mg vannfritt natriumkarbonat ble tilsatt på nytt. Etter omrøring over natten ved 50°C, ble den
15 organiske fase vasket med 1N saltsyre-løsning, tørket (magnesiumsulfat) og inndampet for å gi 330 mg (91%) av tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver.
MS m/e (%): 617 (M+Na⁺, 19), 595 (M+H⁺, 100).

20 c) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-1,3-dibutyl-ureido]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

En løsning av 278 mg (0,47 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-tert-butoksykabonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-1,3-dibutylureido]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 2 mL trifluoreddiksyre ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet tørket for å gi 167 mg (74%) av
25 tittelforbindelsen som et brunt skum.
MS m/e (%): 505 (M+Na⁺, 11), 487 (33), 483 (M+H⁺, 33), 465 (100).

Eksempel 56

(R)-1-[[1,3-dibenzyl-3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-ureido]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-benzylaminoacetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

5 Til en løsning av 1,25 mL (11,4 mmol) benzylamin i 1 mL diklormetan ble det dråpevis ved 0°C tilsatt en løsning av 335 mg (1,14 mmol) (R)-(1)-bromacetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 2 mL diklormetan. Suspensjonen ble omrørt i 4 timer ved denne temperatur. Den organiske fase ble vasket med 1N natriumkarbonat-løsning og saltvann, tørket (natriumsulfat) og inndampet. Residuet
10 ble renset ved hurtigkromatografi for å gi 312 mg (86%) av tittelforbindelsen som et amorft faststoff.

MS m/e (%): 319 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[[1,3-dibenzyl-3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-ureido]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

15 Til en løsning av 233 mg (0,73 mmol) (R)-1-benzylaminoacetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester i 2 mL toluen ble det ved romtemperatur tilsatt 0,20 mL (1,34 mmol) trietylamin. I løpet av 3 timer ble 0,30 mL (0,70 mmol) av en fosgenløsning (20% i toluen) tilsatt i 6 porsjoner og omrøring fortsatt i 3 timer ved
20 romtemperatur. Den organiske fase ble vasket med 1N saltsyre-løsning, 1N natriumkarbonat-løsning og saltvann, tørket (magnesiumsulfat) og inndampet. Residuet ble renset ved hurtigkromatografi for å gi 245 mg (50%) av tittelforbindelsen som en lysegul olje.

MS m/e (%): 685 (M+Na⁺, 28), 680 (M+NH₄⁺, 100), 663 (M+H⁺, 30).

25 c) (R)-1-[[1,3-dibenzyl-3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-ureido]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

En løsning av 220 mg (0,33 mmol) (R)-1-[[1,3-dibenzyl-3-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-ureido]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-
30 tert-butylester i 5 mL 4N saltsyre-løsning i dioksan, ble omrørt i 5 timer ved romtemperatur. Produktet ble ekstrahert med 1N natriumhydroksyd-løsning, det basiske ekstraktet surgjort med 1N saltsyre-løsning til pH 4 og produktet ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble tørket (magnesiumsulfat) og inndampet for å gi 74 mg (41%) av tittelforbindelsen som en brun olje.

MS m/e (%): 549 (M-H⁺, 100).

Eksempel 57

(R)-1-benzylaminoacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre

- 5 Tittelforbindelsen ble dannet via en urea-spaltning, som biprodukt under fremstillingen av (R)-1-[[1,3-dibenzyl-3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-ureido]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre. Den ble isolert fra den surgjorte vandige løsningen som følger. Vannfasen ble konsentrert og residuet suspendert i 2-propanol. Uorganiske salter ble frafiltrert over Celite. Inndampning og tørking ga
- 10 78 mg (45%) (R)-1-benzylaminoacetyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre som et farveløst skum.

MS m/e (%): 261 (M-H⁺, 100).

I de følgende eksempler er de generelle fremgangsmåter benyttet:

15 Generell Fremgangsmåte A: EDC-koblingsreaksjon

- Til en omrørt løsning av D-prolin-benzylester-hydroklorid (2 ekv.), en dikarboksytsyre (1 ekv.), N-metylmorfolin (6 ekv.) og hydroksybenzotriazol (2 ekv.) i diklormetan ble det ved 0°C tilsatt N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimid-hydroklorid (2 ekv.) og omrøring fortsatt ved 0°C i 2 timer og deretter ved
- 20 romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter suksessivt vasket med 1M saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning og tilslutt med mettet saltvann, hvorpå de vandige fasene ble ekstrahert på nytt med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Rensing ved hurtigkromatografi på kiselgel førte deretter til tittelforbindelsen.

25

Generell Fremgangsmåte B: hydrogenolyse av benzylester

- En løsning av benzylester i isopropanol ble omrørt med 5 vekt% av 10% palladium på kull under 1 atm. hydrogen i 16 timer ved romtemperatur. Etter filtrering for å fjerne katalysatoren, ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum og
- 30 azeotropisk behandlet tre ganger med kloroform på en rotasjonsfordamper for å fjerne de siste spor av isopropanol. Det resulterende produkt (ofte en viskøs olje, halvfast stoff eller skum) ble utgitt i eter og deretter tørket i vakuum (10 mbar) ved 50°C i 16 timer.

Eksempel 58

(R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,4-dimetyl-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

- 5 a) (R)-1-[5-[(R)-2-benzylloksymetyl-pyrrolidin-1-yl]-2,4-dimetyl-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av 3 diastereomerer)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 6,05 g (25 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 2,0 g (12,5 mmol) 2,4-dimetylglutarsyre, ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc), oppnådd 4,3 g (64%) av tittelforbindelsen som en
10 lysegul olje.

MS m/e (%): 535 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,4-dimetyl-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

15 Ved bruk av Generell fremgangsmåte B med 4,30 g (8,05 mmol) (R)-1-[5-[(R)-2-benzylloksymetyl-pyrrolidin-1-yl]-2,4-dimetyl-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av 3 diastereomerer) ble det oppnådd 2,58 g (91%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 355 (M+H⁺, 100).

20

Eksempel 59

(R)-1-[4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,3-dimetyl-4-okso-butyryl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

- a) (R)-1-[4-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2,3-dimetyl-4-okso-butyryl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av 3 diastereomerer)
25

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 2,0 g (8,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 600 mg (4,1 mmol) 2,3-dimetyl-ravsyre, ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc), oppnådd 1,45 g (69%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

30 MS m/e (%): 521 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,3-dimetyl-4-okso-butyryl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 1,45 g (2,78 mmol) (R)-1-[4-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2,3-dimetyl-4-okso-butyryl]-pyrrolidin-2-

karboksylsyre-benzylester (blanding av 3 diastereomerer) ble det oppnådd 780 mg (80%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 341 ($M+H^+$, 100).

5

Eksempel 60

(R)-1-[trans-4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre

a) (R)-1-[trans-4-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-benzylester

10

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 2,0 g (8,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 700 mg (4,1 mmol) trans-cykloheksan-1,4-dikarboksylsyre ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 1,67 g (76%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 547 ($M+H^+$, 100).

15

b) (R)-1-[trans-4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre

20

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 1,61g (2,95 mmol) (R)-1-[trans-4-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-benzylester ble det oppnådd 1,07 g (99%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 367 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 61

(R)-1-[cis-4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[cis-4-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 2,0 g (8,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 700 mg (4,1 mmol) cis-cykloheksan-1,4-dikarboksylysyre ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc), oppnådd 2,0 g (91%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 547 ($M+H^+$, 100).

b) (R)-1-[cis-4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 2,0 g (3,66 mmol) (R)-1-[cis-4-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester, ble det oppnådd 930 mg (69%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 365 ($[M-H]^-$, 100).

Eksempel 62

(R)-1-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

a) (R)-1-[3-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av 3 diastereomerer)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 5,6 g (23,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 2,0 g (11,6 mmol) cykloheksan-1,3-dikarboksylysyre, ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 4,4 g (70%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 547 ($M+H^+$, 100).

b) (R)-1-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre (blanding av 3 diastereomerer)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 4,4 g (8,05 mmol) (R)-1-[3-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester (blanding av 3 diastereomerer), ble det oppnådd 2,9 g (98%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 367 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 63

10 Blanding av (R)-1-[(1R,2R)- og [(1S,2S)-2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) Blanding av (R)-1-[(1R,2R)- og [(1S,2S)-2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

15 Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 2,0 g (8,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 700 mg (4,1 mmol) trans-cykloheksan-1,2-dikarboksytsyre, ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 1,36 g (62%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 547 ($M+H^+$, 100).

20 b) Blanding av (R)-1-[(1R,2R)- og -[(1S,2S)-2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 1,36 g (2,48 mmol) blanding av (R)-1-[(1R,2R)- og [(1S,2S)-2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester ble det oppnådd

25 900 mg (99%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 367 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 64

(R)-1-[[2,5-dihydroksy-4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-2,5-dihydroksyfenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 10,7 g (44,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 5,0 g (22,1 mmol) 2,5-dihydroksy-1,4-fenylendieddiksyre, ble det etter hurtigkromatografi (gradient: 70-100% EtOAc/heksan) oppnådd 3,17 g (24%) av tittelforbindelsen som et farveløst skum.

MS m/e (%): 601 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[[2,5-dihydroksy-4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 3,17 g (5,3 mmol) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-2,5-dihydroksy-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester, ble det oppnådd 2,2 g (99%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 421 (M+H⁺, 100).

Eksempel 65

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 2,0 g (8,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 800 mg (4,1 mmol) 1,3-fenylendieddiksyre, ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 1,93 g (84%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 586 (M+NH₄⁺, 100), 569 (M+H⁺, 60).

b) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 1,84 g (3,2 mmol) (R)-1-[[3-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]fenyl]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester, ble det oppnådd 1,21 g (97%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 421 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 66

10 (R)-1-[4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-benzoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[4-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-benzoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 5,8 g (24,0 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 2,0 g (12,0 mmol) benzen-1,4-disyre, ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 4,66 g (72%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 558 ($M+NH_4^+$, 100), 541 ($M+H^+$, 95).

b) (R)-1-[4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-benzoyl]-pyrrolidin-2-

20 karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 4,66 g (8,62 mmol) (R)-1-[4-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-benzoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester ble det oppnådd 3,05 g (95%) av tittelforbindelsen som et farveløst skum.

25 MS m/e (%): 378 ($M+NH_4^+$, 100), 361 ($M+H^+$, 55).

Eksempel 67

(R)-1-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-benzoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[3-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-benzoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

30 karboksylysyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 5,8 g (24,0 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 2,0 g (12,0 mmol) benzen-1,3-disyre ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 4,68 g (72%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 558 ($M+NH_4^+$, 100), 541 ($M+H^+$, 90).

b) (R)-1-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-benzoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

5 Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 2,83 g (5,24 mmol) (R)-1-[3-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-benzoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester ble det oppnådd 1,9 g (100%) av tittelforbindelsen som et farveløst skum.

MS m/e (%): 378 ($M+NH_4^+$, 100), 361 ($M+H^+$, 35).

10

Eksempel 68

(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-pyridin-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[6-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-pyridin-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

15

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 5,8 g (24,0 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 2,0 g (12,0 mmol) pyridin-2,6-dikarboksylysyre ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 5,0 g (77%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

20 MS m/e (%): 559 ($M+NH_4^+$, 60), 542 ($M+H^+$, 100).

b) (R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-pyridin-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

25 Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 3,2 g (5,9 mmol) (R)-1-[6-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-pyridin-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester ble det oppnådd 1,9 g (90%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 379 ($M+NH_4^+$, 100), 362 ($M+H^+$, 65).

Eksempel 69

(R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-tiofen-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[5-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-tiofen-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 2,0 g (8,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 700 mg (4,1 mmol) tiofen-2,5-dikarboksytsyre ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 1,84 g (84%) av tittelforbindelsen som et gult krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 564 ($M+NH_4^+$, 70), 547 ($M+H^+$, 100).

b) (R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-tiofen-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 1,84 g (3,3 mmol) (R)-1-[5-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-tiofen-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester ble det oppnådd 770 mg (63%) av tittelforbindelsen RO-64-2667/000 som et hvitt krystallinsk faststoff.
MS m/e (%): 365 ($[M+H]^+$, 65).

Eksempel 70

(R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-furan-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-[5-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-furan-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 2,0 g (8,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 640 mg (4,1 mmol) furan-2,5-dikarboksytsyre ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 1,7 g (78%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e

b) (R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-furan-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 1,7 g (3,2 mmol) (R)-1-[5-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-furan-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-

5 karboksylysyre-benzylester ble det oppnådd 1,02 g (91%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 351 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 71

10 (S)-1-[6-[(S)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (S)-1-[6-[(S)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 1,0 g (4,1 mmol) L-prolin-benzylester-hydroklorid og 300 mg (2,1 mmol) adipinsyre ble det etter

15 hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 1,07 g (100%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 521 ($M+H^+$, 100).

b) (S)-1-[6-[(S)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-

20 karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 1,07 g (2,1 mmol) (S)-1-[6-[(S)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester ble det oppnådd 609 mg (87%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.

25 MS m/e (%): 341 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 72

(S)-1-[4-[2-[(S)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

30 a) (S)-1-[4-[2-[(S)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 1,0 g (4,1 mmol) L-prolin-benzylester-hydroklorid og 400 mg (2,1 mmol) 1,4-fenylendieddiksyre ble det etter

hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 1,07 g (91%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 586 (M+NH₄⁺, 100), 569 (M+H⁺, 97).

5 b) (S)-1-[[4-[2-[(S)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 1,07 g (1,88 mmol) (S)-1-[[4-[2-[(S)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester ble det oppnådd 410 mg (56%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 389 (M+H⁺, 100).

Eksempel 73

15 (S)-1-[[2-[2-[(S)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (S)-1-[[2-[2-[(S)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

20 Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 1,0 g (4,1 mmol) L-prolin-benzylester-hydroklorid og 790 mg (2,1 mmol) 1,2-fenylendioksyeddiksyre ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 1,08 g (87%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 601 (M+H⁺, 100).

25 b) (S)-1-[[2-[2-[(S)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 1,08 g (1,8 mmol) (S)-1-[[2-[2-[(S)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]fenoksy]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester ble det oppnådd 717 mg (95%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.

30 MS m/e (%): 421 (M+H⁺, 100).

Eksempel 74

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-naftalen-1-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) 2-diazo-1-(4-diazoacetyl-naftalen-1-yl)etanon

- 5 Til en omrørt løsning av 3,0 g (13,9 mmol) naftalen-1,4-dikarboksylysyre og 4,4 mL (30,6 mmol) trietylamin i 200 mL THF ble det ved -15°C dråpevis tilsatt 2,9 mL (30,6 mmol) etylklorformiat. Etter omrøring i 15 minutter ble 250 mL (ca. 0,3M, ca. 75 mmol) av en eterisk løsning av diazometan tilsatt ved 0°C og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket
- 10 suksessivt med mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet ammoniumklorid-løsning og tilslutt med mettet saltvann, hvorpå de vandige fasene ble ekstrahert tilbake med eter. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (gradient: 15-50% EtOAc/heksan) førte til 450 mg (12%) av tittelforbindelsen som et gult krystallinsk faststoff.
- 15 MS m/e (%): 323 ([M+OAc]⁺, 100).

b) (4-karboksymetyl-naftalen-1-yl)eddiksyre

- Til en omrørt løsning av 450 mg (1,7 mmol) 2-diazo-1-(4-diazoacetyl-naftalen-1-yl)-etanon i 20 mL THF ble det ved -20°C i mørke suksessivt tilsatt 1,5 mL vann,
- 20 86 mg (375 mmol) sølvbenzoat (0,22 ekv.) og 687 mL (4,9 mmol) trietylamin (2,9 ekv.) og omrøring fortsatt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med 100 mL eter og ekstrahert to ganger med mettet natriumbikarbonat-løsning. De kombinerte vandige fasene ble ekstrahert tre ganger med eter, deretter surgjort med konsentrert saltsyre og ekstrahert ytterligere tre
- 25 ganger med eter. De siste organiske ekstraktene ble kombinert og tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 330 mg (80%) av tittelforbindelsen som et gult krystallinsk faststoff.
- MS m/e (%): 244 (M⁺, 100), 199 (M-CO₂H, 80).

- 30 c) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-naftalen-1-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 200 mg (0,82 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 100 mg (0,41 mmol) (4-karboksymetyl-naftalen-1-yl)-

eddiksyre ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 188 mg (75%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 636 ($M+NH_4^+$, 100), 619 ($M+H^+$, 75).

- 5 d) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-naftalen-1-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 130 mg (0,21 mmol) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-naftalen-1-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-benzylester ble det oppnådd 79 mg (86%) av

- 10 tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 437 ($[M+H]^+$, 100).

Eksempel 75

- 15 (R)-1-[[6-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-pyridin-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre

- a) (6-cyanometyl-pyridin-2-yl)acetonitril

- Til en omrørt løsning av 3,47 g (13,1 mmol) 2,6-bis-(brommetyl)pyridin i 50 mL diklormetan ble det dråpevis tilsatt en løsning av 4,1 g (26,2 mmol) tetraetyl-ammoniumcyanid i 20 mL diklormetan, hvorpå reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 20 45°C i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, resuspendert i etylacetat, filtrert på nytt, og det andre filtratet konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (33% EtOAc/heksan) førte til 1,77 g (84%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 157 (M^+ , 100), 130 ($[M-HCN]^+$, 95), 90 (55).

25

- b) (6-karboksymetyl-pyridin-2-yl)eddiksyre

- En løsning av 3,0 g (19,1 mmol) (6-cyanometyl-pyridin-2-yl)acetonitril i 30 mL konsentrert saltsyre ble oppvarmet til 100°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert i vakuum. Residuet ble løst på nytt i 30 vann og tilsatt aktivkull og blandingen oppvarmet til 50°C i 30 minutter. Etter fjerning av kullet ved filtrering, ble filtratet konsentrert i vakuum og residuet omkrystallisert fra vann ved 4°C for å gi 2,48 g (100%) av tittelforbindelsen som et hvitaktig krystallinsk faststoff.

^1H NMR d (250 MHz, D_2O) 8,42 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,80 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

c) (R)-1-[[6-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-pyridin-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

5 Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 9,7 g (40 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 3,9 g (20 mmol) (6-karboksymetyl-pyridin-2-yl)-eddiksyre ble det etter hurtigkromatografi (gradient: 0-10% MeOH/EtOAc) oppnådd 890 mg (8%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 570 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

10

d) (R)-1-[[6-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-pyridin-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 890 mg (1,56 mmol) (R)-1-[[6-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-pyridin-2-yl]acetyl]-pyrrolidin-15 2-karboksylysyre-benzylester ble det oppnådd 410 mg (67%) av tittelforbindelsen som et gult krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 390 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Eksempel 76

20 (R)-1-[[5-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-tiofen-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) 2,5-bis-klormetyl-tiofen

Til 63,4 mL av en 37% vandig løsning formaldehyd ble det dråpevis under isavkjøling tilsatt 15,3 mL konsentrert saltsyre og deretter dråpevis 20 mL (0,25 mol) 25 tiofen og omrøring fortsatt i 90 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med eter og de organiske fasene vasket suksessivt med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning og tilslutt med mettet saltvann. De vandige fasene ble ekstrahert tilbake med eter og de kombinerte organiske ekstraktene tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 38,8 g (86%) av tittelforbindelsen 30 RO-64-4463/000 som en ravfarvet olje.

MS m/e (%): 184 (M^+ , 8), 182 (M^+ , 15), 180 (M^+ , 24), 147 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 44), 145 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 100), 110 (64).

b) (5-cyanometyl-tiofen-2-yl)-acetonitril

Til en omrørt løsning av 15 g (82,8 mmol) 2,5-bis-klormetyl-tiofen i 500 mL diklormetan ble det dråpevis tilsatt en løsning av 28,5 g (182 mmol) tetraetyl-ammoniumcyanid i 100 mL diklormetan og reaksjonsblandingen deretter oppvarmet til 45°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og vasket to ganger med vann. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (20% EtOAc/heksan) førte til 4,88 g (36%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 162 (M^+ , 44), 122 ($[M-CH_2CN]^+$, 100).

10 c) (5-karboksymetyl-tiofen-2-yl)-eddiksyre

Til en omrørt løsning av 1,2 g (7,4 mmol) (5-cyanometyl-tiofen-2-yl)-acetònitril i 5 mL etanol og 5 mL vann ble det tilsatt 1,74 g (31,8 mmol) kaliumhydroksyd og reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert i vakuum. Residuet ble surgjort med saltsyre og ekstrahert tre ganger med eter. De kombinerte organiske fasene ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 1,3 g (88%) av tittelforbindelsen som et brunt krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 221 ($[M+Na-H]^+$, 50), 199 ($[M-H]^+$, 45), 155 ($[M-CO_2H]^+$, 100).

20 d) (R)-1-[[5-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-tiofen-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 2,23 g (13 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 1,3 g (6,5 mmol) (5-karboksymetyl-tiofen-2-yl)-eddiksyre ble det etter hurtigkromatografi (gradient: 0-10% MeOH/EtOAc) oppnådd 2,6 g (79%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 524 ($M+NH_4^+$, 90), 507 ($M+H^+$, 10), 451 ($[M+H-C_4H_8]^+$, 30), 395 ($[M+H-2C_4H_8]^+$, 100).

30 e) (R)-1-[[5-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-tiofen-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 600 mg (1,18 mmol) (R)-1-[[5-[2-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-tiofen-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-

2-karboksyisyre-tert-butylester ble det oppnådd 100 mg (21%) av tittelforbindelsen som et beige krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 395 (M+H⁺, 100).

5

Eksempel 77

(R)-1-[(2R,5S)-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre

a) (3R,6S)-3,6-dimetoksy-cykloheksen

Litt. J. Org. Chem., **1988**, 53, 5695. Til en omrørt løsning av 0,70 g (3,1 mmol)

10 palladiumacetat, 16,9 g (156 mmol) benzokinon og 0,4 mL (6,2 mmol) metansulfonsyre i 200 mL metanol ble ved romtemperatur via en sprøyte i, løpet av 4 timer, tilsatt en løsning av 5,95 mL (62 mmol) 1,3-cykloheksadien i 5 mL metanol og omrøring fortsatt i ytterligere 16 timer. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert tre ganger med eter og de kombinerte organiske ekstraktene suksessivt vasket med vann, 2M
15 natriumhydroksyd-løsning og mettet saltvann. De organiske fasene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Kulerørsdestillasjon (6 mbar, ovnstemp. 120°C) førte til 5,42 g (61%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.
¹H NMR d (250 MHz, CDCl₃) 5,92 (2H, s), 3,70 (2H, t, J=5Hz), 3,37 (6H, s), 1,90-1,65 (4H, m).

20

b) (2R,5S)-2,5-dimetoksy-heksan-disyre

Litt. J. Am. Chem. Soc., **1983**, 105, 5688. Til en omrørt løsning av 5,0 g

(35,2 mmol) (3R,6S)-3,6-dimetoksy-cykloheksen i 120 mL aceton og 120 mL vann ble det tilsatt 37,6 g (176 mmol) natriumperjodat og 50 mg (0,24 mmol)

25 ruthenium(III)klorid og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur. 5 mL isopropanol ble tilsatt og omrøring fortsatt i 30 minutter, hvorpå reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet konsentrert i vakuum til det halve volum. 5 g natriumbikarbonat ble deretter tilsatt porsjonsvis og blandingen ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet saltvann, tørket over
30 natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 1,0 g (14%) av tittelforbindelsen som en orange olje.

MS m/e (%): 205 ([M-H]⁺, 100).

c) (R)-1-[(2R,5S)-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 1,51 g (6,2 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 643 mg (3,1 mmol) (2R,5S)-2,5-dimetoksy-heksandisyre ble det etter hurtigkromatografi (gradient: 10-100% EtOAc/heksan deretter 10% MeOH/EtOAc) oppnådd 643 mg (36%) av tittelforbindelsen som en gul olje.
MS m/e (%): 581 ($M+H^+$, 100).

d) (R)-1-[(2R,5S)-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 640 mg (1,10 mmol) (R)-1-[(2R,5S)-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-benzylester ble det oppnådd 440 mg (100%) av tittelforbindelsen som et gult faststoff.
MS m/e (%): 399 ($[M-H]^-$, 100).

Eksempel 78

(R)-1-[(2S,5S)- eller -(2R,5R)-6-[(R)-2-hydroksymetyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre

a) Eddiksyre (1RS,4RS)-4-acetoksy-cykloheks-2-enylester

Litt. J. Org. Chem., **1984**, 49, 4619. Til en omrørt løsning av 2,8 g (12,5 mmol) palladiumacetat, 27,2 g (267 mmol) litiumacetat og 7,64 g (70,7 mmol) benzokinon i 200 mL eddiksyre ble det ved romtemperatur tilsatt 26,1 g (300 mmol) mangandioksyd og en løsning av 23,8 mL (250 mmol) 1,3-cykloheksadien i 400 mL pentan og omrøring fortsatt i 16 timer. Tofase-reaksjonsblandingen ble separert og eddiksyre-fasen ekstrahert to ganger med pentan. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket suksessivt med mettet saltvann, vann og 2M natriumhydroksyd-løsning, hvorpå de organiske fasene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Omkrystallisasjon fra pentan førte til 16,1 g (33%) av tittelforbindelsen som et hvitaktig krystallinsk faststoff.
MS m/e (%): 138 ($[M-AcOH]^+$, 8), 96 ($[M-AcOH-COCH_2]^+$, 100), 43 (40).

b) (1RS,4RS)-cykloheks-2-en-1,4-diol

Litt. J. Org. Chem., **1984**, 49, 4619. Til en omrørt løsning av 19,8 g (99,8 mmol) eddiksyre (1RS,4RS)-4-acetoksy-cykloheks-2-enyl-ester i 500 mL metanol ble det tilsatt 120 mL 2M natriumhydroksyd-løsning og reaksjonsblandingen tilbakeløpsbehandlet i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum til 100 mL, og deretter mettet med natriumhydroksyd-pellets. Blandingen ble ekstrahert gjentatte ganger med etylacetat og de kombinerte organiske fasene tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 10,2 g (90%) av tittelforbindelsen som et hvitaktig krystallinsk faststoff. MS m/e (%): 113 ($[M-H]^+$, 13), 96 ($[M-H_2O]^+$, 36), 70 ($[M-H_2C=CHOH]^+$, 100).

c) (3RS,6RS)-3,6-dimetoksy-cykloheksen

Litt. J. Org. Chem. **1988**, 53, 5695. Til 14,3 g (328 mmol) natriumhydrid (55% dispersjon i olje) ble det ved 0°C dråpevis tilsatt en løsning av 10,1 g (88,5 mmol) (1RS,4RS)-cykloheks-2-en-1,4-diol i 100 mL THF. 34 mL (546 mmol) metyljodid ble deretter tilsatt og omrøring fortsatt i ytterligere 48 timer ved romtemperatur. Reaksjonen ble avbrutt med mettet ammoniumklorid-løsning og blandingen ekstrahert med eter. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket suksessivt med mettet ammoniumklorid-løsning og mettet saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 11,5 g (91%) av tittelforbindelsen som en gul olje. 1H NMR d (250 MHz, $CDCl_3$) 5,90 (2H, s), 3,82 (2H, br t), 3,37 (6H, s), 2,10 (2H, m), 1,51 (2H, m).

d) (2RS,5RS)-2,5-dimetoksy-heksandisyre

Til en omrørt løsning av 6,0 g (42,2 mmol) (3RS,6RS)-3,6-dimetoksy-cykloheksen i 140 mL aceton og 140 mL vann ble det tilsatt 50,5 g (236 mmol) natriumperjodat og 67 mg (0,32 mmol) ruthenium(III)klorid og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur. 10 mL isopropanol ble tilsatt og omrøring fortsatt i 30 minutter, hvorpå reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet konsentrert i vakuum til det halve volum. 5 g natriumbikarbonat ble deretter porsjonsvis tilsatt og blandingen ekstrahert tre ganger med eter. Den vandige fase ble surgjort med 25% saltsyre og ekstrahert gjentatte ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 1,32 g (15%) av

tittelforbindelsen RO-64-5650/000 som en orange olje. Kontinuerlig ekstraksjon av den vandige fase i 48 timer førte til ytterligere 608 mg (7%) produkt.

MS m/e (%): 161 ($[M-CO_2H]^+$, 20), 113 (58), 101 (69), 85 (50), 71 (100).

- 5 e) (R)-1-[(2S,5S)- eller -(2R,5R)-6-[(R)-2-benzylloksymetyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzyl og (R)-1-[(2R,5R)- eller -(2S,5S)-6-[(R)-2-benzylloksymetyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzyl

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 1,67 g (6,9 mmol) D-prolin-
10 benzylester-hydroklorid og 250 mg (1,2 mmol) (2RS,5RS)-2,5-dimetoksyheksan-
disyre ble det etter hurtigkromatografi (gradient: 50-100% EtOAc/heksan og deretter
10% MeOH/EtOAc) oppnådd 95 mg (13%) av tittelforbindelsen (blanding av 2
diastereomerer) som en brun olje, og 172 mg (24%) av tittelforbindelsen (enkelt
fraskilt diastereomer) som en gul olje.

15 MS m/e (%): 581 ($M+H^+$, 100).

- f) (R)-1-[(2S,5S)- eller -(2R,5R)-6-[(R)-2-hydroksymetyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 160 mg (0,28 mmol) (R)-1-
20 [(2R,5R)- eller [(2S,5S)-6-[(R)-2-benzylloksymetyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-
okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzyl ble det oppnådd 90 mg (82%) av
tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 399 ($[M-H]^-$, 100), 355 ($[M-H-CO_2]^-$, 61).

Eksempel 79

(R)-1-[(2R,5R)- eller [(2S,5S)-6-[(R)-2-hydroksymetyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 95 mg (0,28 mmol) (R)-1-
5 [(2S,5S)- eller [(2R,5R)-6-[(R)-2-benzyloksymetyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetoksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzyl ble det oppnådd 70 mg (100%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 399 ([M-H]⁺, 100), 355 ([M-H-CO₂]⁺, 20).

Eksempel 80

(R)-1-[2,5-dibenzyl-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

a) Blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-dibenzyl-heks-3-endisyre-dietyleter

15 Til en omrørt løsning av 688 mg (3,44 mmol) trans-2-buten-1,4-dikarboksylysyre-dietyleter i 35 mL THF, ble det tilsatt 1,46 g (34,4 mmol) vannfritt litiumklorid og den resulterende suspensjon avkjølt til -78°C. 3,44 mL (6,88 mmol) av en 2M løsning LDA i THF ble dråpevis tilsatt og omrøring fortsatt i 45 minutter. 0,82 mL (6,9 mmol) benzylbromid ble deretter tilsatt og omrøring fortsatt i 1 time ved
20 -78°C og 10 minutter ved 0°C. Reaksjonen ble avbrutt ved denne temperatur ved tilsetning av mettet ammoniumklorid-løsning og blandingen ekstrahert tre ganger med eter. De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (5% EtOAc i heksan) førte til 927 mg (71%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

25 MS m/e (%): 398 ([M+NH₄]⁺, 100).

b) Blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-dibenzyl-heks-3-en-disyre

Til en omrørt løsning av 200 mg (0,53 mmol) blanding av (E)-(2R,5S)- og
- (2RS,5SR)-2,5-dibenzyl-heks-3-en-disyre-dietyleter i 5 mL THF ble det tilsatt
30 4,3 mL (4,3 mmol) 1M natriumhydroksyd-løsning. Etter omrøring i 68 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingens surgjort til pH 3 ved tilsetning av 1M saltsyre, hvorpå blandingen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket suksessivt med vann og med mettet saltvann, tørket

over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (50% EtOAc i heksan inneholdende 1% AcOH) førte til 127 mg (74%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 342 ($[M+NH_4]^+$, 100).

5

c) (E)-(R)-1-[2,5-dibenzyl-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av 3 diastereomerer)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 1,04 g (4,30 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 700 mg (2,16 mmol) blanding av (E)-(2R,5S)- og
10 -(2RS,5SR)-2,5-dibenzyl-heks-3-en-disyre-dietyler ble det etter hurtigkromatografi (5% MeOH i EtOAc) oppnådd 926 mg (61%) av tittelforbindelsen som en gul olje.
MS m/e (%): 716 ($M+NH_4^+$, 100), 699 ($M+H^+$, 85).

d) (R)-1-[2,5-dibenzyl-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

15

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 926 mg (1,33 mmol) (E)-(R)-1-[2,5-dibenzyl-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av 3 diastereomerer) ble det oppnådd 610 mg (89%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.
20 MS m/e (%): 519 ($[M-H]^+$, 100).

Eksempel 81

(R)-1-[2,5-dibutyl-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (1 av 3 mulige diastereomerer)

25

a) Blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-dibutyl-heks-3-en-disyre-dietyler

Til en omrørt løsning av 2,0 g (9,99 mmol) trans-2-buten-1,4-dikarboksylysyre-dietyler i 80 mL THF, ble det tilsatt 2,54 g (59,9 mmol) vannfritt litiumklorid og den resulterende suspensjon avkjølt til -78°C . 10,0 mL (20,0 mmol) av en 2M løsning
30 LDA i THF ble dråpevis tilsatt og omrøring fortsatt i 45 minutter. Det ble deretter tilsatt 2,2 mL (20,4 mmol) butylbromid og omrøring fortsatt i 15 minutter ved -78°C , deretter i 30 minutter ved 0°C og deretter i 4 timer ved romtemperatur. Reaksjonen ble avbrutt ved tilsetning av mettet ammoniumklorid-løsning og blandingen ekstrahert

tre ganger med eter. De kombinerte organiske fasene ble vasket suksessivt med mettet ammoniumklorid-løsning, vann og mettet saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Suksessiv hurtigkromatografi (10% EtOAc i heksan for første kolonne; deretter gradient: 10-100% toluen i cykloheksan for andre kolonne) førte til 509 mg (16%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 330 ($[M+NH_4]^+$, 100).

b) Blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-dibutyl-heks-3-en-disyre

Til en omrørt løsning av 435 mg (1,39 mmol) blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-dibutyl-heks-3-en-disyre-dietylster i 10 mL THF ble det tilsatt 26 mL (26 mmol) 1M natriumhydroksyd-løsning. Etter omrøring i 72 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen surgjort til pH 3 ved tilsetning av 1M saltsyre og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket suksessivt med vann og med mettet saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 346 mg (97%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 255 ($[M-H]^-$, 60), 211 ($[M-H-CO_2]^-$, 100).

c) (E)-(R)-1-[2,5-dibutyl-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester (blanding av 2 av 3 mulige diastereomerer)
og (E)-(R)-1-[2,5-dibutyl-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester (hovedsakelig 1 av 3 mulige diastereomerer)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 653 mg (2,70 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 346 mg (1,35 mmol) blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-dibutyl-heks-3-en-disyre ble det etter hurtigkromatografi (gradient: 33-50% EtOAc i heksan) oppnådd 148 mg (17%) av tittelforbindelsen RO-64-3271/000 (blanding av 2 diastereomerer) som en gul olje og 116 mg (14%) av tittelforbindelsen (enkelt diastereomer) som en gul olje.

MS m/e (%): 648 ($M+NH_4^+$, 90), 631 ($M+H^+$, 100).

d) (R)-1-[2,5-dibutyl-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (1 av 3 mulige diastereomerer)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 140 mg (0,22 mmol) (E)-(R)-1-[2,5-dibutyl-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (hovedsakelig 1 av 3 mulige diastereomerer) ble det oppnådd 81 mg (81%) av tittelforbindelsen RO-64-3273/000 (enkelt diastereomer) som en farveløs olje.
MS m/e (%): 451 ([M-H]⁺, 100).

10

Eksempel 82

(R)-1-[2,5-dibutyl-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 2 av 3 mulige diastereomerer)

15

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 110 mg (0,22 mmol) (E)-(R)-1-[2,5-dibutyl-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av 2 av 3 mulige diastereomerer) ble det oppnådd 69 mg (88%) av tittelforbindelsen (2 diastereomerer) som en farveløs olje.
MS m/e (%): 451 ([M-H]⁺, 100).

20

Eksempel 83

(R)-1-[2,5-diisopropyl-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

a) Blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-diisopropyl-heks-3-en-disyre-dietyler

25

Til en omrørt løsning av 5,0 g (25,0 mmol) trans-2-buten-1,4-dikarboksylysyre-dietyler i 120 mL THF ble det tilsatt 6,35 g (150 mmol) vannfritt litiumklorid og den resulterende suspensjon avkjølt til -78°C. 25,0 mL (50,0 mmol) av en 2M løsning LDA i THF ble dråpevis tilsatt og omrøring fortsatt i 45 minutter. 4,7 mL (50 mmol) isopropylbromid ble deretter tilsatt og omrøring fortsatt i 15 minutter ved -78°C, deretter ved 0°C i 4 timer og deretter ved romtemperatur i 48 timer. Reaksjonen ble avbrutt ved tilsetning av mettet ammoniumklorid-løsning og blandingen ekstrahert tre ganger med eter. De kombinerte organiske fasene ble vasket suksessivt med mettet ammoniumklorid-løsning, vann og mettet saltvann, tørket over natriumsulfat og

30

konsentrert i vakuum. Suksessiv hurtigkromatografi (20% EtOAc i heksan for første kolonne; 5% EtOAc i heksan for andre kolonne; 10% EtOAc i heksan for tredje kolonne) førte til 259 mg (4%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 302 ($[M+NH_4]^+$, 100).

5

b) Blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-diisopropyl-heks-3-en-disyre

Til en omrørt løsning av 108 mg (0,38 mmol) blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-diisopropyl-heks-3-en-disyre-dietyleter i 5 mL THF ble det tilsatt 10 mL (10 mmol) 1M natriumhydroksyd-løsning. Etter omrøring i 96 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen surgjort til pH 3 ved tilsetning av 1M saltsyre og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket suksessivt med vann og med mettet saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 70 mg (81%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 227 ($[M-H]^-$, 100).

15

c) (E)-(R)-1-[2,5-diisopropyl-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av de 3 diastereomerene)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 114 mg (0,47 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 54 mg (0,24 mmol) blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-diisopropyl-heks-3-en-disyre ble det etter hurtigkromatografi (gradient: 33-50% EtOAc i heksan) oppnådd 15 mg (11%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 620 ($[M+NH_4]^+$, 100).

25

d) (R)-1-[2,5-diisopropyl-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 41 mg (0,07 mmol) (E)-(R)-1-[2,5-diisopropyl-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av de 3 diastereomerene) ble det oppnådd 28 mg (100%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 423 ($[M-H]^-$, 100).

Eksempel 84

(R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-7-metoksy-2-(2-metoksyetyl)-heptanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

a) Blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-bis-(2-metoksyetyl)-heks-3-en-disyre-dietylester

- 5 Til en omrørt løsning av 5,0 g (25,0 mmol) trans-2-buten-1,4-dikarboksylysyre-dietylester i 125 mL THF ble det tilsatt 6,35 g (150 mmol) vannfritt litiumklorid og den resulterende suspensjon avkjølt til -78°C . 25,0 mL (50,0 mmol) av en 2M løsning LDA i THF ble dråpevis tilsatt og omrøring fortsatt i 45 minutter. 7,4 mL (78,7 mmol) 2-metoksyetyl-bromid ble deretter tilsatt og omrøring fortsatt i 15 minutter ved -78°C ,
10 deretter ved 0°C i 1 time og deretter ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonen ble avbrutt ved tilsetning av mettet ammoniumklorid-løsning og blandingen ekstrahert tre ganger med eter. De kombinerte organiske fasene ble vasket suksessivt med mettet ammoniumklorid-løsning, vann og mettet saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (50% toluen i EtOAc) førte til 1,29 g (16%)
15 av tittelforbindelsen som en gul olje.
MS m/e (%): 334 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100).

b) Blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-bis-(2-metoksyetyl)-heks-3-en-disyre

- 20 Til en omrørt løsning av 1,29 g (4,08 mmol) blanding av (E)-(2R,5S)- og -(2RS,5SR)-2,5-bis(2-metoksyetyl)-heks-3-en-disyre-dietylester i 10 mL THF ble det tilsatt 33 mL (33 mmol) 1M natriumhydroksyd-løsning. Etter omrøring i 18 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen surgjort til pH 3 ved tilsetning av 1M saltsyre og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket
25 suksessivt med vann og med mettet saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 894 mg (84%) av tittelforbindelsen som en gul olje.
MS m/e (%): 259 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100).

c) (E)-(R)-1-[5-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-7-metoksy-2-(2-metoksyetyl)heptanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av 3 diastereomerer)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 1,86 g (7,69 mmol) D-prolin-
5 benzylester-hydroklorid og 894 mg (3,84 mmol) blanding av (E)-(2R,5S)- og
-(2RS,5SR)-2,5-bis(2-metoksyetyl)-heks-3-en-disyre ble det etter hurtigkromatografi
(gradient: 50%-100% EtOAc i heksan deretter 10% MeOH i EtOAc for første
kolonne; 20% toluen i EtOAc for andre kolonne; 20% toluen i EtOAc for tredje
kolonne; gradient: 25-20% toluen i EtOAc for fjerde kolonne) oppnådd 146 mg (7%)
10 av tittelforbindelsen som en lysegul olje.
MS m/e (%): 652 ($M+NH_4^+$, 50), 635 ($M+H^+$, 100).

d) (R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-7-metoksy-2-(2-metoksyetyl)-heptanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

15 Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 146 mg (0,23 mmol) (E)-(R)-1-[5-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-7-metoksy-2-(2-metoksyetyl)-heptanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av 3 diastereomerer) ble det oppnådd 92 mg (88%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.
MS m/e (%): 455 ($[M-H]^+$, 100).

20

Eksempel 85

(R)-1-[2-[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-1-metyl-2-okso-etyl]-fenyl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av de 3 diastereomerene)

a) (4-benzyloksykarbonylmetyl-fenyl)-eddiksyre-benzylester

25 Til en suspensjon av 10,0 g (51,5 mmol) benzen-1,4-dieddiksyre, 0,94 g (7,73 mmol) 4-dimetylaminopyridin og 5,33 mL (51,5 mmol) benzylalkohol i 150 mL diklormetan ble det ved 0°C tilsatt 11,85 g (61,8 mmol) N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimid og omrøring fortsatt ved 0°C i 2 timer og deretter ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket suksessivt med 1M saltsyre og
30 mettet natriumbikarbonat-løsning og tilslutt med mettet saltvann, hvorpå de vandige fasene ble ekstrahert tilbake med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (50%

EtOAc i heksan) førte deretter til tittelforbindelsen som en lysegul olje som krystalliserte ved henstand.

MS m/e (%): 374 (M^+ , 10), 283 ($[M-Bn]^+$, 16), 239 ($[M-Bn-CO_2]^+$, 18), 91 (Bn^+ , 100).

5 b) Blanding av (R)-2-[4-[(S)- og -(RS)-2-[4-[(RS)-1-benzyloksykarbonyletyl]-fenyl]-propionsyre-benzylester

Til en omrørt løsning av 2,0 g (5,3 mmol) (4-benzyloksykarbonylmetylfenyl)-eddiksyrebenzylester i 80 mL THF ble det tilsatt 1,35 g (32 mmol) vannfritt litiumklorid og den resulterende suspensjon avkjølt til -78°C . 10,7 mL (21,4 mmol) av en 2M løsning LDA i THF ble dråpevis tilsatt og omrøring fortsatt i 45 minutter. 1,33 mL (21,3 mmol) metyljodid ble deretter tilsatt og omrøring fortsatt i 15 minutter ved -78°C og deretter i 20 minutter ved 0°C . Reaksjonen ble avbrutt ved tilsetning av mettet ammoniumklorid-løsning og blandingen ekstrahert tre ganger med eter. De kombinerte organiske fasene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (EtOAc) førte til 2,1 g (100%) av tittelforbindelsen som en brun olje.

MS m/e (%): 420 ($[M+NH_4]^+$, 100).

20 c) Blanding av (R)-2-[4-[(S)- og (RS)-2-[4-[(RS)-1-karboksyetyl]-fenyl]-propionsyre

En løsning av 230 mg (0,57 mmol) blanding av (R)-2-[4-[(S)- og (RS)-2-[4-[(RS)-1-benzyloksykarbonyletyl]-fenyl]-propionsyre-benzylester i 20 mL etanol ble omrørt med 5 vekt% 10% palladium på kull under 1 atm. hydrogen i 16 timer ved romtemperatur. Etter filtrering for å fjerne katalysatoren, ble reaksjonsblanding konsentrert i vakuum for å gi 70 mg (55%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 222 (M^+ , 23), 177 ($[M-CO_2H]^+$, 100), 131.

30 d) (R)-1-[2-[4-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-1-metyl-2-oksoetyl]-fenyl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester (blanding av de 3 diastereomerene)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 370 mg (1,53 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 170 mg (0,77 mmol) blanding av (R)-2-[4-[(S)- og (RS)-2-

[4-[(RS)-1-karboksyetyl]-fenyl]-propionsyre ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 170 mg (38%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 614 ($M+NH_4^+$, 100), 597 ($M+H^+$, 60).

- 5 e) (R)-1-[2-[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-1-metyl-2-oksoetyl]-fenyl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre (blanding av de 3 diastereomerene)

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 170 mg (0,29 mmol) (R)-1-[2-[4-[2-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-1-metyl-2-oksoetyl]-fenyl]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-benzylester (blanding av de 3 diastereomerene) ble det

- 10 oppnådd 50 mg (42%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 415 ($[M-H]^+$, 100).

Eksempel 86

- 15 (2E,4E)-(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetyl-6-okso-heksa-2,4-dienoyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre

- a) (2E,4E)-(R)-1-[6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetyl-6-okso-heksa-2,4-dienoyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-benzylester

- Til en omrørt suspensjon av 0,91 g (5,32 mmol) 2,5-dimetyl-heks-2,4-dien-1,6-disyre i 80 mL diklormetan inneholdende to dråper pyridin, ble det dråpevis ved
20 romtemperatur tilsatt 0,77 mL (10,6 mmol) tionylklorid, hvorpå reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 2 timer. Den resulterende løsning ble avkjølt til 0°C og dråpevis tilsatt til en løsning av 2,57 g (10,6 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 3,0 mL (21,5 mmol) trietylamin i 50 mL diklormetan ved 0°C. Omrøring ble fortsatt i 2 timer ved 0°C og deretter i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble
25 deretter vasket suksessivt med 1M saltsyre og med vann, hvorpå de vandige fasene ble ekstrahert tilbake med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (EtOAc) førte til 2,79 g (96%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 562 ($M+NH_4^+$, 100), 545 ($M+H^+$, 5).

b) (2E,4E)-(R)-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetyl-6-okso-heksa-2,4-dienoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 1,14 g (2,09 mmol) (2E,4E)-(R)-1-[6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetyl-6-okso-heksa-2,4-dienoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester og med dioksan som løsningsmiddel, ble det

5 oppnådd 127 mg (16%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

MS m/e (%): 365 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 87

10 (R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetyl-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer)

En løsning av 593 mg (1,09 mmol) (2E,4E)-(R)-1-[6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetyl-6-okso-heksa-2,4-dienoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester i 15 mL dioksan ble omrørt med 25 mg (0,11 mmol)

15 platina(IV)oksyd under 1 atm. hydrogen i 72 timer ved romtemperatur. Etter filtrering for å fjerne katalysatoren, ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum og azeotropisk behandlet tre ganger med kloroform på en rotasjonsfordamper for å fjerne siste spor av dioksan og deretter utgitt med eter for å gi 400 mg (100%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

20 MS m/e (%): 369 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 88

Blanding av (R)-1-[(3R,4R)- og -(3S,4S)-3,4-dihydroksy-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

25 a) (R)-1-[6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-pyridin-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 5,0 g (20,6 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 1,5 g (10,3 mmol) trans-3-heksendisyre ble det etter hurtigkromatografi (EtOAc) oppnådd 3,15 g (59%) av tittelforbindelsen som en

30 lysegul olje.

MS m/e (%): 536 ($M+NH_4^+$, 100), 519 ($M+H^+$, 80).

b) Blanding av (R)-1-[(3R,4R)- og -(3S,4S)-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3,4-dihydroksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Til en omrørt løsning av 3,13 g (6,04 mmol) (R)-1-[6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-karbonyl]-pyridin-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester i 10 mL aceton og 10 mL vann ble det tilsatt 980 mg (7,25 mmol) 4-metylmorfolin-4-oksyd og 0,6 mL av en 2,5% løsning osmium-tetroksyd i tert-butanol og omrøring fortsatt i 72 timer ved romtemperatur. 50 mL 38% natriumhydrogensulfitt-løsning ble deretter tilsatt ved 0°C og omrøring fortsatt i ytterligere 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket suksessivt med 1M saltsyre og mettet saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 3,34 g (100%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje. MS m/e (%): 575 (M+Na⁺, 35), 570 (M+NH₄⁺, 55), 553 (M+H⁺, 100).

c) Blanding av (R)-1-[(3R,4R)- og -(3S,4S)-3,4-dihydroksy-6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 506 mg (0,92 mmol) blanding av (R)-1-[(3R,4R)- og -(3S,4S)-6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3,4-dihydroksy-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester ble det oppnådd 341 mg (100%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. MS m/e (%): 395 (M+NH₄⁺, 55), 373 (M+H⁺, 100).

Eksempel 89

25 (E)-(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (E)-(R)-1-[6-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-tert-butylester

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte A med 1,5 g (8,76 mmol) D-prolin-tert-butylester og 630 mg (4,37 mmol) trans-3-heksendisyre ble det etter hurtigkromatografi (10% EtOH i EtOAc) oppnådd 1,59 g (77%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff. MS m/e (%): 568 (M+NH₄⁺, 35), 451 (M+H⁺, 100), 395 ([M+H-C₃H₈]⁺, 32), 339 ([M+H-2C₃H₈]⁺, 40).

b) (E)-(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

Til en omrørt løsning av 600 mg (1,33 mmol) (E)-(R)-1-[6-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heks-3-enoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 15 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 4,4 mL (57,8 mmol) trifluoreddiksyre og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur. Konsentrering i vakuum og azeotropisk behandling tre ganger med kloroform på en rotasjonsfordamper, førte til 402 mg (90%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum.

MS m/e (%): 339 (M+H⁺, 100).

Eksempel 90

(R)-1-[3-[[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-propyl-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre

a) (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

Til en omrørt løsning av 390 mg (1,6 mmol) D-prolin-benzylester-hydroklorid og 0,47 mL (3,4 mmol) trietylamin i 20 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 0,2 mL (2,4 mmol) akryloylchlorid og omrøring fortsatt i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter suksessivt vasket med vann, 1M saltsyre og en gang til med vann, hvorpå den vandige fase ble ekstrahert på nytt med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 420 mg (100%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje.

MS m/e (%): 259 (M⁺, 25), 124 (100), 91 (25), 70 (21).

b) (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-propyl-amino]-propionyl]-2-karboksytsyre-benzylester

En løsning av 400 mg (1,5 mmol) (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester og 63 mL (0,75 mmol) propylamin i 5 mL acetonitril ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur, deretter i 6 timer ved 45°C og tilslutt i 16 timer ved 80°C. Konsentrering i vakuum og hurtigkromatografi (20% H₂O i aceton) førte til 84 mg (19%) av tittelforbindelsen som en blekgul olje.

MS m/e (%): 578 (M+H⁺, 100)

c) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]propyl-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

En løsning av 84 mg (0,15 mmol) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-propyl-amino]propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester i 3 mL etanol ble omrørt med 10 mg 10% palladium på kull under 1 atm. hydrogen i 16 timer ved romtemperatur. Etter filtrering for å fjerne katalysatoren, førte konsentrering i vakuum til 58 mg (100%) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

MS m/e (%): 398 (M+H⁺, 100).

Eksempel 91

(R)-1-[3-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-cyklopropylmetyl-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-cyklopropylmetyl-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

En løsning av 444 mg (1,71 mmol) (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester og 74 mL (0,85 mmol) cyklopropylmetylamin i 5 mL acetonitril ble omrørt i 1 time ved romtemperatur og deretter i 16 timer ved 80°C. Konsentrering i vakuum og hurtigkromatografi (gradient: 0-100% MeOH i EtOAc) førte til 220 mg (44%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 590 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-cyklopropylmetyl-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

En løsning av 220 mg (0,37 mmol) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-cyklopropylmetyl-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester i 20 mL isopropanol ble omrørt med 10 mg 10% palladium på kull under 1 atm. hydrogen i 16 timer ved romtemperatur. Etter filtrering for å fjerne katalysatoren, førte konsentrering i vakuum til 153 mg (100%) av tittelforbindelsen som et gult faststoff.

MS m/e (%): 408 ([M-H]⁻, 100).

Eksempel 92

(R)-1-[3-[(3,4-dimetoksy-benzyl)-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-trifluoracetat (1:1)

a) (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

Til en omrørt løsning av 5,0 g (29,2 mmol) D-prolin-tert-butylester og 4,5 mL (32,1 mmol) trietylamin i 180 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 3,6 mL (43,8 mmol) akryloylchlorid og omrøring fortsatt i 48 timer ved romtemperatur.

Reaksjonsblandingen ble deretter vasket suksessivt med vann og mettet ammoniumklorid-løsning, én gang til med vann og deretter med mettet saltvann, hvorpå den vandige fase ble ekstrahert tilbake med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 6,6 g (100%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 243 (M+NH₄⁺, 33), 226 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-(3,4-dimetoksy-benzyl)-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester

En løsning av 1,0 g (4,44 mmol) (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester og 0,33 mL (2,22 mmol) veratrylamin i 25 mL acetonitril ble omrørt i 16 timer ved 80°C. Konsentrering i vakuum og hurtigkromatografi (gradient: 0-10% MeOH i EtOAc) førte til 150 mg (10%) av tittelforbindelsen som en lysebrun olje.

MS m/e (%): 618 (M+H⁺, 100).

c) (R)-1-[3-[(3,4-dimetoksybenzyl)-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-trifluoracetat (1:1)

Til en omrørt løsning av 150 mg (0,24 mmol) (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-(3,4-dimetoksybenzyl)-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre-tert-butylester i 5 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 1,0 mL trifluoreddiksyre og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur. Konsentrering i vakuum og azeotropisk behandling tre ganger med kloroform på en rotasjonsfordamper, førte etter utgnidning i eter, til 130 mg (87%) av tittelforbindelsen som et gult krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 506 (M+H⁺, 100).

(R)-1-[3-[[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-(2-metoksyetyl)-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-trifluoracetat (1:1)

a) (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-(2-metoksyetyl)-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester

En løsning av 1,0 g (4,44 mmol) (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester og 0,19 mL (2,22 mmol) 2-metoksyetylamin i 25 mL acetonitril ble omrørt ved 80°C i 16 timer. Konsentrering i vakuum og hurtigkromatografi (gradient: 0-10% MeOH i EtOAc) førte til 300 mg (23%) av tittelforbindelsen som en lysebrun olje. MS m/e (%): 526 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-(2-metoksyetyl)-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-trifluoracetat (1:1)

Til en omrørt løsning av 150 mg (0,29 mmol) (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-(2-metoksyetyl)-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester i 5 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 1,0 mL trifluoreddiksyre og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur. Konsentrering i vakuum og azeotropisk behandling tre ganger med kloroform på en rotasjonsfordamper, førte etter resuspensjon i vann og deretter lyofilisering, til 100 mg (67%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 436 (M+Na⁺, 35), 414 (M+H⁺, 100).

Eksempel 94

(R)-1-[3-[benzyl-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-trifluoracetat (1:1)

a) (R)-1-[3-[benzyl-[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester

En løsning av 1,0 g (4,44 mmol) (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester og 0,24 mL (2,22 mmol) benzylamin i 25 mL acetonitril ble omrørt i 16 timer ved 80°C. Konsentrering i vakuum og hurtigkromatografi (gradient: 0-10% MeOH i EtOAc) førte til 470 mg (34%) av tittelforbindelsen som en gul olje. MS m/e (%): 558 (M+H⁺, 100).

b) (R)-1-[3-[benzyl-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-amino]propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-trifluoracetat (1:1)

Til en omrørt løsning av 200 mg (0,36 mmol) (R)-1-[3-[benzyl-[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester i 5 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 1,0 mL trifluoreddiksyre og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur. Konsentrering i vakuum og azeotropisk behandling tre ganger med kloroform på en rotasjonsfordamper, førte etter utgindning i eter, til 160 mg (80%) av tittelforbindelsen som et gult krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 468 ($M+Na^+$, 30), 446 ($M+H^+$, 100).

Eksempel 95

(R)-1-[3-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propylamino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-trifluoracetat (1:1)

a) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-[4-trifluormetyl-benzyl]-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester

En løsning av 1,0 g (4,44 mmol) (R)-1-akryloyl-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester og 0,32 mL (2,22 mmol) para-trifluormetylbenzylamin i 25 mL acetonitril ble omrørt i 16 timer ved 80°C. Konsentrering i vakuum og hurtigkromatografi (gradient: 0-10% MeOH i EtOAc) førte til 480 mg (31%) av tittelforbindelsen som en lysebrun olje.

MS m/e (%): 626 ($M+H^+$, 100).

b) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propylamino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester
og (R)-1-[3-[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-etyl-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester

En løsning av 290 mg (0,46 mmol) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-[4-trifluormetylbenzyl]-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester i 50 mL etanol ble omrørt med 30 mg 10% palladium på kull under 1 atm. hydrogen i 72 timer ved romtemperatur. Etter filtrering for å fjerne katalysatoren, konsentrering i vakuum og hurtigkromatografi (gradient: 0-100% MeOH i EtOAc inneholdende 1% Et₃N) ble det oppnådd 36 mg (17%) av

tittelforbindelsen (R)-1-[3-[3-[(R)-2-ter-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propylamino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester som en gul olje.

MS m/e (%): 468 ($M+H^+$, 100).

- 5 Ytterligere hurtigkromatografi av de mindre polare fraksjoner (gradient: 0-20% MeOH i EtOAc inneholdende 1% Et_3N) førte til 87 mg (38%) av biproduktet (R)-1-[3-[3-[(R)-2-ter-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-etyl-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester som en gul olje.

MS m/e (%): 496 ($M+H^+$, 100).

- 10 c) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propylamino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-trifluoroacetat (1:1)

Til en omrørt løsning av 33 mg (0,07 mmol) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-ter-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propylamino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester i 5 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt

- 15 1,0 mL trifluoreddiksyre og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur.

Konsentrering i vakuum og azeotropisk behandling tre ganger med kloroform på en rotasjonsfordamper, førte etter resuspendering i vann og deretter lyofilisering, til 19 mg (76%) av tittelforbindelsen som et gult glassaktig faststoff.

MS m/e (%): 354 ($[M-H]^+$, 100).

20

Eksempel 96

(R)-1-[3-[etyl-3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-trifluoroacetat (1:1)

Til en omrørt løsning av 85 mg (0,17 mmol) (R)-1-[3-[3-[(R)-2-ter-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-etyl-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester i 5 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 1,0 mL trifluoreddiksyre og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur.

- 25 Konsentrering i vakuum og azeotropisk behandling tre ganger med kloroform på en rotasjonsfordamper, førte etter resuspendering i vann og lyofilisering, til 63 mg (97%) av tittelforbindelsen som et gult krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 442 ($[M+OAc]^+$, 35), 382 ($[M-H]^+$, 100).

30

Eksempel 97

(R)-1-[3-[[3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-(4-trifluormetylbenzyl)-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-trifluoracetat (1:1)

Til en omrørt løsning av 200 mg (0,32 mmol) (R)-1-[3-[[3-[(R)-2-tert-butoksykarbonyl-pyrrolidin-1-yl]-3-okso-propyl]-(4-trifluormetylbenzyl)-amino]-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre-tert-butylester i 5 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 1,0 mL trifluoreddiksyre og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur. Konsentrering i vakuum og azeotropisk behandling tre ganger med kloroform på en rotasjonsfordamper, førte etter utgnidning i eter, til 150 mg (75%) av tittelforbindelsen som et gult krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 536 (M+Na⁺, 20), 514 (M+H⁺, 100).

Eksempel 98

Blanding av (R)-1-[6-[(S)- og (RS)-1-[6-[(RS)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksyisyre

a) 1H-pyrrol-2-karboksyisyre-benzylester

Litt. J. Org. Chem., **1979**, 44, 975. Til en omrørt løsning av 5,0 g (45,0 mmol) pyrrol-2-karboksyisyre og 31,3 mL (225 mmol) trietylamin i 100 mL DMF ble det dråpevis tilsatt 26 mL (225 mmol) benzylbromid og omrøring fortsatt i 72 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i vakuum og residuet resuspendert i diklormetan og vasket to ganger med mettet natriumbikarbonat-løsning og to ganger med vann, hvorpå de vandige faser ble ekstrahert tilbake med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (25% EtOAc i heksan) førte til 8,23 g (90%) av tittelforbindelsen som en gul olje.

MS m/e (%): 201 (M⁺, 33), 94 ([M-OBn]⁺, 22), 91 (Bn⁺, 100).

b) 1-[6-(2-benzyloksykarbonyl-pyrrol-1-yl)-6-okso-heksanoyl]-1H-pyrrol-2-karboksylysyre-benzylester

Til en omrørt løsning av 1,0 g (4,97 mmol) 1H-pyrrol-2-karboksylysyre-benzylester, 0,06 g (0,50 mmol) 4-dimetylamino-pyridin og 0,82 mL (5,47 mmol) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undek-7-en i 40 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 0,36 mL (2,49 mmol) adipoylchlorid og omrøring fortsatt i 1 time ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket suksessivt med 1M saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning og tilslutt med mettet saltvann, hvorpå de vandige faser ble ekstrahert tilbake med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (25% EtOAc i heksan) førte til 450 mg (35%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff. MS m/e (%): 530 (M+NH₄⁺, 100).

c) Blanding av (R)-1-[6-[(S)- og (RS)-1-[6-[(RS)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre

Ved bruk av Generell Fremgangsmåte B med 800 mg (1,56 mmol) 1-[6-(2-benzyloksykarbonyl-pyrrol-1-yl)-6-okso-heksanoyl]-1H-pyrrol-2-karboksylysyre-benzylester, ble det oppnådd 470 mg (91%) av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 339 ([M-H]⁻, 100).

Eksempel 99

1-[6-(2-karboksy-pyrrol-1-yl)-6-okso-heksanoyl]-1H-pyrrol-2-karboksylysyre

a) 1H-pyrrol-2-karboksylysyre-tert-butylester

Litt. Tetrahedron, **1985**, 41, 5633. Til en omrørt løsning av 10,0 g (90,0 mmol) pyrrol-2-karboksylysyre i 180 mL dioksan ble det dråpevis ved 0°C tilsatt 18 mL konsentrert svovelsyre, hvorpå 2-metylpropen ble kondensert over i reaksjonskolben i løpet av 1 time ved bruk av en tørris-kondensator, og omrøringen fortsatt i 16 timer ved 0°C mens tørris-kondensatoren periodevis ble etterfylt for å opprettholde et langsomt tilbaketilbake av 2-metylpropen. Reaksjonsblandingen ble deretter helt forsiktig over i en iskald blanding av 400 mL eter og 150 mL 2M natriumhydroksyd-løsning. Fasene ble separert og den vandige fase ekstrahert to ganger til med eter. De kombinerte organiske fasene ble vasket suksessivt med 2M natriumhydroksyd-

løsning og vann og tilslutt med mettet saltvann og deretter tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 9,07 g (60%) av tittelforbindelsen som en farveløs olje som fremdeles inneholdt noe dioksan.

¹H NMR d (250 MHz, CDCl₃) 9,60 (1H, br s), 6,90 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,22 (1H, m), 1,56 (9H, s).

b) 1-[6-(2-tert-butoksykarbonyl-pyrrol-1-yl)-6-okso-heksanoyl]-1H-pyrrol-2-karboksylysyre-tert-butylester

Til en omrørt løsning av 1,3 g (7,77 mmol) 1H-pyrrol-2-karboksylysyre-tert-butylester, 95 mg (0,78 mmol) 4-dimetylaminopyridin og 1,28 mL (8,56 mmol) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undek-7-en i 40 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 0,57 mL (3,91 mmol) adipoylklorid og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur. Ytterligere 95 mg (0,78 mmol) 4-dimetylaminopyridin og 1,28 mL (8,56 mmol) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undek-7 ble tilsatt og omrøring fortsatt i 4 timer til ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket suksessivt med 1M saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning og tilslutt med mettet saltvann, hvorpå de vandige faser ble ekstrahert tilbake med diklormetan. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Hurtigkromatografi (gradient: 10-20% EtOAc i heksan) førte til 464 mg (13%) av tittelforbindelsen som et lysegult krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 462 (M+NH₄⁺, 100).

c) 1-[6-(2-karboksy-pyrrol-1-yl)-6-okso-heksanoyl]-1H-pyrrol-2-karboksylysyre

Til en omrørt løsning av 55 mg (0,12 mmol) 1-[6-(2-tert-butoksykarbonyl-pyrrol-1-yl)-6-okso-heksanoyl]-1H-pyrrol-2-karboksylysyre-tert-butylester i 8 mL diklormetan ble det ved 0°C dråpevis tilsatt 0,15 mL (1,97 mmol) trifluoreddiksyre og omrøring fortsatt i 16 timer ved romtemperatur. Konsentrering i vakuum og azeotropisk behandling tre ganger med kloroform på en rotasjonsfordamper, førte til 39 mg (95%) av tittelforbindelsen som et hvitaktig krystallinsk faststoff.

MS m/e (%): 350 (M+NH₄⁺, 100).

(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-4,4-difluor-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (2R)-4-okso-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester

En løsning av 15,6 mL (0,22 mol) dimetylsulfoksyd i 50 mL diklormetan ble
5 tilsatt til 9,60 mL oksalyklorid i 150 mL diklormetan ved -65°C i løpet av 10 minutter.
Etter 5 minutter ved -65°C ble 32,1 g (0,1 mol) (2R,2R)-4-hydroksy-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester i 100 mL diklormetan tilsatt og etter ytterligere 15 minutter 24,4 mL (0,18 mol) trietylamin. Kjølebadet ble fjernet, omrøring fortsatt over natten og blandingen deretter helt over i isvann. Ekstraksjon
10 med diklormetan og deretter vasking med 0,05N HCl, bikarbonat og vann og kromatografi over silikagel med diklormetan/etylacetat, 98:2, ga 11,1 g (35%) (2R)-4-okso-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester som en farveløs væske.

MS m/e (%): 263 (M-isobutylene, 7), 219 (8), 184 (24), 128 (14), 91 (58), 84 (40), 57
15 (100);

$[\alpha]_D = +1,1^\circ$ (c=1% i metanol).

b) (2R)-4,4-difluor-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester

En løsning av 0,64 g (0,002 mol) (2R)-4-okso-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester i 3 mL diklormetan ble ved 0°C behandlet med 0,79 mL
20 (0,006 mol) dietylaminosvovelfluorid, omrøring fortsatt ved romtemperatur i 32 timer og blandingen deretter helt over på is. Ekstraksjon med diklormetan og filtrering over silikagel med heksan og deretter eluering med diklormetan ga 0,62 g (90%) (2R)-4,4-difluor-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester som en
25 lysegul olje.

MS m/e (%): 285 (1), 206 (6), 106 (33), 91 (35), 57 (100);

$[\alpha]_D = +43,0^\circ$ (c=1% i metanol).

c) (2R)-4,4-difluor-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester-hydroklorid (1:1)

30 100 mL tørr HCl i dietyleter ble tilsatt til en løsning av 7,51 g (0,022 mol) (2R)-4,4-difluor-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester i en blanding av 100 mL dietyleter og 20 mL diklormetan. Etter omrøring i to dager ble 5,84 g

(96%) (2R)-4,4-difluor-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester-hydroklorid (1:1) isolert ved filtrering og tørket under redusert trykk. Smp. 118-120°C; $[\alpha]_D = +29,3^\circ$ (c=1% i metanol).

5 d) (R)-1-[6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-4,4-difluor-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester

Til en suspensjon av 1,11 g (0,004 mol) (2R)-4,4-difluor-pyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester-hydroklorid (1:1) i 20 mL diklormetan ble det tilsatt 1,17 mL (0,008 mol) trietylamin og 0,29 mL (0,002 mol) adipoyldiklorid i 5 mL
10 diklormetan. Etter omrøring ved romtemperatur over natten ble blandingen ekstrahert med 1N HCl, vann og vandig natriumbikarbonat og tørket med natriumsulfat. Kromatografi over silikagel med diklormetan/etylacetat, 8:2, ga 0,79 g (66%) (R)-1-[6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-4,4-difluor-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester som en farveløs olje.
15 ISP-MS: 593 (MH)⁺; $[\alpha]_D = +67,3^\circ$ (c=1% i metanol).

e) (R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-4,4-difluor-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksytsyre

0,59 g (0,001 mol) (R)-1-[6-[(R)-2-benzylloksykarbonyl-4,4-difluor-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksytsyre-benzylester i 20 mL etanol
20 ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 0,12 g 5% palladium/kull. Etter fullført omsetning ble katalysatoren frafiltrert, løsningsmidlet avdestillert og residuet løst i diklormetan. Inndampning ga 0,4 g (97%) (R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-4,4-difluor-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-
25 karboksytsyre som et hvitt skum.
ISP-MS: 413 (MH)⁺; $[\alpha]_D = +54,2^\circ$ (c=1% i dimetylsulfoksyd).

Eksempel 101

(R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Til en blanding av 1,11 g (0,004 mol) (2R)-4,4-difluor-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester-hydroklorid (1:1), 0,45 g (0,002 mol) 1,2-fenylendioksydieddiksyre, 1,21 g (0,012 mol) N-metylmorfolin og 0,61 g (0,004 mol) 1-hydroksybenzotriazol-hydrat i 90 mL diklormetan ble det tilsatt 0,77 g (0,004 mol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid. Etter omrøring ved romtemperatur i 18 timer ble blandingen ekstrahert med 1N HCl, vann, 10% vandig natriumbikarbonat og på nytt med vann. Kromatografi over silikagel med diklormetan/etylacetat, 9:1, førte til 0,52 g (39%) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester som en farveløs olje.

ISP-MS: 673 (MH)⁺; [α]_D = +68,4° (c=1% i metanol).

b) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre

0,47 g (0,0007 mol) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester i 20 mL etanol ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 0,09 g 5% palladium/kull. Etter fullført omsetning ble katalysatoren frafiltrert, løsningsmidlet avdestillert og residuet løst i diklormetan. Inndampning ga 0,32 g (94%) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre som et lysegult skum.

ISP-MS: 493 (MH)⁺; [α]_D = +46,8° (c=1% i dimetylsulfoksyd).

Eksempel 102

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]-acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]-acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester

Til en blanding av 1,11 g (0,004 mol) (2R)-4,4-difluor-pyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester-hydroklorid (1:1), 0,39 g (0,002 mol) 1,4-fenylendieddiksyre, 1,21 g (0,012 mol) N-metylmorfolin og 0,61 g (0,004 mol) 1-hydroksybenzotriazol-hydrat i 90 mL diklormetan ble det tilsatt 0,77 g (0,004 mol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid. Etter omrøring ved romtemperatur i 18 timer ble blandingen ekstrahert med 1N HCl, vann, 10% vandig natriumbikarbonat og på nytt med vann. Kromatografi over silikagel med diklormetan/etylacetat, 9:1, førte til 0,72 g (56%) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]-acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester som farveløs olje.

ISP-MS: 658 (MNH₄)⁺; [α]_D = +55,5° (c=1% i metanol).

b) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]-acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre

0,64 g (0,001 mol) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-benzyloksykarbonyl-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]-acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre-benzylester i 20 mL etanol, ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 0,13 g 5% palladium/kull. Etter fullført omsetning ble katalysatoren frafiltrert, løsningsmidlet avdestillert og residuet løst i diklormetan. Inndampning ga 0,28 g (61%) (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]-acetyl]-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboksylysyre som et lysegult skum.

ISP-MS: 478 (MNH₄)⁺; [α]_D = +50,3° (c = 0,33% i dimetylsulfoksyd).

Eksempel 103

(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksylysyre

a) (2R,4R)-4-(toluen-4-sulfonyloksy)-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester

En løsning av 2,35 g (0,007 mol) (2R,2R)-4-hydroksy-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester i 22 mL pyridin ble ved 5°C behandlet med 1,53 g (0,008 mol) p-toluensulfonylklorid og holdt i kjøleskap i 15 dager.

Pyridinet ble deretter avdestillert i vakuum og residuet renses ved kromatografi på

silikagel med diklormetan/etylacetat, 95:5, for å gi 2,81 g (81%) (2R,4R)-4-(toluen-4-sulfonyloksy)-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester som farveløs væske.

MS m/e (%): 376 (2), 340 (10), 284 (6), 240 (21), 91 (48), 68 (100), 57 (63);

$[\alpha]_D = +24,5^\circ$ (c = 1% i metanol).

b) (2R,4S)-4-fenylselanyl-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-1-tert-butylester-2-etyler

En løsning av 7,99 g (0,026 mol) difenyl-diselenid i 250 mL etanol ble behandlet med 1,59 g (0,042 mol) natriumborhydrid og omrøring fortsatt inntil den gule løsningen ble farveløs. Etter tilsetning av 20,0 g (0,042 mol) (2R,4R)-4-(toluen-4-sulfonyloksy)-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester ble blandingen tilbakeløpsbehandlet i 2,5 timer. Et hvitt bunnfall ble frafiltrert og løsningsmidlet fjernet i vakuum. Kromatografi på silikagel med diklormetan/metanol, 98:2, ga 8,48 g (51%) (2R,4S)-4-fenylselanyl-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-1-tert-butylester-2-etyler som en farveløs olje.

MS m/e (%): 399 (7), 326 (13), 270 (18), 226 (38), 186 (35), 68 (60), 57 (100), 41 (28). $[\alpha]_D = +40,4^\circ$ (c=1% i metanol). I tillegg ble det isolert 0,6 g (2R,4S)-4-fenylselanyl-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre-2-benzylester-1-tert-butylester som farveløs olje.

MS m/e (%): 461 (7), 326 (21), 270 (37), 248 (48), 226 (49), 209 (30), 91 (100), 68 (54), 57 (96). $[\alpha]_D = +33,2^\circ$ (c=1% i metanol).

c) (R)-2,5-dihydro-pyrrol-1,2-dikarboksylysyre-1-tert-butylester-2-etyler

Til en løsning av 7,35 g (0,016 mol) (2R,4S)-4-fenylselanyl-pyrrolidin-1,2-dikarboksytsyre-1-tert-butylester-2-etyleter i 80 mL diklormetan ble det ved 0-5°C tilsatt 1,93 mL (0,024 mol) pyridin og 4,6 mL 30% hydrogenperoksyd og omrøring fortsatt i 1,5 timer. Blandingen ble ekstrahert med 5% vandig HCl, mettet vandig natriumkarbonat og vann. Kromatografi på silikagel med etylacetat/heksan, 1:5, førte til 2,99 g (77%) (R)-2,5-dihydro-pyrrol-1,2-dikarboksytsyre-1-tert-butylester-2-etyleter som farveløs olje.

MS m/e (%): 186 (11), 168 (48), 140 (32), 112 (100), 68 (85), 57 (58).

$[\alpha]_D = +242^\circ$ (c=1% i kloroform).

d) (R)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-karboksytsyre-etyleter-trifluoracetat (1:1)

1,5 g (0,006 mol) (R)-2,5-dihydro-pyrrol-1,2-dikarboksytsyre-1-tert-butylester-2-etyleter ble ved 5°C løst i 10 mL trifluoreddiksyre og omrøring fortsatt ved romtemperatur i 3 timer. Inndampning av løsningsmidlet i vakuum ga 2,05 g (kvantitativt) av (R)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-karboksytsyre-etyleter-trifluoracetat (1:1) som en gul olje.

MS m/e (%): 142 (1), 68 (100), 45 (10), 41 (15).

$[\alpha]_D = +95,4^\circ$ (c=1% i metanol).

e) (R)-1-[6-[(R)-2-etyloksykarbonyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksytsyre-etyleter

Til en suspensjon av 0,99 g (0,003 mol) (R)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-karboksytsyre-etyleter-trifluoracetat (1:1) i 20 mL diklormetan ble det tilsatt 1,3 mL (0,009 mol) trietylamin og 0,22 mL (0,0015 mol) adipoyldiklorid i 5 mL diklormetan. Etter omrøring ved romtemperatur over natten ble blandingen ekstrahert med 1N HCl, vann og vandig natriumbikarbonat og tørket med natriumsulfat. Kromatografi over silikagel med etylacetat ga 0,37 g (32%) (R)-1-[6-[(R)-2-etyloksykarbonyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksytsyre-etyleter som gul olje.

ISP-MS: 393 (MH)⁺.

f) (R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksytsyre

0,09 g (0,0002 mol) (R)-1-[6-[(R)-2-etyloksykarbonyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksylysyre-etylester ble omrørt med vandig HCl ved 50°C i 3 timer. Løsningsmidlet ble fordampet og residuet løst i vann og lyofilisert for å gi 0,08 g (97%) (R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksylysyre som et lysegult skum.
 5 ISP-MS: 335 (M-H)⁺.

Eksempel 104

(R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-
 10 2,5-dihydropyrrol-2-karboksylysyre

a) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-etylkarbonyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-
acetyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksylysyre-etylester

Til en blanding av 0,99 g (0,003 mol) (R)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-karboksylysyre-etylester-trifluoracetat (1:1), 0,34 g (0,0015 mol) 1,2-fenylendioksydieddiksyre, 1,3 mL (0,012 mol) N-metylmorfolin og 0,46 g (0,003 mol) 1-hydroksybenzotriazol-hydrat i 80 mL diklormetan ble det tilsatt 0,57 g (0,003 mol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid. Etter omrøring ved romtemperatur i 18 timer ble blandingen ekstrahert med 1N HCl, vann, 10% vandig natriumbikarbonat og på nytt med vann. Kromatografi over silikagel med etylacetat
 20 førte til 0,45 g (32%) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-etylkarbonyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksylysyre-etylester som farveløs olje.

ISP-MS: 473 (MH)⁺.

b) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-
 25 acetyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksylysyre

0,17 g (0,0004 mol) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-etylkarbonyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]acetyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksylysyre-etylester ble omrørt med vandig HCl ved 50°C i 3 timer. Løsningsmidlet ble fordampet og residuet løst i
 30 vann og lyofilisert for å gi 0,13 g (86%) (R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]acetyl]-2,5-dihydropyrrol-2-karboksylysyre som et hvitt amorft pulver.

ISP-MS: 417 (MH)⁺.

Eksempel A

Tabletter med følgende sammensetning ble fremstillet på vanlig måte:

	<u>mg/tablett</u>
5 Virkestoff	100
Pulverisert laktose	95
Hvit maisstivelse	35
Polyvinylpyrrolidon	8
Na-karboksymetyl-stivelse	10
10 Magnesiumstearat	2
Tablettvekt	250

Eksempel B

Tabletter med følgende sammensetning fremstilles på vanlig måte:

	<u>mg/tablett</u>
15 Virkestoff	200
Pulverisert laktose	100
Hvit maisstivelse	64
Polyvinylpyrrolidon	12
20 Na-karboksymetyl-stivelse	20
Magnesiumstearat	4
Tablettvekt	400

Eksempel C

Kapsler med følgende sammensetning fremstilles:

	<u>mg/kapsel</u>
Virkestoff	50
5 Krystallinsk laktose	60
Mikrokrystallinsk cellulose	34
Talk	5
Magnesiumstearat	1
Kapsel-fyllvekt	150

10

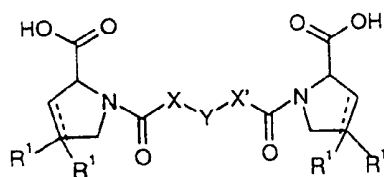
Virkestoffet med passende partikkelstørrelse, den krystallinske laktosen og den mikrokrystallinske cellulose blandes homogent med hverandre, siktes og tilblandes deretter talk og magnesiumstearat. Den ferdige blanding fylles over i hårde gelatinkapsler av passende størrelse.

15

Patentkrav

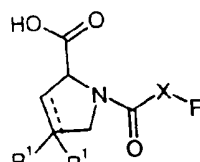
1. Forbindelser med den generelle formel

5



I-A

eller



I-B

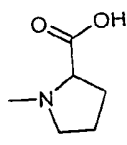
10 karakteriseret ved at

R er SH, benzyl eller fenyl, eventuelt substitueret med hydroksy eller C₁-C₆-alkoksy

eller

15

gruppen



R¹ er hydrogen eller halogen;

X er -(CH₂)_n-; -CH(R²)(CH₂)_n-; -CH₂O(CH₂)_n-; -CH₂NH-; benzyl, -C(R²)=CH-; -CH₂CH(OH)-; eller tiazol-2,5-diyl;

20

Y er -S-S-; -(CH₂)_n-; -O-; -NH-; -N(R²)-; -CH=CH-; -NHC(O)NH-; N(R²)C(O)N(R²)-; -N[CH₂C₆H₃(OCH₃)₂]-; -N(CH₂C₆H₅)-; -N(CH₂C₆H₅)C(O)N(CH₂C₆H₅)-; -N(alkoksyalkyl)-; -N(C₃-C₇-cykloalkylmetyl)-; 2,6-pyridyl; 2,5-furanyl; 2,5-tienyl; 1,2-cykloheksyl; 1,3-cykloheksyl; 1,4-cykloheksyl; 1,2-naftyl; 1,4-naftyl; 1,5-naftyl; 1,6-naftyl; bifenyl; eller 1,2-fenylene, 1,3-fenylene og 1,4-fenylene, hvor fenylengruppene eventuelt er substitueret med 1-4 substituer, valgt fra halogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, karboksy, COO-C₁-C₆-alkyl, nitrilo, 5-tetrazol, (2-karboksylysyre-pyrrolidin-1-yl)-2-okso-etoksy, N-hydrokyskarbamimidoyl, 5-okso-[1,2,4]-oksadiazolyl, 2-okso-[1,2,3,5]oksatiadiazolyl, 5-tiokso-[1,2,4]oksadiazolyl og 5-tert-butylsulfanyl-[1,2,4]oksadiazolyl;

30

X' er -(CH₂)_n-; -(CH₂)_nCH(R²)-; -(CH₂)_nOCH₂-; -NHCH₂-; benzyl, -CH=C(R²)-; -CH(OH)CH₂ eller tiazol-2,5-diyl;

R² er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy eller benzyl og

n er 0-3,

og farmasøytisk akseptable salter eller mono- og diestere derav, med unntak av (R)-1-[(R)- og (R)-1-[(S)-3-merkpto-2-metyl-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre.

5 2. Forbindelser med den generelle formel I-A ifølge krav 1.

3. Forbindelser ifølge krav 2, karakterisert ved at X er $\text{CH}(\text{R}^2)(\text{CH}_2)_n$ og R^2 er metyl eller metoksy og n er 0 eller 1.

10 4. Forbindelser ifølge krav 3, karakterisert ved at de er:

(R)-1-[(S)-3-[(S)-3-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-metyl-3-oksopropyl-disulfanyl]-2-metyl-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetyl-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

15 (R)-1-[8-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,7-dimetoksy-8-okso-oktanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre og

(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetyl-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre (blanding av 3 diastereomerer).

20 5. Forbindelser ifølge krav 2, karakterisert ved at X er $-(\text{CH}_2)_n$ og n er 0 eller 1.

6. Forbindelser ifølge krav 5, karakterisert ved at de er:

(R)-1-[7-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-7-okso-heptanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

25 (R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-okso-heksanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[5-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-5-okso-pentanoyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-oksoetyl]-fenyl]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-ureido]-pyrrolidin-2-

30 karboksylysyre,

(R)-1-[[benzyl-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-amino]acetyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre,

(R)-1-[cis-4-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-karbonyl]-cykloheksankarbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylysyre og

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl]-fenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre.

7. Forbindelser ifølge krav 2, karakterisert ved at X er -CH₂O-.

5

8. Forbindelser ifølge krav 7, karakterisert ved at de er:

(R)-1-[[2-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre,

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre,

10

(R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metoksy-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre,

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre,

15

(R)-1-[[3-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-2-metyl-fenoksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre og

(R)-1-[[5-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etoksy]-naftalen-1-yloksy]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre.

20

9. Forbindelser ifølge krav 2, karakterisert ved at X er -CH₂NH.

10. Forbindelser ifølge krav 9, karakterisert ved at forbindelsen er (R)-1-[[4-[2-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2-okso-etyl-amino]-fenyl-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre.

25

11. Forbindelser ifølge krav 2, karakterisert ved at X er -CH₂CH(OH)-.

12. Forbindelser ifølge krav 11, karakterisert ved at forbindelsen er (2E,4E)-(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-2,5-dimetyl-6-okso-heksa-2,4-dienoyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre.

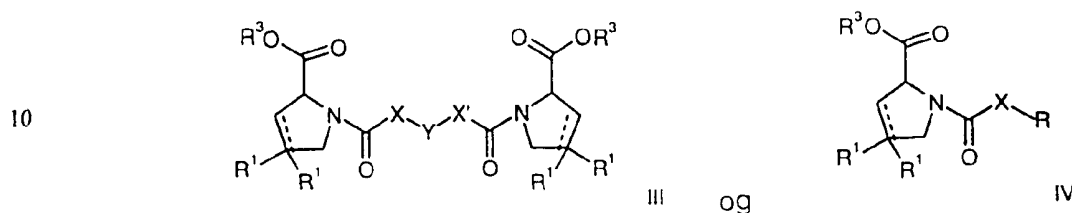
30

13. Medikament, spesielt til behandling eller forhindring av amyloidose, karakterisert ved at det inneholder en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 eller (R)-1-[(R)- og (R)-1-[(S)-3-merkapt-2-metyl-propionyl]-

pyrrolidin-2-karboksytsyre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller mono- og di-estere derav, samt et terapeutisk inert bærermateriale.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, karakterisert ved at den omfatter:

a) avspaltning av beskyttelsesgruppen fra en forbindelse med formel:



hvor R, R¹, X, Y og X' er som beskrevet i krav 1, og R³ er en beskyttelsesgruppe, for å gi en forbindelse med formel I-A eller I-B, og om ønskes,

15 omdannelse av en forbindelse med den generelle formel I-A og I-B til et farmasøytisk egnet salt eller til en mono- og di-ester derav.

15. Forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, karakterisert ved at de fremstilles etter en fremgangsmåte som definert i krav 14, eller etter en kjemisk klart ekvivalent metode.

16. En forbindelse for anvendelse som en terapeutisk aktiv substans, karakterisert ved at den har formelen I-A eller I-B som definert i hvilket som helst av kravene 1-12, eller er (R)-1-[(R)- og (R)-1-[(S)-3-merkpto-2-metyl-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre.

17. Anvendelse av forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 eller av (R)-1-[(R)- og (R)-1-[(S)-3-merkpto-2-metyl-propionyl]-pyrrolidin-2-karboksytsyre og farmasøytisk akseptable salter og mono- eller di-estere derav, for fremstilling av medikamenter for behandling eller forhindring av sentrale og systemiske former av amyloidose.