



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166232

(51) Int Cl⁵ C 07 K 5/06, C 07 D 223/16

(21) Patentsøknad nr. 840487
(22) Inngivelsesdag 09.02.84
(24) Løpedag 09.02.84
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel, CH

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 13.08.84
(44) Utlegningsdag 11.03.91
(72) Oppfinner JEFFREY W.H. WATTHEY, Chappaqua, NY,
US

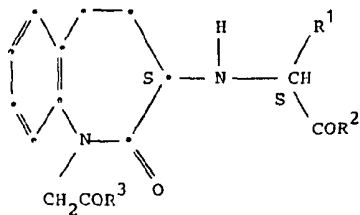
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor AS, Oslo.

(30) Prioritet begjært 10.02.83, US, nr. 465695.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE 5-(5-AMINOPENTYL)-AMINO-1-BENZAZEPIN-2-ON-1-
ALKANSYRE.

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen vedrører hemmere for angiotensin-
omdannende enzym, hvilke hemmere har den følgende for-
mel I



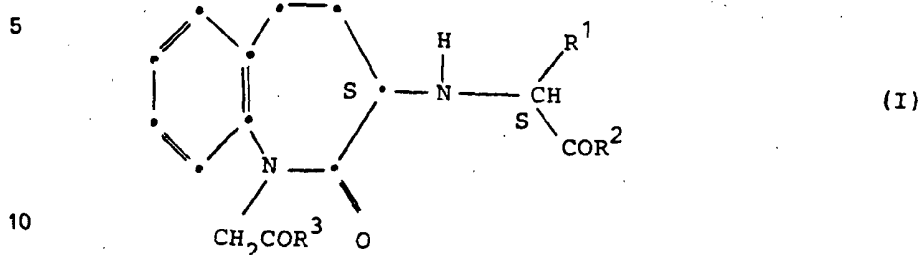
(I)

hvor R^1 representerer 4-aminobutyl, R^2 og R^3 represen-
terer uavhengig fra hverandre hydroksy eller lavere-
alkoksy og S representerer chiralitetssentrumet, og
salter derav.

De blir fremstilt f.eks. ved å redusere et ut-
gangsmateriale tilsvarende formel I, som inneholder en
dobbelbinding anbragt ved karbonatomet i 3-stilling.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse vedrører fremstilling av nye 3-(5-amino-pentyl)-amino-1-benzazepin-2-on-1-alkansyrer med den gene-
relle formel I,



hvor R^1 representerer 4-aminobutyl, R^2 og R^3 representerer uavhengig fra hverandre hydroksy eller laverealkoksy
og S representerer chiralitetssentrumet og salter, spesielt
15 farmasøytiske godtagbare salter derav. Forbindelsene med formel I har antihypertensiv aktivitet.

De generelle definisjoner som anvendt her har de
20 følgende betydninger innen rammen av foreliggende oppfinnelse.

Betegnelsen "lavere" som anvendt ovenfor og nedenfor
i forbindelse med organiske radikaler eller forbindelser
definerer henholdsvis slike med til og med 7, fortrinnsvis
til og med 4 og fortrinnsvis ett eller to karbonatomer.

25 En laverealkylgruppe inneholder 1-7 karbonatomer, fortrinnsvis 1-4 karbonatomer og representerer f.eks. etyl, propyl, butyl eller fordelaktig metyl.

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

Laverealkanoyloksy representerer fortrinnsvis acetoksy, propionoyloksy eller pivaloyloksy.

Halogen representerer fortrinnsvis klor, men kan også
35 være brom, fluor eller jod.

Saltene av forbindelsene med formel I er utledet fra slike forbindelser som har saltdannende egenskaper og er fortrinnsvis farmasøytisk godtagbare salter.

- Farmasøytisk godtagbare salter er fortrinnsvis metall- eller ammoniumsalter av nevnte forbindelser med formel I hvori COR² og/eller COR³ representerer karboksy, mer spesielt alkali- eller jordalkalimetallsalter, f.eks. natrium-, kalium-, magnesium- eller kalsiumsaltet; eller fordelaktig lett krys- talliserende ammoniumsalter avledet fra ammoniakk eller
- organiske aminer slik som mono-, di- eller trilavere(alkyl, cykloalkyl eller hydroksyalkyl)-aminer, laverealkylendiaminer eller (laverehydroksyalkyl eller aralkyl)alkylammoniumbaser, f.eks. metylamin, dietylamin, trietylamin, dicykloheksylamin, trietanolin, etylendiamin, tris-(hydroksymetyl)aminometan eller benzyltrimetylammmoniumhydroksyd. Forbindelsene med formel I danner syreaddisjonssalter som fortrinnsvis er slike av terapeutisk godtagbare uorganiske eller organiske syrer slik som sterke mineralsyrer, f.eks. hydrohalogensyre, f.eks. hydrogenklor- eller hydrogenbromsyre; svovel-, fosfor-, salpeter- eller perklor- eller alifatiske eller aromatiske karboksylsyrer eller sulfonsyrer, f.eks. maur-, eddik-, propion-, rav-, glykol-, melke-, malin-, vin-, glukon-, sitron-, askorbin-, malein-, fumar-, hydroksymalein-, pyrodrue-, fenyleddik-, benzo-, 4-aminobenzo-, antranil-, 4-hydroksybenzo-, salicyl-, 4-aminosalicyl-, pamoin-, nikotin- syre; metansulfon-, etansulfon-, hydroksyetansulfon-, benzen- sulfon-, p-toluensulfon-, naftalensulfon-, sulfanil- eller cykloheksylsulfaminsyre.

- Forbindelsene med formel I viser verdifulle farmakologiske egenskaper, f.eks. kardiovaskulære virkninger, ved inter alia hemming av frigjørelsen av Angiotensin II ved selektiv hemming av angiotensin-omdannende enzym i pattedyr. Forbindelsene er således egnet for behandling av sykdommer som reagerer på hemming av angiotensin-omdannende enzym hos pattedyr innbefattet mennesker.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen oppviser hovedsakelig hypotensive/antihypertensive og hjertestyrkende virkninger inter alia på grunn av deres hemmende virkning på

angiotensin-omdannende enzym. Disse egenskaper blir vist ved in vivo eller in vitro tester ved anvendelse av fortrinnsvis pattedyr, f.eks. rotter, katter, hunder eller isolerte organer derav som testobjekter. Dyrene kan enten være normotensive eller hypertensive, f.eks. genetisk spontane hypertensive rotter eller nyre-hypertensive rotter og hunder og natrium-utarmede hunder. Forbindelsene kan anvendes på testdyrene enteralt eller parenteralt, fordelaktig oralt eller intravenøst, f.eks. i gelatinkapsler eller i form av stivelsessuspensjoner eller vandige oppløsninger. Den anvendte dose kan variere mellom 0,001 og 30 mg/kg/dag, fortrinnsvis mellom 0,01 og 10 mg/kg/dag.

Den in vivo minskende effekt på blodtrykket blir opptegnet enten direkte ved hjelp av et kateter anbragt i testdyrets femorale arterie eller indirekte med sfygmomanometri på rottens hale eller med en transduktor. Blodtrykket blir oppteget i mm Hg før og etter doseringen.

De antihypertensive virkninger blir således vist hos spontant hypertensive rotter ved indirekte måling av det systoliske trykk. Bevisste rotter blir plassert enkeltvis i lukkede bur i et behagelig oppvarmet kammer. En pulssensor blir anbragt distalt til en oppblåsbar tettende mansjett på hver rottens hale. Mansjetten blir periodisk oppblåst for å stoppe halearterien. Trykket i mansjetten blir kontinuerlig redusert og det systoliske trykk tilsvarende trykket i mansjetten ved hvilket pulsslagene igjen opptrer. Etter oppnåelse av kontrollverdier for blodtrykk og hjertehastighet blir testforbindelsene administrert oralt en gang pr. dag i 4 etterfølgende dager. Ytterligere blodtrykkmålinger blir vanligvis gjort etter 2,0, 4,0 og 23,5 timer etter hver daglig dosering og resultatene blir sammenlignet med de fra rotter som er tilført med behandlingsbærevæsken.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen oppviser også når de administrert intravenøst eller oralt en hemmende virkning mot angiotensin I-indusert pressor reaksjon på normotensive rotter. Angiotensin I blir hydrolysert ved innvirkning av nevnte omdannende enzym på den sterke pressorsubstans angiotensin II. Hemmingen av nevnte enzym forhindrer frembringelse

av angiotensin II fra I. På denne måte dempes økningen av blodtrykket fremkalt av angiotensin I.

Den tilsvarende in vivo-test blir utført med normotensive hannrotter som er blitt gjort anestetiske med 5 natrium-5-etyl-5-(1-metylpropyl)-2-tiobarbiturat. En femoral arterie og safenøs vene blir kannylert henholdsvis for direkte blodtrykkmåling og i.v. administrering av angiotensin I og en forbindelse fremstilt ifølge oppfinnelsen. Etter at det basale blodtrykk er stabilisert oppnås pressor-reaksjoner på 3 10 doseringer av 333 ng/kg angiotensin I i.v. med 5 minutters intervaller. Slike trykkreaksjoner blir vanligvis gjenopprettet etter 5, 10, 15, 30 og 60 minutter etter i.v. administrering eller 1, 2, 3 og 4 timer etter p.o. administrering av forbindelsen som skal testes og sammenlignet med utgangsreaksjonene. 15 Enhver iaktatt minskning av omtalt pressorreaksjon forårsaket av forbindelsene med formel I er en tilkjennegivelse av hemming av angiotensin I omdannende enzym.

Den in vitro hemming av angiotensin-omdannende enzym 20 av forbindelsene med formel I kan vises ved en metode analog til den som er angitt i Biochim. Biophys. Acta 293, 451 (1973). I henhold til denne metode blir de nevnte forbindelser oppløst til en konsentrasjon av ca. 1 mM i fosfatbuffer. Til 100 mikroliter av oppløsninger av testforbindelsen i fosfatbuffer, fortynnet til den ønskede konsentrasjon, 25 ble tilsatt 100 mikroliter av 5 mM hippuryl-histidylleucin i fosfatbuffer, fulgt av 50 mikroliter av det angiotensin-omdannende enzympreparat (fra lunger av voksne hannkaniner) i tris-buffer, inneholdende kalium og magnesiumklorid, såvel 30 som sakkarose. Oppløsningene blir inkubert ved 37°C i 30 minutter og forenet med 0,75 ml av 0,6 N vandig natriumhydroksyd for å stoppe ytterligere reaksjon. Deretter blir det tilsatt 100 mikroliter av en 0,2% 's oppløsning av o-ftalaldehyd i metanol ved værelsestemperatur og 10 minutter 35 senere 100 mikroliter av 6N saltsyre. Disse prøver blir avlest mot vann i et spektrometersett ved 360 nm, og de optiske densiteter av disse blir beregnet. De blir korrigert for standardkurven via en omdannelsesfaktor som uttrykker

nanomol av hystidyl-leucin dannet under nevnte 30 minutters inkuberingsperiode. Resultatene blir avtegnet mot medikamentkonsentrasjon for å bestemme IC_{50} , dvs. medikamentkonsentrasjonen som gir halvdelen av aktiviteten av kontrollprøven som inneholder intet medikament.

Angiotensin-omdannende enzym deltar ikke bare i omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II, men spiller også en rolle ved kontroll av bradykinin- og aldosteron-nivåene. Virkningen av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen på disse faktorer kan også bidra til de antihypertensive og hjertestyrkende virkninger av forbindelsene med formel I.

Forbindelsene med formel I er således verdifulle antihypertensive midler, spesielt egnet for å forbedre hypertensjon (uavhengig av etiologi) og/eller hjertetilstander slik som kongestiv hjertesvikt og/eller andre ødematøse eller ascitiske sykdommer. De er også egnet for fremstilling av andre verdifulle produkter, spesielt tilsvarende farmasøytiske sammensetninger.

En mer spesiell utførelse av oppfinnelsen vedrører fremstilling av forbindelser med formel I, hvori R^1 representerer 4-aminobutyl og R^2 og R^3 representerer uavhengig fra hverandre hydroksy, metoksy, etoksy eller tert.-butoksy og farmasøytisk godtagbare salter derav.

Spesielt foretrukket er fremstillingen av forbindelser med formel I, hvori R^1 representerer 4-aminobutyl, R^2 representerer hydroksy, metoksy eller tert.-butoksy og R^3 representerer hydroksy eller etoksy, og farmasøytisk godtagbare salter, spesielt hydrohalogenidene og dihydrohalogenidene derav.

Særdeles foretrukket er fremstillingen av forbindelser med formel I, hvori R^1 representerer 4-aminobutyl, R^2 representerer hydroksy, metoksy eller tert.-butoksy dersom R^3 er hydroksy og R^2 er hydroksy eller metoksy dersom R^3 er etoksy, og hydrogenkloridene og dihydrogenkloridene derav.

Fremragende er 3-[7(5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentyl-aminog-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on og dets farmasøytisk godtagbare salter.

166232

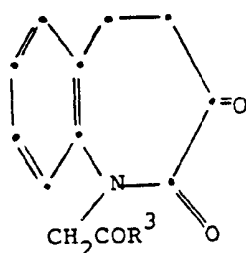
6

Forbindelsene med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at man

a) kondenserer en forbindelse med formelen

5

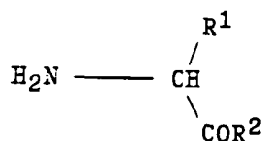
10



(VI)

hvor R^3 har de ovenfor nevnte betydninger, med et amin med formelen

15



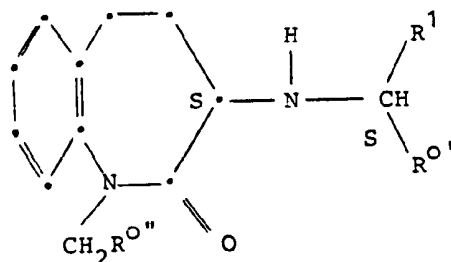
(VII)

20 som S-enantiomeren eller blanding inneholdende isomerer, hvor R^1 og R^2 har de ovenfor nevnte betydninger i nærvær av et reduksjonsmiddel, eller

b) solvolyserer en forbindelse med formelen

25

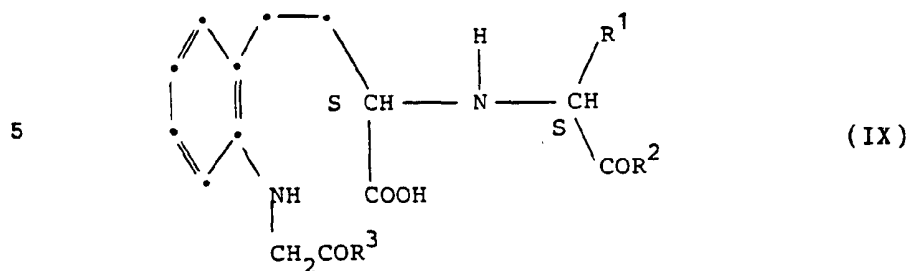
30



(VIII)

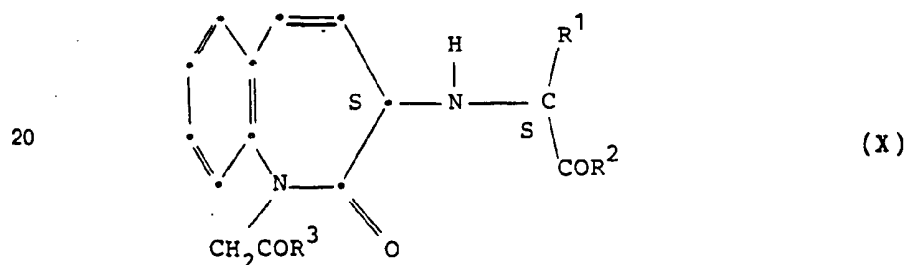
eller en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen, hvor R^1 har den ovenfor nevnte betydning, et av symbolene $R^{O'}$ og $R^{O''}$ er cyano og det andre er cyano eller 35 henholdsvis COR^2 og COR^3 som definert ovenfor, og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer, eller

c) cykliserer en forbindelse med formelen



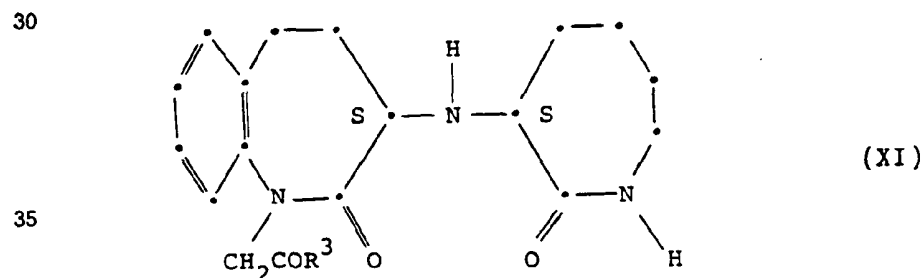
10 eller en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen hvori R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor nevnte betydninger, og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer, eller

15 d) metter dobbeltbindingen C_4-C_5 i en forbindelse med formel X



25 hvori R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor angitte betydningen og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer, ved behandling med et reduseringsmiddel, eller

e) behandler en forbindelse med formelen XI



eller en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen

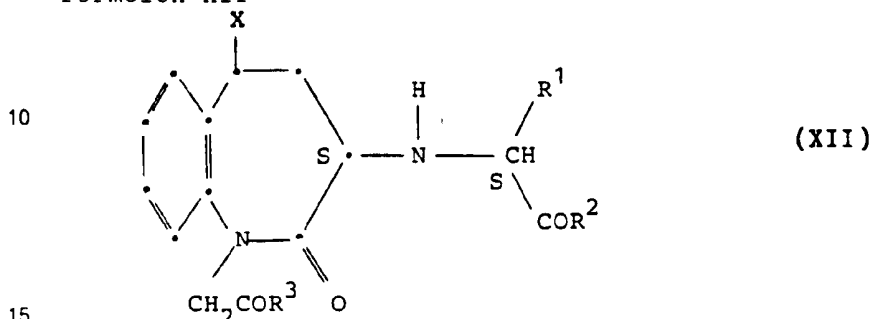
166232

8

hvor R^3 har betydningene som tidligere definert, og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer med syre til forbindelsen med formel I hvor R^2 og R^3 er hydrokso, eller

5

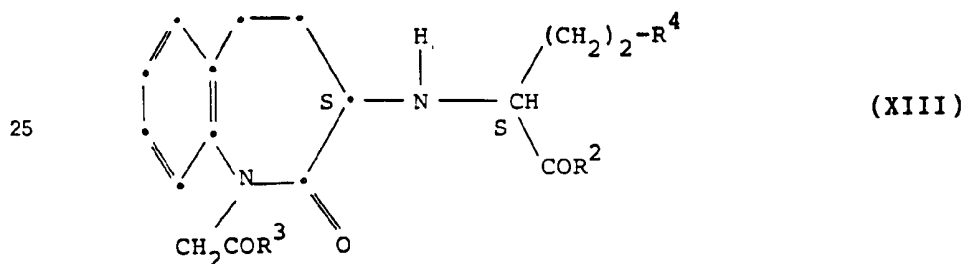
f) hydrogenolyserer eller reduserer en forbindelse med formelen XII



eller en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen hvor X representerer halogen og R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor nevnte betydningene, og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer, eller

20

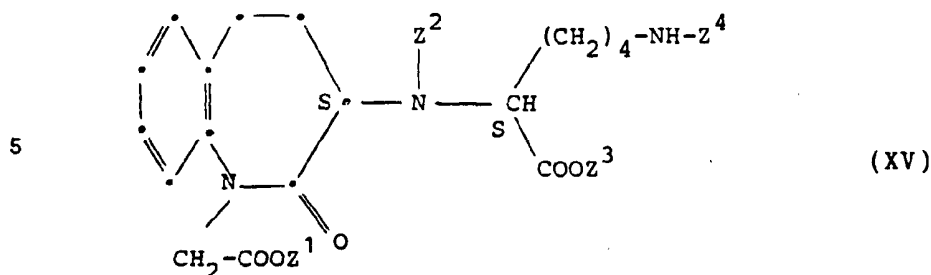
g) reduserer en forbindelse med formelen



hvor R^4 er $-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Ac}$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}_2$, hvor Ac er alkanoyl og R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer til en forbindelse med formel I, eller

35

h) fjerner beskyttelsesgruppen(e) i en forbindelse med formel



10 eller i en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen hvori idet minste en av Z^1 til Z^4 er en beskyttelsesgruppe og gjenværende av Z^2 og Z^4 representerer hydrogen, og gjenværende av Z^1 og Z^3 representerer hydrogen eller lavere alkyl under den forutsetningen at av gjenværende Z^1 og Z^3 representerer minst en hydrogen, for oppnåelse av en
15 forbindelse med formel I hvori en eller begge av R^2 og R^3 kan representere hydroksy, og, dersom ønsket, omdanner en dannet forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I, og/eller dersom ønsket, omdanner en dannet
20 forbindelse med formel I som har saltdannende egenskaper til et salt derav eller omdanner et dannet salt til et annet salt, og/eller dersom nødvendig, adskiller en optisk isomer med formel I som har den spesifikke S,S-konfigurasjon med hensyn til de to chiralitetssentra fra en dannet blanding
25 av stereoisomere former inneholdende en forbindelse med formel I.

Fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelser med formel I blir fordelaktig utført med reaktive funksjonelle grupper i temporær beskyttet form dersom dette anses
30 nødvendig i noen trinn under de spesielle forhold av en fagmann på området.

Hvilken som helst substitutiv alkylering i henhold til foreliggende oppfinnelse utføres under konvensjonelle generelle betingelser ved temperaturer som varierer mellom
35 ca. 0°C opp til kokepunkttemperaturen av reaksjonsblandingen, fortrinnsvis ved temperaturer mellom værelsestemperatur til ca. 100°C . Reaksjonen finner fordelaktig sted i nærvær av et oppløsningsmiddel som er inert med hensyn til reaktantene,

slik som et klorert laverealkan (f.eks. kloroform eller metylenklorid), en acyklisk eller cyklisk eter (f.eks. dietyleter, 1,2-dimetoksyetan, dioksan eller tetrahydrofuran) og spesielt et tertiært amid med lavere molekylvekt (f.eks. N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, N-etylpi-
5 N-etylpi- peridon og heksametylfosforsyretriamid). Fordel-
aktig blir den sterke syre som er frigjort under reaksjonen, bundet ved tilsetning av et syre-bindende middel slik som fortrinnsvis et uorganisk syre-rensemiddel slik som
10 et alkalimetallbikarbonat, karbonat eller hydroksyd, et organisk kvaternært ammoniumsalt (f.eks. et tetrabutylammoniumsalt) eller en organisk tertiær base slik som trietylamin, N-etylpi-
peridin, pyridin eller kinolin.
En alkylering i forbindelse med foreliggende oppfinnelse kan også utføres under betingelsene ved reduktiv alkylering på en måte generelt kjent og anvendt i faget. Ved utførelse av denne alkylering blir utgangsmaterialene omsatt samtidig eller i et etterfølgende trinn med et reduseringsmiddel. Blant reduseringsmidlene som blir anvendt samtidig med alky-
20 leringsmiddelet skal nevnes maursyre og komplekse metallhydrider slik som natriumcyanoborhydrid blant reduseringsmidler som hovedsakelig anvendt i en separat etterfølgende operasjon, dvs. reduksjon av et fordannet imin (Schiff's base), skal nevnes diboran og komplekse metallhydrider slik
25 som natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid som fortrinnsvis tilsettes til den primære reaksjonsblanding uten isolering av et mellomprodukt, f.eks. iminet. I dette tilfelle utføres alkyleringen fordelaktig i et organisk oppløsningsmiddel som er inert overfor reduseringsmiddelet, slik som i en alifatisk eller cyklisk eter (slik som dietyleter, diisopropyleter,
30 1,2-dimetoksyetan, dioksan eller tetrahydrofuran) eller en alifatisk alkohol (slik som metanol, etanol, isopropylalkohol, glykol, glykolmonometyleter eller dietylglykol), fortrinnsvis ved 0°-80°C. Et viktig reduseringsmiddel som
35 imidlertid kan anvendes både samtidig og etterfølgende er hydrogen, spesielt katalytisk aktivert hydrogen. Katalysatorene er slike som konvensjonelt anvendes som hydreringskatalysatorer, dvs. fortrinnsvis slike fra gruppen av edel-

metaller (slik som palladium, platina og rhodium) på en bærer (slik som kalsiumkarbonat, aluminiumoksyd eller bariumsulfat), i en fint dispergert suspensjon uten bærer eller i form av komplekser i en homogen fase. Fint dispergerte overgangs-

5 metaller slik som Raney-metaller, spesielt Raney-nikkel, er også meget egnede katalysatorer for den reduktive alkylering. De spesifikke reaksjonsbetingelser avhenger i stor utstrekning på den spesielle hydreringskatalysatoren og den nøyaktige aktivitet og avviker ikke fra de som er generelt

10 kjent for hydrering. Temperaturer varierende fra værelses-temperatur til 150°C og hydrogentrykk varierende fra atmosfærisk trykk til 300 atm. er egnet i henhold til generelle prosedyrer i faget. I tillegg til de inerte oppløsningsmidler som ble nevnt ovenfor i forbindelse med hyd-

15 ridreduksjonen kan anvendes amider med lav molekylvekt, spesielt tertiære amider (slik som N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, N-etylpipe-ridon, heksametylfosforsyretriamid), og formamid og acetamid kan også anvendes som egnede oppløsningsmidler.

20 De fordannede iminer som omtalt ovenfor, blir fortrinnsvis fremstilt ved kondensering av tilsvarende utgangsmaterialer i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. toluen eller metylenklorid, fordelaktig i nærvær av en dehydratiserende katalysator, f.eks. bortrifluorideterat, p-toluen-

25 sulfonsyre, dibutyltinndiklorid eller molekylsikter.

Ved enhver alkyleringsfremgangsmåte må primære og sekundære aminogrupper i utgangsmaterialer, med unntagelse av aminogruppen som skal alkyleres, være i midlertidig beskyttet form under alkyleringen. Egnede beskyttelsesgrupper

30 såvel som prosedyrer for deres innføring og fjernelse er velkjent i faget og er utførlig beskrevet i alle enkeltheter spesielt som generelle metoder for syntese av peptider, jfr. Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie; 4. utgave, vol. 15/I og II, E. Wunsch (utgiver): Synthese von Peptiden

35 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 1974). Det nærmere valg av beskyttelsesgrupper avhenger av spesielle formål, spesielt er det nødvendig å ta i betraktning de spesifikke egenskaper av de spesielle utgangsmaterialer og reaksjonsbetingelsene

for den spesifikke fremgangsmåte. I tilfelle av at flere funksjonelle grupper skal beskyttes kan fordelaktige kombinasjoner utvelges. Fortrinnsvis anvendes f.eks. lignende amino- og karboksybeskyttelsesgrupper i radikalene COR^2 og/eller COR^3 og i radikalet R^1 og fjernes samtidig etter alkylering.

Egnede som amino-beskyttelsegrupper er spesielt amino-beskyttelsesgrupper som kan fjernes ved reduksjon, f.eks. spesielt slike av benzyloksykarbonyltypen i hvilke benzyloksykarbonylgruppen kan substitueres i den aromatiske del med halogenatomer, laverealkoksygrupper og/eller laverealkylradikaler og spesielt med nitrogrupper, slik som p-klor- og p-brombenzyloksykarbonyl, p-metoksybenzyloksykarbonyl, p-metylbenzyloksykarbonyl og spesielt p-nitrobenzyloksykarbonylgruppe eller alternativt isonikotinyloksykarbonylgruppen. En fordelaktig amino-beskyttelsesgruppe er en etoksykarbonylgruppe som i β -stillingen bærer en silylgruppe substituert med tre hydrokarbonradikaler slik som trifenylsilyl, dimetyl-tert.-butylsilyl eller spesielt trimetylsilyl. En β -(trihydrokarbylsilyl)-etoksykarbonylgruppe av denne type, slik som en β -(trilaverealkylsilyl)-etoksykarbonylgruppe, f.eks. spesielt β -(trimetylsilyl)-etoksykarbonyl, danner med aminogruppen som skal beskyttes, en tilsvarende β -trihydrokarbylsilyletoksykarbonylaminogruppe (f.eks. β -trimetylsilyletoksykarbonylaminogruppen), som kan fjernes under meget spesifikke, meget milde betingelser ved innvirkning av fluoridioner.

Det er også mulig å anvende grupper som kan fjernes ved acidolyse, slik som tert.-butoksykarbonylgrupper og analoge grupper såvel som slike av aralkyltypen, slik som benzhydryl, di-(4-metoksy)-benzhydryl og trifenylmetyl (trityl), eller bestemte aralkoksykarbonylgrupper av 2-(p-bifenyl)-2-propoksykarbonyltypen, som er beskrevet i sveitsisk patent nr. 509 266. Det skal bemerkes at beskyttelsesgrupper avledet fra estere av karbonsyrer i de fleste tilfeller også kan fjernes ved basisk hydrolyse.

For den eventuelle temporære beskyttelse av hydroksygrupper kan fordelaktig anvendes beskyttelsesgrupper som kan fjernes ved reduksjon, jfr. ovenfor omtalte verk (Houben-

Weyl), og også grupper som kan fjernes ved acidolyse slik som 2-tetrahydropyranyl, tert.-butoksykarbonyl og tert.-butyl. Foretrukne hydroksy-beskyttelsesgrupper som kan fjernes ved reduksjon er f.eks. benzylgrupper som kan være substituert i den aromatiske del med halogen, laverealkyl, laverealkoksy og/eller spesielt nitro, spesielt 4-nitrobenzylgruppen. Det er også mulig å anvende acylgrupper som kan fjernes under svake basiske betingelser slik som formyl eller trifluoracetyl.

- 10 For den eventuelle beskyttelse av oksogrupper blir disse fortrinnsvis beskyttet som ketal, spesielt som ketal avledet fra laverealkanoler, slik som metanol eller etanol, eller fordelaktig av etylenglykol, eller som tilsvarende tioketal, fortrinnsvis slike av 1,2-etanditiol.
- 15 Alle disse grupper kan frigjøre oksogrupper under betingelsene som angitt nedenfor.

Den etterfølgende fjernelse av beskyttelsesgrupper avhenger av deres egenskaper og utføres i hvert tilfelle på en i og for seg kjent, konvensjonell måte ved betraktning av de generelle egenskaper av det oppnådde produkt. Dersom beskyttelsesgruppene for amino og karboksy har blitt valgt slik at de kan fjernes under lignende betingelser blir alle disse beskyttelsesgrupper fortrinnsvis fjernet i en enkel operasjon, i spesielle tilfeller er det imidlertid mulig å anvende forskjellige typer av grupper og å fjerne hver av dem enkeltvis.

Gruppene kan fjernes ved reduksjon, spesielt de som inneholder halogenerte laverealkylradikaler (f.eks. 2,2,2-trikloretylradikaler), isonikotinylnitrat (f.eks. isonikotinyloksykarbonyl) og eventuelt substituerte benzylradikaler, spesielt 4-nitrobenzylradikaler av enhver art blir fortrinnsvis fjernet ved sinkreduksjon vanligvis i nærvær av en syre, fortrinnsvis eddiksyre, og med eller uten tilsetning av et inert organisk oppløsningsmiddel, vanligvis ved 35 værelsestemperatur. Fjernelsen av en beskyttelsesgruppe ved sur hydrolyse (acidolyse) utføres i tilfelle av grupper av tert.-butyltypen ved hjelp av hydrogenklorid, hydrogenfluorid eller trifluoreddiksyre og i tilfelle av syre-følsomme be-

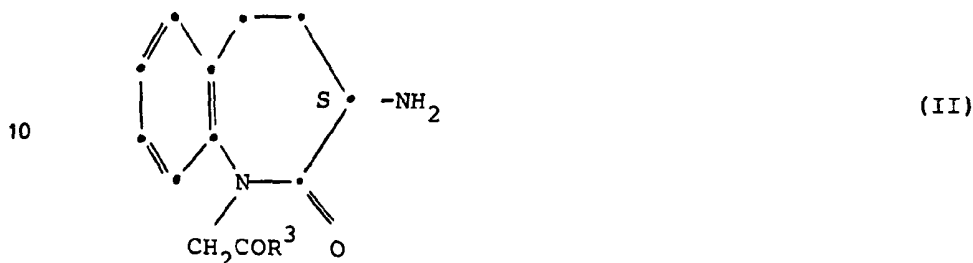
skyttelsesgrupper hovedsakelig ved hjelp av en lavere alifatisk karboksylsyre, slik som maursyre og/eller eddiksyre, i nærvær av vann og eventuelt en polyhalogenert laverealkanol eller laverealkanon slik som 1,1,1,3,3,3-heksafluorpropan-2-ol eller heksafluoraceton. På denne måte er det mulig f.eks. å fjerne en N-tritylgruppe med en organisk syre slik som maursyre, eddiksyre, kloreddiksyre eller trifluoreddiksyre i vandig eller absolutt trifluoretanol som oppløsningsmiddel (jfr. tysk (DE) Off.skrift 2 346 147) eller med vandig eddiksyre, tert.-butoksykarbonylgruppen kan fjernes med trifluoreddiksyre eller hydrogenkloridsyre og 2-(p-bifenyl)-isopropoksykarbonylgruppen kan fjernes med vandig eddiksyre eller f.eks. med en blanding av iseddiksyre, maursyre (82,8% styrke) og vann (7:1:2) eller i henhold til fremgangsmåten i DE-OS 2 346 147. β -silyletylestergruppene blir fortrinnsvis fjernet med reagenser som avgir fluoridioner, f.eks. fluorider av kvaternære organiske baser slik som tetraetylammoniumfluorid.

Ketaliserte og tioketaliserte oksogrupper blir omdannet i frie oksogrupper ved acidolyse med vanlige sterke uorganiske syrer eller med oksalsyre i nærvær av vann, den sistnevnte fordelaktig ved behandling med et svovelbindende middel, f.eks. et kvikksølv II-salt og/eller kadmiumpkarbonat. Beskyttelsesgrupper som er ustabile i basiske betingelser, f.eks. formyl, trifluoracetyl og karbonsyreestergrupper kan forsiktig fjernes ved innvirkning av en vandig natrium- eller kaliumbikarbonat- eller karbonatoppløsning eller også med vandig ammoniakk i et organisk oppløsningsmiddel, vanligvis ved værelsestemperatur. Beskyttelsesgruppene blir fortrinnsvis fjernet under reaksjonsbetingelsene i eksemplene eller under analoge betingelser.

Fremgangsmåte a), som i og for seg er en alkyleringsreaksjon blir utført ifølge de samme generelle betraktninger og under de samme eksperimentelle betingelser som beskrevet mer inngående ovenfor (substitutiv alkylering eller reduktiv alkylering). Utgangsmaterialet med formel VI kan fås ved i og for seg kjente konvensjonelle fremgangsmåter, f.eks. på den måte som beskrevet mer inngående nedenfor.

Lysinderivatene med formel VII er kjente, eller dersom de er ukjente er de lett tilgjengelige ved konvensjonelle syntetiske metoder.

- 5 Utgangsmaterialene med formel VI kan fremstilles ved behandling av en forbindelse med formel II



- 15 med et laverealkylnitrit, f.eks. t-butylnitrit fulgt av en persyre, f.eks. m-klorperbenzosyre i et inert oppløsning smiddel slik som kloroform eller metylenklorid, fordelaktig ved værelsestemperatur.
- Fremgangsmåte b) utføres også på en konvensjonell måte under
- 20 de generelle betingelser ved solvolysis, som er kjent å om-danne cyanider (nitriler) til frie karboksylsyrer, deres salter eller estere. For omdannelse til en fri syre utføres hydrolyse med vann fordelaktig i et inert organisk oppløsningsmiddel som i det minste er delvis blandbart med vann,
- 25 slik som en eter (f.eks. dietyl- eller diisopropyleter, 1,2-dimetoksyetan eller spesielt dioksan eller tetrahydrofuran) eller en laverealkanol (f.eks. metanol, etanol, isopropylalkohol, en butylalkohol, spesielt tert.-butylalkohol), en større mengde av vann er nødvendig i de sistnevnte tilfeller
- 30 for å forhindre alkoholyse. Hydrolysen kan katalyseres både med sterke syrer, spesielt uorganiske syrer slik som svovelsyre eller fortrinnsvis hydrogenhalogensyrer (f.eks. hydrogenbromid eller som et første valg, saltsyre, eller av baser, spesielt uorganiske baser slik som hydroksyder og
- 35 karbonater av alkalimetaller, f.eks. natrium- og kaliumhydroksyd. Basene som vanligvis anvendt i det minste i støkiometriske mengder, gir opprinnelse til salter av karboksylsyrer som primære produkter. For det beste resultat blir

166232

16

den sure katalyse fordelaktig anvendt som fortynnet vandig
oppløsning. Sluttprodukter med formel I, hvori COR^2 og/eller
 COR^3 representerer en karboksylgruppe forestret med en lavere
alkohol, kan fås ved utførelse av solvolysen av nitrilet med
5 den tilsvarende alkohol (alkoholyse) i nærvær av en kataly-
tisk mengde av en vannfri sterk syre, fordelaktig gassformet
hydrogenklorid. Vanligvis anvendes overskudd av alkohol som
oppløsningsmiddel, men inerte organiske oppløsningsmidler
kan tilsettes, slik som acykliske og cykliske etere (spesielt
10 de som nevnt ovenfor) og/eller halogenerte lavere alkaner
(spesielt kloroform og diklormetan). Dersom alkoholysen ut-
føres under fullstendige vannfrie betingelser må det primære
produkt (imidoester) hydrolyseres, fordelaktig ved tilsetning
av vann til reaksjonsblandingen, på annen måte ved utførelse
15 av alkoholysen i nærvær av en omtrentlig støkiometrisk mengde
av vann hvorved den ønskede ester fås direkte.

Utgangsmaterialene med formel VIII kan fås ved i og
for seg kjente konvensjonelle metoder, f.eks. ved en kon-
densasjon analogt til den med fremgangsmåte a) hvori et ut-
gangsmateriale med formelen VI blir behandlet med et amin
20 med formelen



hvor R^1 har den ovenfor angitte betydning.

Cykliseringen i henhold til fremgangsmåtevariant c)
30 kan også utføres på den i og for seg kjente måte, f.eks. ved
dehydratisering. Spesielt egnede generelle metoder for dette
formål er de som er utviklet i forbindelse med dannelsen av
amidbindingen i peptider som sammenfattet i oppslagsverk,
f.eks. Houben-Weyl, vol. 15/I og 15/II som angitt ovenfor.
35 I henhold til en foretrukket modifikasjon holdes amino-
gruppen som skal cykliseres, inaktiv ved protonering (dvs.
i form av et syreaddisjonssalt) og karboksylgruppen blir om-

dannet til en aktivert ester slik som den med 2,4,5-triklorfenol, pentaklorfenol, pentafluorfenol, 2-nitrofenol eller spesielt 4-nitrofenol, eller med en N-hydroksyforbindelse slik som N-hydroksysuccinimid, 1-hydroksybenztriazol eller N-hydroksypiperidin eller alternativt med et N,N'-disubstituert isourea, slik som spesielt N,N'-dicykloheksylisourea eller et lignende generelt kjent aktiveringsmiddel. Cykliseringen utføres ved basisk innstilling fortrinnsvis ved tilsetning av en organisk base, f.eks. et kvaternært ammoniumsalt eller spesielt et tertiært amin, slik som trietylamin, N-etylmorfolin eller N-metylpiperidin for å reaktivere aminogruppen som skal cycliseres, ved omdannelse av denne til den uprotoniserte form. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra -20° til $+50^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis omtrent ved værelsetemperatur og vanlige oppløsningsmidler anvendes, f.eks. dioksan, tetrahydrofuran, acetonitril, pyridin, dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksyd, N-metylpyrrolidon, heksametylfosforsyretriamid såvel som kloroform og metylenklorid og hensiktsmessige blandinger derav. Ved en spesiell variant av fremgangsmåten kan karboksygruppen direkte aktiveres in situ ved innvirkning av den frie syre på et karbodiimid, slik som N,N'-dicykloheksylkarbodiimid (eventuelt ved tilsetning av N-hydroksysuccinimid, et usubstituert eller f.eks. halogen-, metyl- eller metoksy-substituert 1-hydroksybenztriazol eller 4-hydroksybenzo-1,2,3-triazin-3-oksyd eller N-hydroksy-5-norbornen-2,3-dikarboksimid, eller på N,N'-karbonyldiimidazol.

Utgangsmaterialer med formel IX kan fås ifølge generelle i og for seg kjente metoder, f.eks. som omtalt i mer spesielle eksempler nedenfor.

Reduksjon ifølge fremgangsmåte d) kan også utføres på en i og for seg kjent måte for metning av slike dobbeltbindinger. Mer spesielt kan dobbeltbindingen i de umettede utgangsmaterialer som tilsvarer formelen I, være anbragt mellom C3 og C4, mellom C4 og C5 eller mellom C3 og det tilstøtende nitrogenatom eller mellom nitrogenomet og det tilstøtende eksocykliske karbonatom. Metningen av slike dobbeltbindinger utføres fortrinnsvis ved katalytisk hydrering,

f.eks. under de foretrukne betingelser som tidligere omtalt i detalj og også ved metallreduksjon, slik som sinkreduksjon i nøytralt eller surt medium eller spesielt i tilfelle av C-N-dobbelbindingen med diboran eller komplekse hydrider
5 slik som natriumborhydrid som tidligere omtalt. De umettede utgangsmaterialer for denne fremgangsmåte fås ifølge kjente generelle metoder, f.eks. slike som er omtalt ved fremgangsmåte a) og/eller i en mer spesiell form nedenfor.

Ringåpningen av kaprolaktamringen i en forbindelse
10 med formel XI ifølge fremgangsmåte e) utføres ved metoder som er vel kjent i faget, f.eks. ved behandling med en sterk mineralsyre, fortrinnsvis ved forhøyet temperatur for oppnåelse av forbindelsen med formel I hvori R^2 og R^3 er hydrok-
sy.

15 Utgangsmaterialet med formel XI blir fremstilt f.eks. ved reduktiv alkylering av 3-(S)-amino- ϵ -kaprolaktam med en forbindelse med formel VI ifølge prosedyrer i fremgangsmåte a).

20 For fremgangsmåte f) kan forbindelser med formel XII, fremstilles ifølge den generelle metode beskrevet i Chem. Ber. 107, 1353 (1974).

Utgangsmaterialene med formel XII blir fremstilt analogt til
25 fremgangsmåten beskrevet i den ovenfor angitte metode a) utgående fra f.eks. L-kynurenin som beskrevet her. For fremgangsmåter som omfatter f.eks. reduktiv alkylering som beskrevet her må tas spesielle forholdsregler for utgangsmaterialer som har en lett reduserbar funksjonell gruppe slik
30 som 5-okso-gruppe; for å bevare disse må anvendes enten temporær beskyttelse eller selektive reduksjonsbetingelser slik som tidligere kjent eller dersom en samtidig reduksjon av disse grupper er ønsket eller nødvendig anvendes derfor kraftige reagenser og/eller betingelser.

35 For fremgangsmåte g) blir utgangsforbindelsene med formel XIII fremstilt f.eks. ved fremgangsmåter a), c), d) ved utbytning av et utgangsmateriale med formel V, VII, IX eller X med den

tilsvarende forbindelse hvori R^1 representerer $(CH_2)_2-R^4$.

Fjernelsen av amino og karboksy-beskyttelsesgrupper ifølge fremgangsmåte h) utføres ved konvensjonelle metoder.

5 Fjernelsen og egenskapene av amino-beskyttelsesgrupper Z^2 og Z^4 er beskrevet ovenfor. Karboksy-beskyttelsesgruppene Z^1 og Z^3 representerer forskjellige rester av alko-

holddelen av mono- eller di-estere av dikarboksylsyren med formel I hvori R^2 og R^3 representerer hydroksy.

10 Den frie karboksylgruppe kan frigjøres fra en forestret karboksyl på en måte som er generelt kjent, spesielt ved base-katalysert hydrolyse. Av spesiell interesse er imidlertid metoder som er egnet til selektiv frigjøring av en spesiell karboksylgruppe representert ved symbolene $-COR^2$ og $-COR^3$. I et slikt tilfelle kan gjøres bruk av en passende

15 kombinasjon av estergrupper som er spesielt kjent som karboksy-beskyttelsesgrupper og utviklet i et stort antall for spesiell syntese av peptider, jfr. Houben-Weyl, volum 15/I og 15/II som angitt ovenfor. Radikaler egnet for selektiv fjerning ved frigjøring av karboksylet er estere utledet

20 fra f.eks. alkoholer som gir radikaler som kan fjernes ved acidolyse, slik som cyanometylalkohol, benzylmetylalkohol eller tert.-butylalkohol, men spesielt alkoholer som gir radikaler som kan fjernes ved reduksjon slik som 2,2,2-tri-

25 kloretanol, benzylalkohol og spesielt 4-nitrobenzylalkohol eller alternativt isonikotinyalkohol. En spesiell fordelaktig klasse av substituerte alkanoler er etylalkoholer som bærer i β -stillingen en tri-substituert silylgruppe slik som difenylsilyl, dimetyl-tert.-butylsilyl eller spesielt trimetylsilyl. Som beskrevet f.eks. i belgisk patent nr. 851 576

30 er disse alkoholer spesielt egnet for selektiv fjerning fordi de tilsvarende β -silyletylestere, f.eks. β -(trimetylsilyl)-etylestere, har samme stabilitet som vanlige alkylestere men kan selektivt fjernes under milde betingelser ved innvirkning av fluoridioner mens andre forestrede karboksylgrupper, f.eks. alkoksykarbonylgrupper, bevares.

35

Fjernelsen av forestrende grupper avhenger av deres egenskaper og utføres i hvert tilfelle på en i og for seg

konvensjonell måte ved å ta i betraktning egenskapene av de andre tilstedeværende radikaler. Gruppene som kan fjernes ved reduksjon, spesielt de som inneholder halogenerte lavere-alkylradikaler (f.eks. 2,2,2-trikloretylradikaler), blir for-

5 trinnvis fjernet ved sinkreduksjon, vanligvis i nærvær av en syre, fortrinnsvis eddiksyre, og med eller uten tilsetning av et inert oppløsningsmiddel, vanligvis ved værelsestemperatur.

10 Fjernelsen av en forestrende gruppe ved sur hydrolyse (acidolyse) kan utføres spesielt i tilfelle av tert.-butylfluor-eddiksyre. Estere som er base-ustabile kan forsiktig spaltes ved hurtig innvirkning av en vandig natrium- eller kaliumbikarbonatoppløsning eller fortrinnsvis vandig ammoniakk i et

15 organisk oppløsningsmiddel, vanligvis ved værelsestemperatur. De forestrende grupper blir fortrinnsvis fjernet under reaksjonsbetingelsene i eksemplene eller under analoge betingelser.

20 En riktig kombinasjon av de forestrende grupper kan velges i de første trinn av syntesen ved et riktig valg av utgangsmaterialer og reaktanter.

Utgangsmaterialene med formel XV fremstilles i henhold til de ovenfor beskrevne fremgangsmåter for fremstilling

25 av forbindelser med formel I utgående fra forbindelsene hvori de respektive amino- og/eller karboksygrupper er beskyttet av Z^1-Z^4 .

For forestring kan en karboksylsyre direkte omsettes med et diazoalkan, spesielt diazometan, eller med en til-

30 svarende alkohol i nærvær av en sterk syrekatalysator (f.eks. svovelsyre eller en organisk sulfonsyre) og/eller et dehydratiseringsmiddel (f.eks. dicykloheksylkarbodiimid). Alternativt kan karboksylsyren omdannes til et reaktivt derivat derav slik som en aktiv ester som omtalt i forbindelse

35 med fremgangsmåte e), eller til et blandet anhydrid, f.eks. med et syrehalogenid (dvs. spesielt et syreklorid), og dette

aktiverte mellomprodukt omsettes med den ønskede alkohol.

Beskyttelsesgruppene blir fortrinnsvis fjernet under reaksjonsbetingelsene i eksemplene eller under analoge betingelser.

5 Ved utførelse av omdannelser av et mellomprodukt eller sluttprodukt til et annet mellomprodukt eller sluttprodukt utføres omdannelser slik som de følgende: En amino- gruppe alkyleres, og/eller en oksogruppe omdannes til hydr- oksy (pluss hydrogen) eller til to hydrogenatomer ved reduk-
10 sjon og/eller hydroksyomdannes til hydrogen ved reduksjon og/eller en fri karboksygruppe frigjøres fra dens forestrede form ved hydrolyse eller hydrogenolyse og/eller en amino- gruppe acyleres og/eller fri karboksy forestres og/eller amino omdannes til okso.

15 Omdannelse av forbindelser med formel I hvori R^2 og/eller R^3 er f.eks. laverealkoksy, til forbindelser med formel I hvori R^2 og/eller R^3 representerer hydroksy utføres fordelaktig ved hydrolyse med uorganiske syrer slik som hydrogenhalogen
20 eller svovelsyre eller med vandige alkalier, fortrinnsvis alkalimetallhydroksyder slik som litium eller natriumhydroksyd.

Frie karboksylsyrer med formel I hvori R^2 og/eller R^3 representerer hydroksy eller salter derav kan forestres med hensikts-
25 messige alkoholer eller reaktive derivater derav som i faget er velkjent å gi den tilsvarende mono- eller bis-ester, nemlig forbindelser med formel I hvori R^2 og/eller R^3 er f.eks. laverealkoksy.

De ovenfor nevnte omsetninger utføres i henhold til
30 standard metoder i nærvær eller fravær av fortynningsmidler, fortrinnsvis slike som er inerte overfor reagensene og er oppløsningsmidler til disse, katalysatorer, henholdsvis kondenseringsmidler eller andre omtalte midler og/eller inerte atmosfærer, ved lave temperaturer, værelsestemperatur eller
35 forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved kokepunktet av de anvendte oppløsningsmidler, ved atmosfærisk eller overatmo- sfærisk trykk.

Avhengig av valg av utgangsmaterialer og metoder kan de nye forbindelser være i form av en av de mulige isomerer eller blandinger derav, f.eks. avhengig av antall av asymmetriske karbonatomer som rene optiske isomerer, slik som
5 antipoder, eller som blandinger av optiske isomerer slik som racemater eller blandinger av diastereoisomerer fra hvilke antipodene tilsvarende formel I isoleres.

Dannede blandinger av diastereoisomerer og blandinger av racemater kan adskilles på i og for seg kjent måte på
10 basis av de fysikalske kjemiske ulikheter av bestanddelene i de rene isomerer, diastereoisomerer eller racemater, f.eks. ved kromatografi og/eller fraksjonert krystallisasjon.

Dannede racemater (racemiske diastereoisomerer) kan spaltes i de optiske antipoder ved kjente metoder, f.eks.
15 ved omkrystallisasjon fra et optisk aktivt oppløsningsmiddel, ved hjelp av mikroorganismer eller ved omsetning av et surt sluttprodukt med en optisk aktiv base som danner salter med den racemiske syre og adskillelse av saltene som oppnådd på denne måte, f.eks. på basis av deres ulike oppløselighet i
20 diastereoisomerene, fra hvilke antipodene kan frigjøres ved innvirkning av egnede midler. Basiske racemiske produkter kan likeledes spaltes i antipodene, f.eks. ved adskillelse av diastereomere salter derav, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon av d- eller l-tartrater. Hvilket som helst racemisk mellomprodukt eller utgangsmateriale kan likeledes
25 spaltes.

Antipodene som leder til eller tilsvarende S,S-stereoisomeren med formel I blir isolert.

Forbindelsene med formel I fås til slutt enten
30 i fri form eller som et salt derav. Hvilken som helst dannet base kan omdannes til et tilsvarende syreaddisjonssalt, fortrinnsvis ved anvendelse av en farmasøytisk godtagbar syre eller anion-vekslerpreparat eller dannede salter kan omdannes til de tilsvarende frie baser, f.eks. ved anvendelse
35 av en sterkere base, slik som et metall- eller ammoniumhydroksyd eller et basisk salt, f.eks. et alkalimetallhydroksyd eller karbonat eller et kation-vekslerpreparat. En forbindelse med formel I hvori COR^2 og/eller COR^3 representerer karboksy

kan således også omdannes til de tilsvarende metall- eller ammoniumsalter. Disse eller andre salter, f.eks. pikratene, kan også anvendes for rensing av de oppnådde baser, basene blir omdannet til salter, saltene separeres og basene frigjøres fra saltene. På grunn av det nære slektskap mellom de frie forbindelser og forbindelser i form av deres salter skal med en forbindelse som omtalt i beskrivelsen, også forstås et tilsvarende salt, forutsatt at et slikt er mulig under forholdene. Forbindelser med formel I hvori COR^2 og/eller COR^3 representerer karboksy kan foreligge som indre salter.

Forbindelsene innbefattet deres salter kan også fås i form av deres hydrater eller omfatte andre oppløsningsmidler anvendt for krystallisasjonen.

De farmasøytiske sammensetninger inneholdende forbindelser med formel I er slike som er egnet for enteral, slik som oral eller rektal, og parenteral administrering til pattedyr, innbefattet mennesker, for behandling eller forebygging av sykdommer som reagerer på hemming av angiotensin-omdannende enzym, f.eks. kardiovaskulære sykdommer slik som hypertensjon og kongestiv hjertesvikt omfattende en effektiv mengde av en farmakologisk aktiv forbindelse med formel I eller farmasøytisk godtagbare salter derav, alene eller i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk godtagbare bærere.

De følgende eksempler er ment å illustrere oppfinnelsen.

Temperaturer er angitt i $^{\circ}\text{C}$ og alle deler er ment å være vektdeler. Dersom ikke annet er angitt blir alle fordampninger utført under redusert trykk, fortrinnsvis mellom 15 og 100 mmHg.

I forbindelser med formel I og derivater hvori forefinnes to asymmetriske sentra blir den diastereoisomeriske forbindelse svarende til formel I også betegnet som isomer B i de nevnte eksempler. De respektive diastereoisomeriske forbindelser blir karakterisert ved fysikalske egenskaper, f.eks. smeltepunkt, relativ bevegelse ved kromatografi, infrarøde eller kjernemagnetisk resonans-spektrale egenskaper.

Symbolene A og B har blitt henført til de respektive isomerer på basis av deres relative bevegelighet ved kromatografi. På basis av bevegelighet på tynnsjiktskromatografi og normal fasehøytrykk væskerkromatografi ved anvendelse av silikagel som den stasjonære fase blir den hurtigere bevegelige isomer betegnet isomer A og den langsommere bevegelige isomer blir betegnet isomer B. På basis av bevegelighet på revers fasehøytrykk væskerkromatografi blir den langsomt bevegende isomer benevnt isomer A og den hurtigere bevegende isomer blir benevnt isomer B.

Eksempel 1

En oppløsning av 3- γ (5-benzyloksykarbonylamino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino- γ -1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on (isomer B: 3,77 g) i 80% vandig etanol (800 ml) inneholdende 10% palladium på trekull (0,5 g) blir hydrogenert ved 3 atm. i 40 $\frac{1}{2}$ timer. Katalysatoren blir fjernet ved vakuumfiltrering gjennom celitt og filterkaken blir vasket grundig med vann. Filtratet blir konsentrert i vakuum. Toluen tilsettes og blandingen konsentreres igjen i vakuum. Denne prosess blir gjentatt flere ganger og det resulterende faste stoff blir tørket ved 80°C/0,05 mmHg og gir 3- γ (5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino- γ -1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-monohydrat, smeltepunkt 179°C spaltn., $[\alpha]_D^{20} = -174,2^\circ\text{C}$ (c=1,0, vann).

Utgangsmaterialet blir fremstilt som følger:

En oppløsning av 3-amino-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on (8 g), eddiksyre (0,4 ml), og t-butylnitrit (4,5 ml) i kloroform (160 ml) kokes under tilbakeløp i 2 timer og kjøles til værelsestemperatur. m-klorperbenzosyre (6,0 g) blir tilsatt i porsjoner under omrøring og omrøringen opprettholdes i ytterligere 30 minutter. Oppløsningen blir vasket med mettet vandig natriumbikarbonat (100 ml), 2N saltsyre (50 ml) og vann (50 ml), og tørkes over magnesiumsulfat. Oppløsningsmiddelet blir fjernet under redusert trykk og residuet findelt med etylacetat/petroleter (kokepunkt 60-80°C) og gir α -ketolaktamet som et gult fast

stoff (smeltepunkt 108-110°C, anvendt uten ytterligere rensning i det neste trinn), nemlig 1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,3-dion.

- 5 Til en oppløsning av 1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,3-dion (11 g), N-ε-benzyloxykarbonyllysinmetylester-hydroklorid (14 g), trietylamin (6 ml), og dibutyltinn-diklorid (0,7 g) i metylenklorid (600 ml), blir tilsatt 4 Å molekylsikt (50 g). Reaksjonsblandingen blir omrørt og kokt under tilbakeløp i 40 timer. Etter kjøling
- 10 til værelsetemperatur blir reaksjonsblandingen filtrert gjennom celitt og oppløsningsmiddelet fjernet under redusert trykk. Residuet blir oppløst i metanol (750 ml) og eddiksyre (28 ml). Etter 5 minutter blir tilsatt natriumcyanoborhydrid (0,36 g) og reaksjonsblandingen blir omrørt ved værelsetemperatur i 72 timer, deretter surgjort ved tilsetning av konsentrert saltsyre (10 ml). Oppløsningen ble for-
- 15 dampet til tørrhet og ga en olje som ble separert ved hurtig kromatografi ved anvendelse av etylacetat/toluen (9:1) som oppløsningsmiddelsystem. To adskilte fraksjoner ble oppnådd, nemlig
- 20 a) 3-/[5-benzyloxykarbonylamino-1-metoksykarbonyl]-pentylamino-7-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on (isomer A); $R_f = 0,7$, NMR (CDCl_3) 1,47 (m, 5H), 3,16 (m, 4H).
- 25 b) 3-/[5-benzyloxykarbonylamino-1-metoksykarbonyl]-pentylamino-7-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on (isomer B); $R_f = 0,6$, NMR (CDCl_3) 1,30 (m, 5H), 3,06 (m, 4H).

- 30 En oppløsning av 3-/[5-benzyloxykarbonylamino-1-metoksykarbonyl]-(1S)-pentylamino-7-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on (isomer B, 22,6 g) og 1N natriumhydroksyd (84 ml) i metanol (580 ml) blir omrørt under nitrogen ved værelsetemperatur i 19 timer. Oppløsninger blir konsentrert og residuet blir fordelt mellom
- 35 vann (300 ml) og eter (300 ml). Det organiske sjikt blir separert og det vandige sjikt blir vasket en gang mer med eter (300 ml). Det vandige sjikt blir deretter gjort surt til pH 2,0 med konsentrert saltsyre hvorpå produk-

166232

26

tet krystalliserer langsomt. Det resulterende faste stoff
blir oppsamlet ved vakuumfiltrering, vasket godt med vann
og tørket for å gi 3- α -(5-benzyloksykarbonylamino-1-karboksy)-
(1S)-pentylamino- γ -1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-
5 (3S)-benzazepin-2-on, smeltepunkt 216-218°C spaltn.

Eksempel 2

En oppløsning av 3- α -(5-benzyloksykarbonylamino-1-
karboksy)-pentylamino- γ -1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-
10 1H-1-benzazepin-2-on-hydroklorid (isomer B; 0,5 g) i etanol
(200 ml) blir hydrogenert ved atmosfærisk trykk og værelsestem-
peratur ved anvendelse av 10% palladium-på-trekull (0,5 g)
som katalysator inntil opptak av hydrogen opphørte. Kataly-
satoren ble avfiltrert og vasket med vann. De forenede fil-
15 trater ble fordampet og det resulterende faststoff omkrys-
tallisert fra metanol/eter for å gi 3- α -(5-amino-1-karboksy)-
pentylamino- γ -1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benz-
azepin-2-on-hydroklorid (isomer B); smeltepunkt 148-150°C
(spaltn). $[\alpha]_D^{25} = -112^\circ$ (c = 0,75, vann), som representerer
20 forbindelsen med ^DS,S-stereokjemi. (Den frie forbindelse blir
betegnet i de følgende eksempler som "produkt").

Utgangsmaterialet blir fremstilt som følgende:

Til en oppløsning av 3- α -(5-benzyloksykarbonylamino-1-metoksy-
karbonyl)-pentylamino- γ -1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetra-
25 hydro-1H-1-benzazepin-2-on (isomer A: 1,5 g) i metanol
(60 ml) ved 0°C blir tilsatt 5% vandig natriumhydroksyd (5
ml) og reaksjonsblandingen blir omrørt ved værelsetemperatur
i 18 timer. Oppløsningen blir gjort sur med 2N hydrogenklorid-
syre og fordampet til tørrhet. Etanol (25 ml) ble tilsatt og
30 oppløsningen fordampet til tørrhet. Det resulterende hvite
faststoff blir omrørt med metylenklorid (30 ml) og gjen-
værende faststoff avfiltrert. Dette materiale blir omrørt
med metylenklorid (30 ml) og filtrert. De forenede metylen-
kloridoppløsninger blir fordampet og det resulterende fast-
35 stoff finfordelt med eter og filtrert for å gi 3- α -(5-benzyl-
oksykarbonylamino-1-karboksy)-pentylamino- γ -1-karboksymetyl-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on-hydroklorid (isomer

A); smeltepunkt 123-126°C, $[\alpha]_D^{25} = 106^\circ\text{C}$ (c = 1, metanol).

På lignende måte gir 3- γ -(5-benzyloksykarbonylamino-1-metoksykarbonyl)-pentylamino- γ -1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on (isomer B) 3- γ -(5-benzyl-
5 oksykarbonylamino-1-karboksy)-pentylamino- γ -1-karboksymetyl-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on-hydroklorid (isomer B); smeltepunkt 107-110°C $[\alpha]_D^{25} = -88^\circ\text{C}$ (c = 1,26, metanol), foreskrevet S,S-stereokjemi.

10 Eksempel 3

En oppløsning av 3- γ -(5-amino-1-metoksykarbonyl)-(1S)-pentylamino- γ -1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on (1,5 g) i 2N hydrogenkloridsyre (100 ml) blir kokt under tilbakeløp i 18 timer under en nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen blir fordampet til tørrhet under redusert trykk og residuet finfordelt med etylacetat (10 ml) for å gi produktet som dihydrogenkloridsaltet.

Utgangsmaterialet blir fremstilt som følgende:

En oppløsning av 3- γ -(5-benzyloksykarbonylamino-1-metoksykarbonyl)-(1S)-pentylamino- γ -1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on (1,5 g) i etanol (250 ml) blir grundig hydrogenert ved værelsestemperatur og atmosfærisk trykk ved anvendelse av 10% palladium-på-trekull (0,5 g) som katalysator. Katalysatoren blir avfiltrert og vasket med
25 etanol (100 ml), 50% vandig etanol (100 ml) og vann (100 ml). De forenede filtrater ble fordampet under redusert trykk og det resulterende faststoff finfordelt med eter for å gi utgangsmaterialet.

30 Eksempel 4

En oppløsning av 3- γ -(5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino- γ -1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid (2 g) i 2N saltsyre (150 ml) blir kokt under tilbakeløp i 18 timer under en
35 nitrogenatomsfære. Reaksjonsblandingen blir fordampet til tørrhet under redusert trykk og residuet blir finfordelt med etylacetat (15 ml) for å gi produktet som dihydrogenkloridsaltet.

Utgangsmaterialet blir fremstilt som følgende:

Utgangsmaterialet 3-/[5-benzyloksykarbonylamino-1-t-butyl-
oksykarbonyl)-(1S)-pentylamino]-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,
5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on blir fremstilt i det
5 vesentlige i henhold til metoden i eksempel 1 ved kondensa-
sjon av 1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benz-
azepin-2,3-dion og N-ε-benzyloksykarbonyllysin-t-butylester.

Utgangsmaterialet 1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tet-
rahydro-1H-1-benzazepin-2,3-dion kan også fremstilles som
10 følgende.

3-azido-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on
(5,0 kg) blir tilsatt porsjonsvis under nitrogen til kalium-
tert.-butoksyd (3,03 kg) i tørr tetrahydrofuran (50 liter)
ved en slik hastighet at temperaturen blir holdt under 5°C
15 og reaksjonsblandingen blir omrørt i 1 time etter at tilset-
ningen er fullstendig. En oppløsning av etylbromacetat (4,38
kg) i tetrahydrofuran (5 liter) blir deretter tilsatt lang-
somt slik at temperaturen blir holdt under 5°C. Reaksjons-
blandingen blir deretter hensatt over natt ved værelsestem-
20 peratur. Filterhjelpemiddel (1,5 kg av "Hiflo") blir tilsatt
og reaksjonsblandingen blir filtrert. Filterkaken blir vasket
med tetrahydrofuran og den forenede tetrahydrofuran-oppløs-
ning blir fordampet til tørrhet for å gi 3-azido-1-etoksy-
karbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on som
25 blir anvendt uten ytterligere rensning i det neste trinn.

Reaksjonsblandingen av 3-azido-1-etoksykarbonylmetyl-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on (13,98 kg) og 5%
palladium-på-kull (1,3 kg) i vannfri etanol (57 liter) blir
hydrogenert under 3 atm. trykk med hydrogen i 5 timer. Trykkreak-
30 toren blir ventilert hver time for å fjerne det akkumulerte
nitrogen. Katalysatoren blir fjernet ved filtrering og vasket
med etanol. Oppløsningen blir fordampet til tørrhet for å gi
3-amino-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benz-
azepin-2-on.

35 t-butylnitrit (31 ml) blir tilsatt under omrøring
til en oppløsning av 3-amino-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on (55 g) i kloroform (1000 ml)
og eddiksyre (2,8 ml). Reaksjonsblandingen blir kokt under

tilbakeløp under nitrogen i 3,5 time og deretter kjølt til 0°C. Under omrøring blir tilsatt m-klorperbenzosyre (43,5 g) i 5 porsjoner i løpet av ½ time. Reaksjonsblandingen blir tillatt å oppvarme seg til værelsetemperatur og omrørt ytterligere i 1½ time. Reaksjonsblandingen blir vasket med mettet vandig natriumbikarbonat (500 ml), konsentrert vandig ammoniakk (2 x 250 ml) og mettet saltoppløsning (250 ml). Den organiske oppløsning blir tørket over natriumsulfat, behandlet med trekull og fordampet under redusert trykk for å gi en olje som blir finfordelt med eter for å gi 1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,3-dion, smeltepunkt 112-114°C.

Tørr hydrogenkloridgass blir gjennomboblet en oppløsning av 3-[7(5-benzyloksykarbonylamino-1-t-butyloksykarbonyl)-(1S)-pentylamino]-7-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on (2,8 g) i etylacetat (150 ml) inn-til TLC-analyse indikerer at intet utgangsmateriale forefinnes. Oppløsningsmiddelet blir fjernet under redusert trykk og residuet findelt med eter for å gi 3-[7(5-benzyloksykarbonylamino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino]-7-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid, smeltepunkt 124-126°C med spaltning, $[\alpha]_D^{25} = -116^\circ\text{C}$ (c = 1, metanol).

En oppløsning av 3-[7(5-benzyloksykarbonylamino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino]-7-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid (0,9 g) i etanol (100 ml) blir hydrogenert grundig ved værelsetemperatur og atmosfærisk trykk ved anvendelse av 5% Pd-C (0,5 g) som katalysator. Katalysatoren blir avfiltrert og oppløsningsmiddelet fjernet under redusert trykk for å gi 3-[7(5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino]-7-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid, smeltepunkt 123-125°C, $[\alpha]_D^{25} = -141^\circ\text{C}$ (c = 1, metanol).

Eksempel 5

Fremstilling av produktet som dihydrokloridsaltet fra 3-[7(5-amino-1-metoksykarbonyl)-(1S)-pentylamino]-7-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-

hydroklorid ved anvendelse av prosedyren beskrevet i eksempel 3.

Utgangsmaterialet blir fremstilt som følger:

3-/[7(5-benzyloksykarbonylamino-1-metoksykarbonyl)-(1S)-pentyl-
5 amino]7-1-benzyloksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-
benzazepin-2-on-hydroklorid, smeltepunkt 61-63°C, $[\alpha]_D^{25} =$
-58°C (c = 1, metanol) blir fremstilt i henhold til tidligere
eksempler ved kondensasjon av N-ε-benzyloksykarbonyllysin-
metylester og 1-benzyloksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-
10 1H-1-benzazepin-2,3-dion, smeltepunkt 106-108°C. α-ketolak-
tamet blir fremstilt ved anvendelse av tidligere beskrevet
metodikk ved oksydasjon av 3-amino-1-benzyloksykarbonylmetyl-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on.

3-/[7(5-benzyloksykarbonylamino-1-metoksykarbonyl)-(1S)-
15 pentylamino]7-1-benzyloksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid blir hydrogenert ved prose-
dyren beskrevet i eksempel 2 for å gi utgangsmaterialet.

Eksempel 6

20 Fremstilling av produktet som hydrokloridsaltet fra
3-/[7(5-benzyloksykarbonylamino-1-benzyloksykarbonyl)-(1S)-
pentylamino]7-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-
benzazepin-2-on ved anvendelse av prosedyren beskrevet i
25 eksempel 1. Utgangsmaterialet blir fremstilt ved hydrolyse
av den tilsvarende etylester (se eksempel 3).

Eksempel 7

Fremstilling av produktet som hydrokloridsaltet fra
30 3-/[7(5-benzyloksykarbonylamino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino]7-
1-benzyloksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benz-
azepin-2-on-hydroklorid ved anvendelse av prosedyren beskre-
vet i eksempel 2. Utgangsmaterialet blir fremstilt ved hydro-
lyse av den tilsvarende etylester.

Eksempel 8

5 Fremstilling av produktet fra 3- γ (5-benzyloksykarbonylamino-1-benzyloksykarbonyl)-(1S)-pentylamino γ -1-benzyloksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on ved anvendelse av prosedyren beskrevet i eksempel 1. Utgangsmaterialet blir fremstilt som i eksempel 1.

Eksempel 9

10 En oppløsning av 3- γ (5-benzyloksykarbonylamino-1-etoksykarbonyl)-(1S)-pentylamino γ -1-benzyloksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid (2,0 g) i absolutt etanol (150 ml) blir grundig hydrogenert ved anvendelse av 10% Pd-C (1,0 g) som katalysator. Katalysatoren
15 blir avfiltrert og oppløsningsmidlene fjernet under redusert trykk for å gi et residuum som blir findelt med eter for å gi 3- γ (5-amino-1-etoksykarbonyl)-(1S)-pentylamino γ -1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid, smeltepunkt 85-87°C, $[\alpha]_D^{25} = -149^\circ\text{C}$ (c = 1, metanol).

20 Dersom hydrogenolysen blir utført i nærvær av et ytterligere molekvivalent av hydrogenklorid fås det tilsvarende dihydrogenkloridsalt, smeltepunkt 203-205°C, $[\alpha]_D^{25} = -143^\circ\text{C}$ (c = 1,3, etanol).

Eksempel 10

25 Den følgende prosedyre blir anvendt for selektiv hydrolyse av diestere til de tilsvarende 1-karboksymetylforbindelser:

30 Diesteren blir oppløst i etanol og behandlet med en-molar ekvivalent av vandig kaliumhydroksyd og reaksjonsblandingen blir omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Oppløsningsmidlene blir fjernet under redusert trykk og vann blir tilsatt til residuet. Den vandige oppløsning blir vasket med eter, gjort sur med hydrogenkloridsyre for å frigjøre den frie aminosyre som blir isolert ved ekstraksjon
35 og omdannet til hydrokloridsaltet.

De følgende forbindelser blir fremstilt:

- a) 3-[7(5-benzyloksykarbonylamino-1-metoksykarbonyl)-(1S)-pentylamino]-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid, smeltepunkt 102-104°C, $[\alpha]_D^{25} = -116^\circ\text{C}$ (c = 1, metanol) ved hydrolyse av det tilsvarende 1-etoksykarbonylmetylderivat;
- b) 3-[7(5-benzyloksykarbonylamino-1-etoksykarbonyl)-(1S)-pentylamino]-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid, smeltepunkt 104-106°C, $[\alpha]_D^{25} = -113^\circ\text{C}$ (c = 1, metanol) ved hydrolyse av det tilsvarende 1-etoksykarbonylmetylderivat.

Disse forbindelser blir omdannet til de tilsvarende forbindelser med en frigjort aminogruppe i henhold til metoden beskrevet i eksempel 2.

15

Eksempel 11

En oppløsning av 1-etoksykarbonylmetyl-3-(2-okso-2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-(3S)-azepin-3-yl)-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on (1,3 g) i 6N hydrogenkloridsyre (150 ml) blir kokt under tilbaketilbake i 42 timer. Reaksjonsblandingen blir fordampet til tørrhet under redusert trykk og residuet kokt med etylacetat (50 ml) i 5 minutter. Etter kjøling til værelsetemperatur avfiltreres faststoffet og kokes med etylacetat (5 ml) i 5 minutter. Faststoffet blir avfiltrert for å gi produktet som dihydrokloridsaltet.

25

Utgangsmaterialet blir fremstilt ved omsetning av 1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,3-dion og 3-(S)-amino-ε-kaprolaktam som beskrevet i eksempel 1.

30

Eksempel 12

Hydrogenkloridgass gjennomføres i 15 minutter gjennom en oppløsning av 3-[7(5-amino-1-t-butylloksykarbonyl)-(1S)-pentylamino]-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on (2,1 g) i etanol (75 ml) holdt ved værelsetemperatur. Det resulterende faststoff avfiltreres, tørkes under høyvakuum, findeles deretter med etylacetat (10 ml) for å gi produktet som dihydrokloridsaltet.

35

Utgangsmaterialet blir fremstilt ved omsetning av 1-benzyloksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,3-dion med (s)-N-ε-benzyloksykarbonyllysin-t-butylester fulgt av hydrogenering av reaksjonsproduktet som beskrevet i eksempel 1.

Eksempel 13

En oppløsning av N-α-(1-karboksy-3-(2-karboksymetylaminofenyl)-propyl)-7-(S)-lysin (0,7 g) og dicykloheksylkarbo-
diimid (0,4 g) i dimetylformamid (15 ml) blir holdt ved
værelsetemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen blir filtrert og filtratet fordampet til tørrhet under redusert trykk. Residuet blir omrørt med vann (10 ml) og filtrert og denne prosess blir gjentatt med ytterligere volum av vann (2 x 10 ml). De forenede vandige oppløsninger blir ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml) og deretter surgjort med overskytende 2N saltsyre. Oppløsningen blir fordampet under redusert trykk og residuet finfordelt med etylacetat (2 x 10 ml) for å gi produktet som dihydrokloridsaltet.

Utgangsmaterialet blir fremstilt ved den følgende reaksjonsrekkefølge:
En oppløsning av dietylacetamidomalonat (33,2 g) i etanol (150 ml) blir tilsatt til en oppløsning av natriumetoksyd i etanol [fremstilt fra natrium (3,9 g) og etanol (200 ml)].
Reaksjonsblandingen blir omrørt ved værelsetemperatur i 30 minutter og en oppløsning av 2-nitrofenetyl bromid [J. Med. Chem. 20, 1020 (1977), 40,0 g] i etanol (100 ml) blir tilsatt dråpevis i løpet av 20 min. Etter fullstendig tilsetning blir reaksjonsblandingen kokt under tilbakesløp i 18 timer, deretter kjølt til værelsetemperatur og fordampet under redusert trykk. Residuet blir oppløst i vann (350 ml) og oppløsningen ekstrahert med etylacetat (2 x 350 ml). De forenede etylacetatekstrakter blir vasket med vann (200 ml) og tørket over magnesiumsulfat. Fjernelse av oppløsningsmiddelet under redusert trykk gir dietyl-2-acetamido-2-(2-nitrofenetyl)malonat som et lavtsmeltende faststoff, som blir anvendt uten ytterligere rensing i det neste syntesetrinn.

En oppløsning av dietyl-2-acetamido-2-(2-nitrofenetyl)-malonat (80 g) i 3N saltsyre (900 ml) blir kokt under tilbakeløp i 12 timer. Oppløsningen blir kjølt og ekstrahert med etylacetat (200 ml). Den vandige oppløsning blir filtrert og fordampet til tørrhet under redusert trykk. Residuet blir omkrystallisert fra etanol/eter for å gi 2-amino-4-(2-nitrofenyl)butyrsyre-hydroklorid, smeltepunkt 219-221°C (spaltning).

En oppløsning av 2-amino-4-(2-nitrofenyl)-butyrsyre-hydroklorid (38,0 g) i 10% etanolisk hydrogenklorid (1200 ml) blir kokt under tilbakeløp under omrøring i 18 timer. Reaksjonsblandingen blir fordampet til tørrhet under redusert trykk, vann (250 ml) blir tilsatt og den vandige oppløsning blir gjort basisk ved tilsetning av 2N natriumhydroksyd. Oppløsningen blir ekstrahert med diklormetan (2 x 500 ml) og de forenede diklormetanoppløsninger blir vasket med vann (2 x 150 ml) og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Fordampning gir etyl-2-amino-4-(2-nitrofenyl)butyrat som anvendes uten ytterligere rensing i det neste syntesetrinn.

Til en oppløsning av etyl-2-amino-4-(2-nitrofenyl)-butyrat (17,4 g) i 50% vandig dioksan (130 ml) blir tilsatt trietylamin (10,5 g) og 2-(tert.-butyloksykarbonyloksyimin)-2-fenylacetonitril (18,7 g). Reaksjonsblandingen blir omrørt ved værelsetemperatur i 4 timer og deretter fortynnet med vann (300 ml). Blandingen blir ekstrahert med eter (2 x 150 ml) og den vandige fase gjort sur med iskold 2N saltsyre og ekstrahert med etylacetat (2 x 250 ml). Etylacetatsjiktene blir forenet, vasket med vann (150 ml) og tørket over natriumsulfat. Oppløsningsmiddelet blir fordampet under redusert trykk for å gi etyl-2-t-butylloksykarbonylamino-4-(2-nitrofenyl)-butyrat som anvendes uten ytterligere rensing.

En oppløsning av etyl-2-t-butylloksykarbonylamino-4-(2-nitrofenyl)-butyrat (13,0 g) i etanol (300 ml) blir hydrrert ved værelsetemperatur og atmosfærisk trykk ved anvendelse av 10% palladium-på-trekull (1 g) som katalysator inn til opptaket opphørte. Katalysatoren blir avfiltrert. Fordampning av oppløsningsmiddelet gir etyl-2-t-butylloksy-

karbonylamino-4-(2-aminofenyl)butyrat som anvendes uten ytterligere rensing i det neste trinn.

En oppløsning av etyl-2-t-butyloksykarbonylamino-4-(2-aminofenyl)-butyrat (10,0 g) og etylglyoksyilat (4,2 g) i 5 etanol (120 ml) blir hydrogenert ved 80°C og 3 atm. trykk i 72 timer ved anvendelse av 10% palladium-på-trekull (3 g) som katalysator. Reaksjonsblandingen blir kjølt til værelse-temperatur og katalysatoren avfiltrert. Oppløsningsmiddelet blir fordampet under redusert trykk og residuet fordelt mel-10 lom etylacetat (150 ml) og vann (75 ml). Den organiske fase blir tørket over natriumsulfat og oppløsningsmiddelet fordampet under redusert trykk for å gi etyl-2-t-butyloksykarbo-nylamino-4- β -(etoksykarbonylmetylamino)-fenyl γ butyrat som blir anvendt uten ytterligere rensing i det neste trinn.

15 Hydrogenkloridgass gjennomdobles gjennom en oppløsning av etyl-2-t-butyloksykarbonylamino-4- β -(etoksykarbonylmetylamino)-fenyl γ butyrat (8,5 g) i etylacetat (150 ml) i 30 minutter ved værelsetemperatur. Oppløsningen blir fordampet under redusert trykk og residuet oppløst i etylacetat (100 20 ml). Oppløsningen blir vasket med vann (3 x 100 ml) og tørket over natriumsulfat. Oppløsningsmiddelet blir fordampet under redusert trykk for å gi etyl-2-amino-4- β -(etoksykarbonylmetylamino)fenyl γ butyrat som anvendes uten ytterligere rensing i det neste trinn.

25 Det resulterende produkt blir omsatt med α -okso-N- ϵ -benzyloksykarbonylheksansyremetylester (Tetrahedron Letters 1982, 1875) i henhold til metoden beskrevet i eksempel 1. Hydrolyse av estergruppene som beskrevet i eksempel 3 fulgt av hydrogenering som beskrevet i eksempel 1 gir utgangs-30 materialet som anvendes for forberedelse av eksempel 13.

Eksempel 14

En oppløsning av 3- β -(4-cyano-1-karboksy)-(1S)-butyl-amino γ -1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benz-35 azepin-2-on-hydroklorid (0,9 g) i 10% etanolisk ammoniakk (75 ml) blir grundig hydrogenert i et Parr-apparat ved 2,5 atm. trykk ved anvendelse av 5% rhodium på aluminiumoksyd (1 g)

som katalysator. Katalysatoren avfiltreres og filtratet fordampes til tørrhet under redusert trykk. Residuet blir oppløst i 2N saltsyre og igjen fordampet og deretter behandlet med etylacetat (10 ml) for å gi produktet som dihydrokloridet.

Utgangsmaterialet blir fremstilt ved først å fremstille γ -cyano-L- α -aminopentansyre ved prosedyren ifølge I. Mezo et al, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 85, 201 (1975). Denne substans blir omdannet til etylesteren ved anvendelse av etyljodid i nærvær av natriumbikarbonat i dimetylacetamid. Dette materiale blir omsatt med 1-etoksykarbonyl-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazeoin-2,3-dion som beskrevet i eksempel 1 og hydrolysert til cyano-disyren som beskrevet i eksempel 3.

Eksempel 15

En oppløsning av 3- γ -(1-karboksy-5-nitro)-(1S)-pentylamino-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid (1,3 g) i etanol (100 ml) blir grundig hydrogenert ved værelsestemperatur og atmosfærisk trykk ved anvendelse av platinaoksyd (0,5 g) som katalysator. Katalysatoren blir avfiltrert og 2N saltsyre (25 ml) blir tilsatt. Oppløsningen blir fordampet til tørrhet under redusert trykk og det dannede faststoff finfordelt med etylacetat (5 ml) for å gi dihydrokloridsaltet av produktet.

Utgangsmaterialet blir oppnådd ved først å fremstille L-6-nitro-2-aminoheksansyre ifølge metoden av E. Bayer og K. Schmidt, Tetrahedron Letters, 2051 (1973). Denne substans blir ytterligere bearbeidet på samme måte som cyano-derivatet beskrevet i eksempel 14.

Eksempel 16

Fremstilling av produktet som dihydrokloridsaltet fra 3- γ -(5-acetylamino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on ved anvendelse av prosedyren beskrevet i eksempel 11.

Utgangsmaterialet blir fremstilt ved grundig hydriering av en oppløsning av 3- γ -(1-karboksy-4-cyano)-(1S)-butyl-

amino-7-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on (se eksempel 14 for forberedelse) ved værelsetemperatur og 3,4 atm. ved anvendelse av Raney-nikkelkatalysator fremstilt som beskrevet av F.E. Gould et al., J. Org. Chem. 25, 1658 (1960).

Eksempel 17

Fremstilling av produktet som dihydrokloridsaltet fra 3-[(7-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino]-7-1-cyanometyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on ved anvendelse av prosedyren beskrevet i eksempel 11.

Utgangsmaterialet blir fremstilt ved først å alkylere 3-azido-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on med bromacetonitril og deretter reduseres til 3-amino-nitrilet ved prosedyren beskrevet i eksempel 4. oksydasjon til 1-cyanometyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,3-dion blir utført ved prosedyren som angitt i eksempel 1. Kondensasjon med ϵ -benzyloksykarbonyl-L-lysinetyl ester, fjernelse av benzyloksykarbonylgruppen og hydrolyse av esterfunksjonen blir utført ved prosedyrer som angitt i eksempler 1 og 3.

Eksempel 18

Til en oppløsning av 3-[(7-1-karboksy)-(1S)-4-penten-3-yl]-amino-7-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid (0,6 g) i tetrahydrofuran (75 ml), omrørt under en atmosfære av tørr nitrogen, blir tilsatt en oppløsning av boran i tetrahydrofuran (1,0 M; 0,6 ml), injisert med en sprøyte. Etter 1 time ved værelsetemperatur blir tilsatt vann (1 ml), fulgt av 3N vandig natriumhydroksyd (3 ml) og friskt fremstilt 0,31 M kloraminoppløsning (4 ml). Etter 1 time ved værelsetemperatur gjøres reaksjonsblandingen sur ved tilsetning av 2N saltsyre. Det dannede bunnfall avfiltreres, vaskes med etylacetat/tetrahydrofuran (1:1; 3 x 10 ml) og finfordelles med etylacetat (10 ml) for å gi produktet som dihydrokloridsaltet.

Utgangsmaterialet blir fremstilt som følger:
2-amino-5-heksensyre blir fremstilt ifølge metoden av Smith

og Drinkwater [J. Chem. Soc. 1305 (1971)]⁷. Denne substans blir forestret ved anvendelse av etyljodid i nærvær av natriumbikarbonat i dimetylacetamid og kondensert med 1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,3-dion ifølge metoden beskrevet i eksempel 1. Hydrolyse av etylesteren ved anvendelse av prosedyren beskrevet i eksempel 3 gir utgangsmaterialet.

Eksempel 19

En oppløsning av 0,60 g 1-etoksykarbonylmetyl-3-(2-okso-2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-(3S)-azepin-3-yl)-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on i 20 ml 6N saltsyre blir kokt under tilbakesløp over natt. Oppløsningen blir kjølt og fordampet til tørrhet for å gi 3-(5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino-7-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-dihydroklorid, $[\alpha]_D^{25} = -136,9^{\circ}\text{C}$ (1% i 1N saltsyre).

Dihydrokloridsaltet av produktet blir omdannet til produktet ved behandling med propylenoksyd i etanol ved værelsetemperatur over natten.

Utgangsmaterialet blir fremstilt som følgende:

En oppløsning av 15,3 g 3-brom-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on og 30 g 3-(S)- ϵ -amino-kaprolaktam i 400 ml acetonitril blir oppvarmet under tilbakesløp i 48 timer. Reaksjonsblandingen blir kjølt til værelsetemperatur, filtrert og filtratet fordampet til tørrhet. Residuet blir oppløst i 200 ml metylenklorid, metylenkloridoppløsningen blir vasket med 2 x 200 ml vann og deretter ekstrahert med 2 x 100 ml 2N saltsyre. Det sure ekstraktet blir nøytralisert til pH 8 ved tilsetning av fast kaliumkarbonat. Ekstraksjon med metylenklorid gir 1-etoksykarbonylmetyl-3-(2-okso-2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-(3S)-azepin-3-yl)-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on som en blanding av diastereoisomerer. Det rå produkt blir omkrystallisert fra metanol og gir 1-etoksykarbonylmetyl-3-(2-okso-2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-(3S)-azepin-3-yl)-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on, smeltepunkt 148-150°C.

Eksempel 20

En blanding av 1,0 g 3- γ (5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino-7-1-karboksymetyl-2,3-dihydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on og 120 mg palladiumsort i 35 ml absolutt etanol blir
5 hydrogenert ved 3 atm. trykk inntil 1 mol ekvivalent av hydrogen er forbrukt. Den dannede reaksjonsblanding blir befridd fra katalysator og fordampet til tørrhet for å gi 3- γ (5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino-7-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on.

10 Utgangsmaterialet blir fremstilt som følgende:

En oppløsning av 0,4 g 3-(S)-t-butyloksykarbonylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion, fremstilt fra L-kynurenin som beskrevet i Australian J. Chemistry Vol. 33, 633-40 (1980), og etylbromacetat (0,23 g) i tørr tetrahydro-
15 furan (30 ml) blir omrørt ved 0°C under en tørr nitrogenatmosfære. Kalium-t-butoksyd (0,254 g) blir tilsatt i en porsjon. Etter 1 time ved 0°C blir tilsatt en ytterligere mengde av etylbromacetat (0,23 g) og reaksjonsblandingen blir omrørt ved 0°C i 1 time. Vann (100 ml) blir tilsatt og blandingen blir ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De forenede etylacetatoppløsninger blir vasket med vann (100 ml) og tørket over magnesiumsulfat. Fjernelse av oppløsningsmiddelet under redusert trykk gir en gul gummi som ved finfordeling med eter/-petroleumeter (kokepunkt 30-60°C) gir 3-(S)-t-
20 butyloksykarbonylamino-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion, smeltepunkt 86-88°C, $\alpha_D^{25} = -203^\circ\text{C}$ (c = 1 i dimetylformamid).

En oppløsning av 3-(S)-t-butyloksykarbonylamino-1-etoksykarbonylmetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,5-
30 dion (0,14 g) og natriumborhydrid (7 mg) i etanol (10 ml) blir omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Etanolen blir fjernet under redusert trykk og residuet oppløst i diklorometan (25 ml). Oppløsningen blir ekstrahert med 2N HCl (2 x 20 ml) og mettet saltoppløsning (20 ml) og tørket over
35 natriumsulfat. Oppløsningsmiddelet blir fjernet under redusert trykk og residuet finfordelt med eter for å gi 3-(s)-t-butyloksykarbonylamino-1-etoksykarbonylmetyl-5-hydrokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on, smeltepunkt 167-

169,5°C, $[\alpha]_D^{25} = -193^\circ\text{C}$ (c = 0,52 i dimetylformamid). Substansen fås også ved hydrogenering av benzazepin-2,5-dionderivatet med H_2/Pt i etanol.

- En oppløsning av 0,75 g metansulfonylchlorid i 2 ml
- 5 metylenklorid blir tilsatt til en oppløsning av 3-(S)-t-butylloksykarbonylamino-1-etoksykarbonylmetyl-5-hydroksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on i 25 ml metylenklorid ved -5°C til -10°C . En oppløsning av 1,33 g trietylamin i 8 ml metylenklorid blir tilsatt innen 10 minutter ved $0-5^\circ\text{C}$.
- 10 Den resulterende oppløsning blir omrørt ved værelsetemperatur i 3 dager og vasket i rekkefølge med 0,2N saltsyre, vann og fortynnet natriumbikarbonatoppløsning. Metylenkloridoppløsningen blir tørket over natriumsulfat og fordampet til tørrhet for å gi 3-(S)-t-butylloksykarbonylamino-
- 15 1-etoksykarbonylmetyl-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-2-on.

- Hydrogenkloridgass blir boblet gjennom en oppløsning av det ovenfor nevnte residuum i etylacetat i 1 time. Nitrogen blir deretter boblet gjennom denne oppløsning i 30 minutter. Etylacetatet blir vasket med vann (30 ml) og 1N
- 20 HCl (30 ml). Etylacetatsjiktet blir kastet og de vandige faser forenet. Den vandige oppløsning blir innstilt til pH 9 med fortynnet ammoniumhydroksyd, ekstrahert med etylacetat, de organiske faser blir forenet, tørket (natriumsulfat) og fordampet for å gi etter rensing 3-(S)-amino-1-etoksykarbo-
- 25 nylmetyl-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-2-on.

- Kondensasjon av 6-benzyloksykarbonylamino-2-oksoheksansyre i nærvær av natriumcyanoborhydrid med 3-(S)-amino-1-etoksykarbonylmetyl-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-2-onet etter separering av isomerer 3- $\left[5\text{-benzyloksykarbonyl-}\right.$
- 30 $\left.\text{amino-1-karboksy}\right)-(1S)\text{-pentylamino}\left]-1\text{-etoksykarbonylmetyl-}\right.$
2,3-dihydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on.

- Behandling med hydrogenbromid i eddiksyre, hydrolyse med vandig 3N hydrogenkloridsyre og omdannelse til fri aminosyre gir 1-karboksymetyl-3- $\left[5\text{-amino-1-karboksy}\right)-(1S)\text{-}$
- 35 $\left.\text{pentylamino}\right]-2,3\text{-dihydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on}$.

Eksempel 21

En blanding av 1,0 g 3-[(5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino]-1-karboksymetyl-5-klor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on og 150 mg palladiumsort i 35 ml absolutt etanol hydrogeneres ved 3 atm. trykk inntil 1 mol ekvivalent hydrogen er forbrukt. Katalysatoren fjernes ved filtrering og oppløsningen fordampes til tørrhet for å gi 3-[(5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino]-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on-hydroklorid.

Utgangsmaterialet blir fremstilt som følger:

En oppløsning av 1.69 g tionylklorid i 5 ml metylenklorid blir tilsatt til en oppløsning av 4,8 g 3-(S)-t-butylloksykarbonylamino-1-etoksykarbonylmetyl-5-hydroksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on og 2,0 g diisopropyletylamin i 45 ml metylenklorid innen 15 minutter ved -5°C til -10°C. Reaksjonsblandingen omrøres ved -5°C i 1 time, vaskes med 5% kaliumkarbonatoppløsning, tørkes og fordampes til tørrhet for å gi 5-klorforbindelsen.

I henhold til prosedyrer analoge til de beskrevet i det tidligere eksempel blir 3-(S)-t-butylloksykarbonylamino-1-etoksykarbonylmetyl-5-klor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-on omdannet til 3-[(5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino]-1-karboksymetyl-5-klor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on.

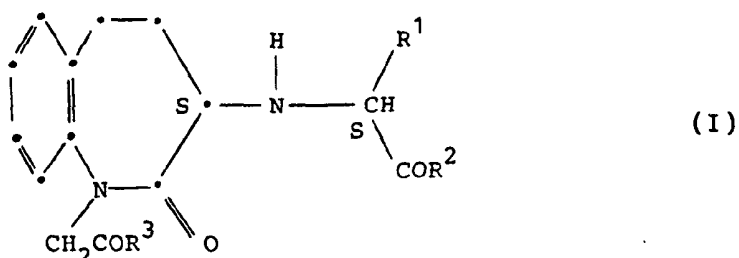
166232

42

P a t e n t k r a v

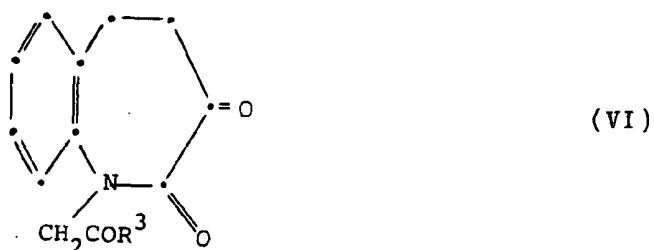
1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av antihypertensivt aktive 3-(5-aminopentyl)-amino-1-benzazepin-2-on-1-alkansyrer med den generelle formel I

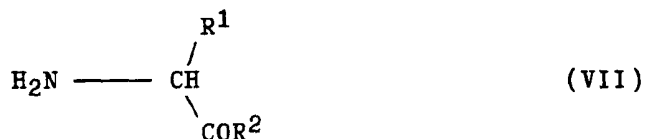


hvor i R^1 representerer 4-aminobutyl, R^2 og R^3 representerer uavhengig fra hverandre hydroksy eller laverealkoksy og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer, og salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

a) kondenserer en forbindelse med formelen



hvor i R^3 har de ovenfor nevnte betydninger, med et amin med formelen

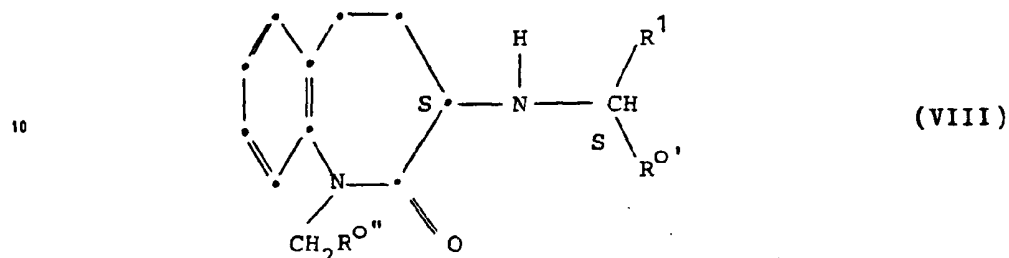


166232

43

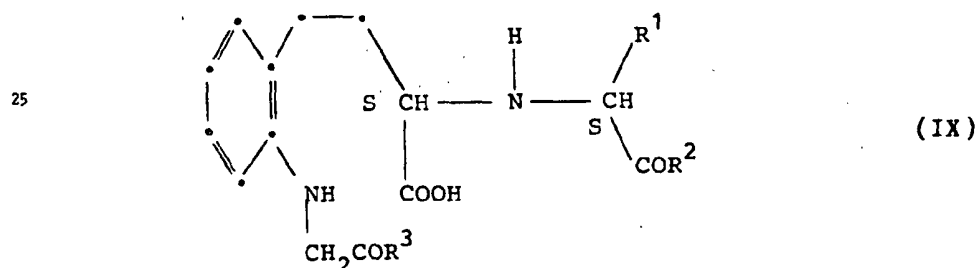
som S-enantiomeren eller blanding inneholdende isomerer, hvori R^1 og R^2 har de ovenfor nevnte betydninger i nærvær av et reduksjonsmiddel, eller

5 b) solvolyserer en forbindelse med formelen



15 eller en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen, hvori R^1 har den ovenfor nevnte betydning, et av symbolene R^0' og R^0'' er cyano og det andre er cyano eller henholdsvis COR^2 og COR^3 som definert ovenfor, og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer, eller

20 c) cykliserer en forbindelse med formelen

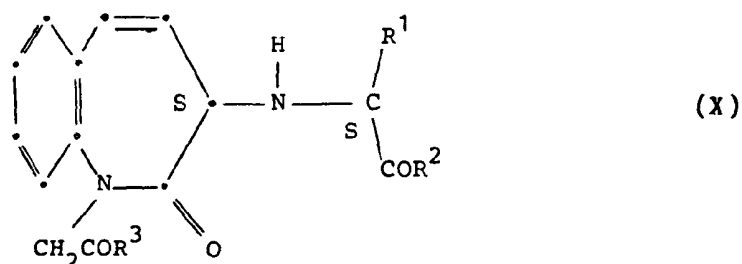


30 eller en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen hvori R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor nevnte betydninger, og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer, eller

35 d) metter dobbeltbindingen C_4-C_5 i en forbindelse med formel X

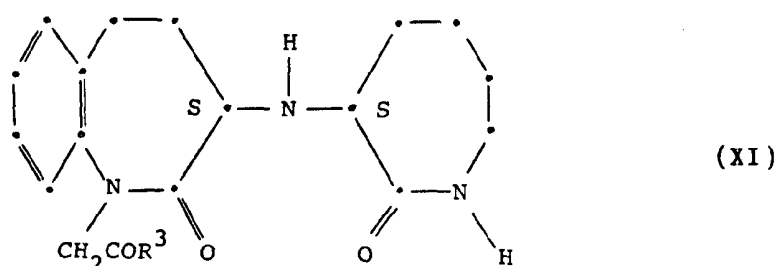
166232

44



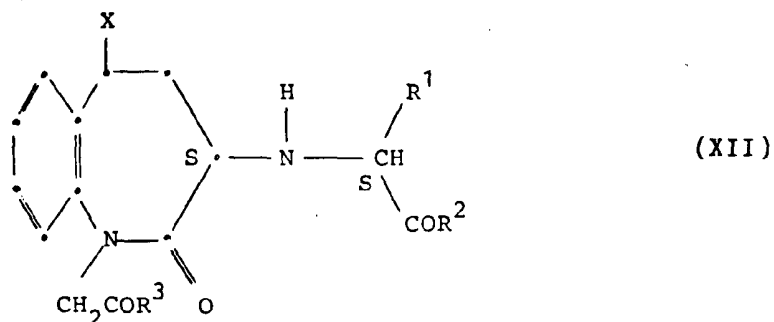
10 hvori R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor angitte betydningen og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer, ved behandling med et reduseringsmiddel, eller

e) behandler en forbindelse med formelen XI



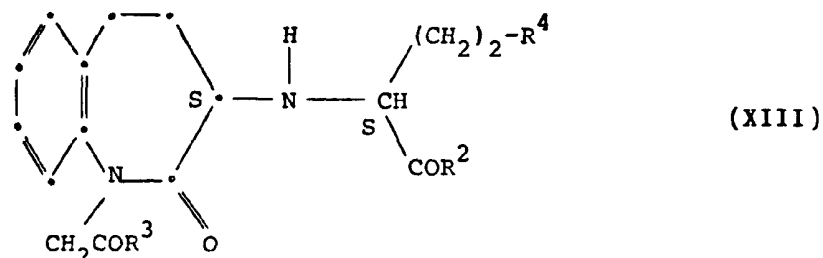
25 eller en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen hvori R^3 har betydningene som tidligere definert, og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer med syre til forbindelsen med formel I hvori R^2 og R^3 er hydrokso, eller

30 f) hydrogenolyserer eller reduserer en forbindelse med formelen XII



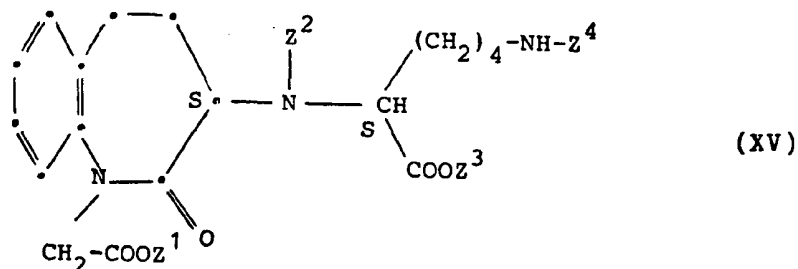
eller en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen hvori X representerer halogen og R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor nevnte betydningene, og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer, eller

g) reduserer en forbindelse med formelen



hvor R^4 er $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Ac}$ eller $-\text{CH=CH-NH}_2$, hvor Ac er alkanoyl og R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, og S representerer konfigurasjonen ved de angitte karbonatomer til en forbindelse med formel I, eller

h) fjerner beskyttelsesgruppen(e) i en forbindelse med formel



eller i en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen hvori i det minste en av Z^1 til Z^4 er en beskyttelsesgruppe og gjenværende av Z^2 og Z^4 representerer hydrogen, og gjenværende av Z^1 og Z^3 representerer hydrogen eller lavere alkyl under den forutsetningen at av gjenværende Z^1 og Z^3 representerer minst en hydrogen, for oppnåelse av en

166232

46

forbindelse med formel I hvori en eller begge av R^2 og R^3 kan representerer hydroksy, og, dersom ønsket, omdanner en dannet forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I, og/eller dersom ønsket, omdanner en dannet forbindelse med formel I som har saltdannende egenskaper til et salt derav eller omdanner et dannet salt til et annet salt, og/eller dersom nødvendig, adskiller en optisk isomer med formel I som har den spesifikke S,S-konfigurasjon med hensyn til de to chiralitetssentra fra en dannet blanding av stereoisomere former inneholdende en forbindelse med formel I.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 3-[(5-amino-1-karboksy)-(1S)-pentylamino]-1-karboksymetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-(3S)-benzazepin-2-on eller et salt derav, karakterisert ved at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.