



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 178227

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 211/46, A 61 K 31/445

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	921169	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	25.03.92	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	25.03.92	(30) Prioritet	26.03.91, CH, 910/91
(41) Alm. tilgj.	28.09.92		22.01.92, CH, 176/92
(44) Utlegningsdato	06.11.95		

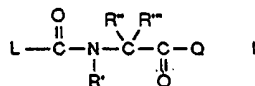
(71) Patentsøker	F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basel, CH
(72) Oppfinner	Leo Alig, Kaiseraugst, CH Paul Hadvary, Biel-Benken, CH Marianne Hürzeler, Däniken, CH Marcel Müller, Frenkendorf, CH Beat Steiner, Bättwil, CH Thomas Weller, Basel, CH
(74) Fullmektig	Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse **N-acyl- α -aminosyrederivater**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

N-aroyl- α -aminokarboksylysyrederivat med formelen

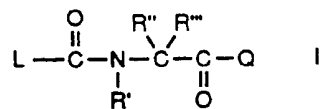


hvori L, R' til R''' og Q har de i krav 1 angitte betydninger, kan anvendes for behandling eller profylakse av sykdommer, som forårsakes ved binding av adhesive proteiner til blodplater, samt ved blodplateaggregering og celle-celle-adhesjon. De fremstilles ved avspalting av beskyttelsesgrupper tilsvarende beskyttede forbindelser eller ved overføring av cyangruppen i amidinogruppen i tilsvarende nitriler.

N-acyl- α -aminosyrederivater

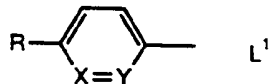
Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye N-acyl- α -aminosyrederivater og farmasøytiske preparater som inneholder slike forbindelser.

Oppfinnelsen vedrører nærmere bestemt N-acyl- α -aminosyrederivater med formelen

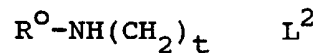


hvor

L er en gruppe med formelen



eller



R betyr amidino,

en av X og Y CH og den andre CH eller N,

R^O hydrogen eller amidino,

t et heltall fra 2 til 6,

R', R'' og R''' hydrogen eller alkyl; eventuelt med halogen,

hydroksy eller alkoksy substituert fenyl eller fenylalkyl;

indolylalkyl eller R' og R'' sammen med N- og C-atomet de er

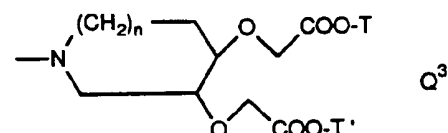
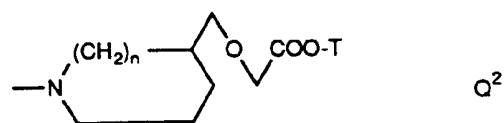
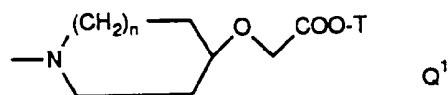
bundet til, danner en eventuelt med alkyl, hydroksy eller

fenylalkoksy substituert pyrrolidin- eller piperidinring,

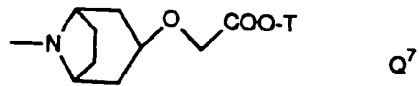
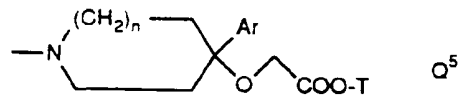
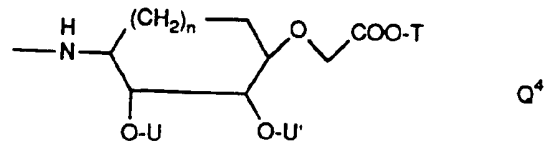
eller R' og R''' alkyl substituert med hydroksy, alkanoyl-

oksy, alkoksy, karboksy eller amino;

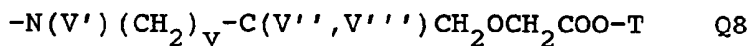
Q en gruppe med formelen



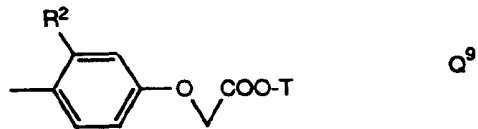
2



eller



eller hvis R' og R'' sammen med N- og C-atomet de er bundet til, danner en ring, også kan være en gruppe med formelen



n er tallet 0 eller 1,

v et heltall fra 0 til 3,

T og T' er hydrogen eller under fysiologiske betingelser spaltbart lavere-alkyl eller fenyl-lavere-alkyl,

V og V''' er hydrogen eller lavere-alkyl,

U og U' hydrogen eller C₁₋₆-alkanoyl,

Ar CF₃-substituert fenyl, og

R² en gruppe -OCH₂COO-T',

samt hydrater eller solvater og fysiologisk anvendbare salter derav.

Innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse betegner Me metyl, Ac acetyl, tBu t-butyl, Boc t-butoksykarbonyl, Z benzyloksykarbonyl, Fmoc 9-fluorenylmetoksykarbonyl, Val L-valyl, Phe L-fenylalanyl, Ser L-seryl, Gly glycyl, Ala L-alanyl, Asp L- α -aspartyl, Leu L-leucyl, Tyr L-tyrosyl, Sar sarkosyl, Orn L-ornityl, Lys L-lysyl, Phg L- α -fenylglycyl, Pro

L-propyl, Glu L-glutamyl, Trp L-tryptofan.

Uttrykket "lavere" betegner grupper med 1-6, fortrinnsvis 1-4, C-atomer. Eksempler på lavere-alkylgrupper er metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-, s- eller t-butyl og heksyl. Eksempler på lavere-alkylgrupper som er spaltbare under fysiologiske betingelser er primære og sekundære lavere-alkylgrupper.

Symbolene R' , R'' og R''' i α -aminokarboksylysreresten $-N(R')C(R'',R''')CO-$ er hydrogen eller vanlige N-substituenten eller sidekjeder i åpenkjededede eller sykliske, naturlige eller syntetiske α -aminokarboksylysrer. Eksempler på slike N-substituenten R' og sidekjedene R'' og R''' er eventuelt med OH, COOH, NH_2 eller aryl, spesielt med fenyl, hydroksyfenyl, hydroksyjodfenyl eller hydroksydijodfenyl, substituert lavere-alkyl. To på denne måten likeledes substituerte lavere-alkylgrupper R' og R'' kan sammen med N-, henholdsvis C-atomet de er bundet til danne en 4- til 6-leddet, spesielt en 5-leddet ring. I N-substituentene R' og sidekjedene R'' og R''' forekommende hydroksy- henholdsvis karboksygrupper kan være foretret henholdsvis forestret eller amidert, og forekommende aminogrupeer C_{1-6} -alkanoylert eller aroylert. Eksempler på slike eter-, ester- henholdsvis amidgrupper er $-O-T^\circ$, $-COO-T^\circ$, henholdsvis $-CON(V,V')$, hvori V og V' har ovennevnte betydning og T° er lavere-alkyl, spesielt metyl, heksyl og tBu, eller aralkyl, spesielt benzyl.

Eksempler på åpenkjededede α -aminokarboksylysrer er H-Gly-OH, H-Ala-OH, H-Orn-OH og H-Tyr-OH; eksempler på sykliske α -aminokarboksylysrer, dvs. slike hvori R' og R'' sammen med N- henholdsvis C-atomet de er bundet til danner en ring, er H-Pro-OH, H-Pro(4-OH)-OH og 2-piperidinkarboksylysrer.

Eksempler på C_{1-6} -alkanoylgrupper U og U' er formyl, acetyl og propionyl. Aryl angir fenyl, eventuelt substituert med opp til 3 substituenten, såsom alkyl, OH, lavere-alkoksy, halogen eller halogen-lavere-alkyl, spesielt CF_3 . Aroyl angir de tilsvarende benzoylgrupper.

Forbindelsen med formel I kan være solvatisert, spesielt hydratisert. Hydratiseringen kan skje i forbindelse med

fremstillingsprosessen, eller etter hvert som følge av hygroskopiske egenskaper hos en først vannfri forbindelse med formel I.

Eksempler på fysiologisk anvendbare salter av forbindelser med formel I er salter med fysiologisk fordragelige mineralsyrer, såsom saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre, eller med organiske syrer, såsom metansulfonsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, sitronsyre, fumarsyre, maleinsyre, vinsyre, ravsyre eller salicylsyre. Forbindelsen med formel I med frie karboksylgrupper kan også danne salter med fysiologisk fordragelige baser. Eksempler på slike salter er alkali-metall-, jordalkalimetall-, ammonium- og alkylammoniumsalter, såsom Na-, K-, Ca- eller tritrametylammoniumsaltet. Forbindelsen med formel I kan også foreligge i form av zwitterioner.

Forbindelsen med Formel I som inneholder ett eller flere asymmetriske C-atomer, kan foreligge som enantiomere, som diastereomere eller som blandinger derav, f.eks. som racemater.

Eksempler på foretrukne forbindelser er sådanne fra gruppen:

[[1-[N-(p-amidinobenzoyl)L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]-eddiksyre,

[[1-[N-[(5-amidino-2-pyridyl)karbonyl]-L-alanyl]4-piperidinyl]-oksy]eddiksyre,

[[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-3-(4-hydroksey-3-jodfenyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre,

[[1-[3-acetoksey-N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre,

[p-[[1-(p-amidinobenzoyl)-2-pyrrolidinyl]karbonyl]-fenoksey]eddiksyre,

[[1-[N-[(5-amidino-2-pyridyl)karbonyl]-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre og spesielt

[[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]-eddiksyre.

Videre foretrukne forbindelser med formel I er de hvori Q er en gruppe Q^3 , spesielt hvor n = 0 og T er hydrogen, eller en gruppe Q^7 , spesielt hvori T er hydrogen,

samt de hvori Q er en gruppe Q^8 , spesielt hvori $v = 1$, T er hydrogen eller butyl og V' til V''' er hydrogen.

Eksempler på slike forbindelser er:

(S)-1-[2-(5-amidinopyridin-2-ylkarbonylamino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyre,

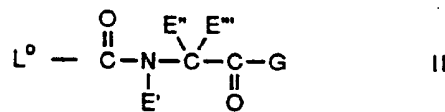
(S)-1-[2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyreetyler,

(S)-1-[2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyre,

[1-[N-(4-amidinobenzoyl)-4'-heksyloksy-L-fenylalanyl]-piperidin-4-yloksy]ediksyre.

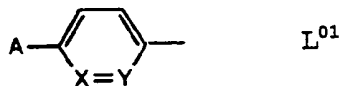
De ovennevnte N-acyl- α -aminosyrer lar seg fremstille ved at man

a) i en forbindelse med formel

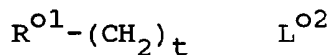


hvori

L^0 er en gruppe med formelen



eller



hvori A er en eventuelt beskyttet amidino- eller guanidinogruppe,

R^{01} en eventuelt beskyttet amino- eller guanidinogruppe,

E' , E'' , E''' og G har den samme betydning som R' , R'' , R'''

henholdsvis Q i formel I, hvorunder, hvis R^{01} er amino

eller guanidino, eller hvis A er amidino eller guanidino,

inneholder minst en av E' , E'' , E''' og G en karboksylsyreestergruppe og/eller etergruppe og/eller beskyttet

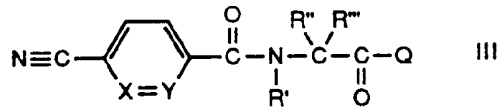
aminogruppe,

spalter en etergruppe henholdsvis en beskyttet amino-,

amidino- henholdsvis guanidinogruppe henholdsvis en karboksylsyreester, eller

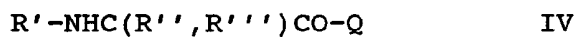
eller

b) i et nitril med formelen



overfører cyanogruppen i amidinogruppen, eller

c) omsetter et amin med formelen



med en syre med formelen L^1-COOH eller et reaktivt derivat derav, og

d) om ønsket overfører en reaktiv gruppe i en forbindelse med formel I funksjonelt, og

e) om ønsket overfører en forbindelse med formel I i et fysiologisk fordragelig salt eller overfører et salt i en forbindelse med formel I i den fri syre eller base.

Eksempler på spaltbare karboksylsyreestergrupper er benzyl-OCO- og lavere-alkyl-OCO, såsom tBu-OCO-. Eksempler på spaltbare beskyttede amino-, amidino- og guanidinogruyper er -NH-Z, -NH-Boc og -N₃; -C(NH)NH-Z, -C(NH)NH-Boc, C(N-Boc)N(Boc)₂ og -C(N-Boc)NH-Boc; -NHC(NH)NHNO₂ og -NHC(N-Boc)NH-Boc. Et eksempel på en spaltbar etergruppe er tBu-O-.

Estergrupper lar seg hydrolysere på i og for seg kjent måte, f.eks. med en base såsom et alkalimetallhydroksyd, f.eks. natriumhydroksyd, i et løsningsmiddel, såsom metanol eller vann; eller med en syre, såsom saltsyre. Benzylestere kan spaltes ved hydrogenering i nærvær av en edelmetallkatalysator, såsom palladium på karbon (Pd/C) i et løsningsmiddel, såsom metanol, etanol, maursyre eller eddiksyre ved en temperatur opp til ca. 40°C, fortrinnsvis ved romtemperatur. Derunder avspaltes samtidig en amidino-beskyttelsesgruppe såsom Z i gruppen A.

Estergrupper, såsom tBu-OCO-, samt amino- henholdsvis amidinobeskyttelsesgrupper, såsom Boc, og etergrupper, såsom tBu-O-, lar seg f.eks. spalte med en syre, såsom maursyre eller trifluoreddiksyre, om ønsket i et løsningsmiddel, såsom

diklormetan, henholdsvis med HCl-mettet iseddik ved en temperatur opp til 40°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Varianten b) kan man gjennomføre ved at man overfører et nitril III ved omsetning med hydrogensulfid og trietylamin i pyridin i tioamidet, og overføre dette ved metylering med metyljodid i aceton og etterfølgende ammonolyse med ammoniumacetat i metanol i en forbindelse I.

Koblingen c) av aminer IV med syren L^1 -COOH eller et reaktivt derivat derav, såsom syrekloridet utføres i nærvær av en base, såsom pikolin i et løsningsmiddel, såsom diklormetan, ved en temperatur opp til 40°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Som funksjonelle omhandlinger av reaktive grupper ifølge fremgangsmåtevariant d) nevnes spaltningen av lavere-alkoksykarbonylgrupper -COO-T eller -COO-T' i gruppen Q, eller av C_{1-6} -alkanoyloksy- eller aroyloksygrupper O-U eller O-U', eller forestringen av en karboksygruppe i en syre I, og halogeneringen, spesielt joderingen av en arylgruppe i en sidekjede R'' eller R'''.

Således lar butoksykarbonyl- henholdsvis metoksykarbonylgrupper i gruppen Q seg hydrolysere med en syre, såsom salt-syre henholdsvis eddiksyre, eller under basiske betingelser, f.eks. med vandig natronlut i metanol, acetoksygrupper med med kaliumkarbonat i metanol. Forestringen av en karboksygruppe utføres f.eks. ved omsetning av syren med den egnede alkohol i nærvær av katalytiske mengder H_2SO_4 .

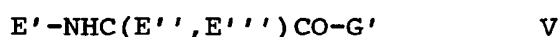
Joderingen av en arylgruppe, spesielt hydroksyfenylgruppen i en sidekjede R'' eller R''' kan man utføre ved omsetning av forbindelsen I med kloramin T etterfulgt av natriumjodid i vann/DMF.

Et amin I, hvori L er gruppen $H_2N(CH_2)_t$ omvandles i det tilsvarende guanidin I, hvori L betyr $HN=C(NH_2)NH(CH_2)_t$, idet man omsetter aminet med 2-S-isotioureasetansulfonat i nærvær av en base, såsom et Na_2CO_3 eller NaOH ved temperaturer opp til 40°C.

Forbindelser med formel II og III er nye og som sådanne likeledes gjenstand for den foreliggende oppfinnelse. De

fremstilles på i og for seg kjent måte.

Således fremstilles en forbindelse II, hvori L^0 betyr en arylgruppe L^{01} ved omsetning av et amin med formelen

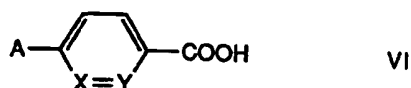


hvori G' betyr en av gruppene Q^1 til Q^9 , hvori gruppen

$-COO-T$ og en eventuelt tilstedeværende gruppe $-COO-T'$

foreligger som karboksylsyreestergrupper,

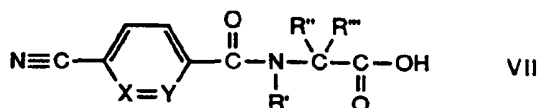
med en syre med formelen



eller et reaktivt derivat derav, f.eks. syrekloridet.

Denne omsetningen kan man eventuelt utføre i nærvær av tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat i et løsningsmiddel, såsom diklormetan og en base, såsom vandig natriumbikarbonat.

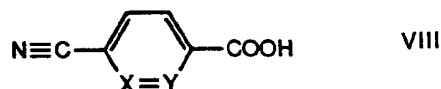
Man kan omsette et amin $H-Q^0$, hvor Q^0 står for en av amino-gruppene Q^1 til Q^8 , hvori gruppen $-COO-T$ og en eventuelt tilstedeværende gruppe $-COO-T'$ foreligger som karboksylsyreestergrupper, med en syre med formelen



til nitrilet III.

Denne reaksjonen kan man utføre i nærvær av 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium-heksafluorofosfat (HBTU) og en organisk base, såsom N-metylmorfolin i et løsningsmiddel, såsom DMF.

En forbindelse II hvori A er amidino, kan man oppnå ved omvandling av cyangruppen i amidinogruppen i nitrilet som tilsvarer forbindelsen II. Sistnevnte kan fremstilles ved koplring av et amin med ovennevnte formel V med en syre med formelen



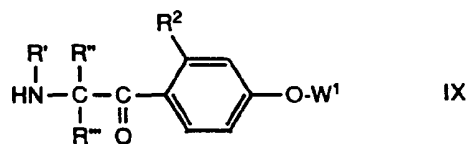
eller med et funksjonelt derivat derav, f.eks. syrekloridet.

Denne koblingen lar seg utføre i nærvær av 2-klor-4,6-dimetoksy-1,3,5-triazin (CDMT) og en base, såsom N-metylmorfolin i et løsningsmiddel, såsom diklormetan.

En forbindelse II, hvori L^0 betyr en gruppe L^{02} med beskyttet amino- eller guanidinogruppe R^{01} , gjennomføres kobling av et amin V med en syre med formelen $R^{01}-(CH_2)_t-COOH$, f.eks. i nærvær av HBTU og N-metylmorfolin.

Et nitril III, hvori Q er en gruppe Q^9 , lar seg f.eks. fremstille som følger:

Et amin med formelen

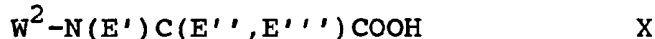


hvori R' og R'' sammen med N- og C-atomet danner en ring, og W^1 er en beskyttelsesgruppe,

omsettes med en syre VIII eller et funksjonelt derivat derav, beskyttelsesgruppen avspaltes, og det dannede fenol omsettes med et bromeddiksyrederivat $BrCH_2COO-T$.

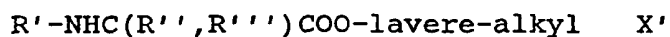
Omsetningen av aminet IX med syrekloridet som tilsvarer syren VIII kan utføres i nærvær av en base, såsom trietylamin i DMF. Avspaltningen av en beskyttelsesgruppe W^1 , f.eks. benzyl, lar seg utføre ved hydrogenolyse over Pd/C i etanol, og omsetningen av det ovennevnte fenol med bromeddiksyrederivatet i DMF i nærvær av kaliumkarbonat.

Aminene IV og V lar seg f.eks. fremstille ved kobling av en N-beskyttet aminosyre med formelen



med et amin $H-Q^0$ og fjerning av beskyttelsesgruppen W^2 , f.eks. Z eller Boc i koblingsproduktet.

Syrene VII kan man fremstille ved kobling av et funksjonelt derivat av syren VIII, f.eks. syrekloridet, med et amin



og spalting av estergruppene i koblingsproduktet. Denne

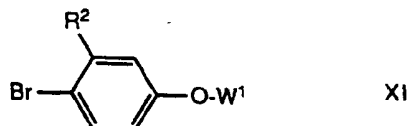
koblingen kan man oppnå f.eks. i diklormetan i nærvær av trietylamin. Lavere-alkylgruppen, f.eks. metyl, lar seg fjerne med vandig LiOH i metanol.

Man kan også omsette en aminosyre med formelen

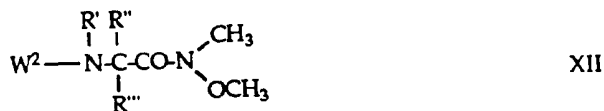


f.eks. glycin, direkte med syrekloridet som tilsvareer syren VIII i nærvær av vandig natriumbikarbonat, eventuelt i nærvær av tetrametylammoniumsulfat i diklormetan til en syre VII.

Et amin IX lar seg fremstille ved at man omsetter Grignard-reagenset av et bromid med formelen



med en forbindelse med formelen



og fjerner aminobeskyttelsesgruppen W^2 fra reaksjonsproduktet.

De lenger ovenfor anvendte aminer HQ^0 , hvori Q^0 betyr en av aminogruppene Q^1 til Q^8 , hvori gruppen $-\text{COO}-T$ og en eventuelt tilstedeværende gruppe $-\text{COO}-T'$ foreligger som karboksylsyreestergrupper, kan man fremstille som beskrevet i de etterfølgende eksempler 1a)b)c), 2a), 46a)b), 47a) og 48a)b).

Forbindelsen med formel I, deres solvater og deres salter hemmer både dannelsen av fibrinogen, fibronektin og Willebrand-faktoren på fribrinogenreseptoren til blodplater (glykoprotein IIb/IIIa), samt bindingen av disse og videre heftende proteiner, såsom vitronektin, kollagen og laminin, på de tilsvarende reseptorer på overflatene av forskjellige celletyper. De nevnte forbindelser påvirker dermed celle-celle- og celle-matrise-vekselvirkninger. De forhindrer spesielt dannelsen av blodplattetromber og kan anvendes ved bekjempelse henholdsvis forebygning av sykdommer, såsom

trombose, hjerneslag, hjerteinfarkt, betennelse og arteriosklerose. Videre har disse forbindelser en virkning på kreftceller idet de hemmer metastasen. Således kan de også anvendes som antitumormidler. Videre kan de akselerere sårheling. Da de også forhindrer knokkelnedbygning, kan de anvendes ved behandling av osteoporose.

Hemningen av fibrinogenbindingen på fibrinogenreseptoren, glykoprotein IIb/IIIa kan påvises som følger:

Glykoprotein IIb/IIIa utvinnes fra triton X-100-ekstrakter fra menneskers blodplater og renses ved lektin-affinitetskromatografi (Analytical Biochemistry 151, 1985, 169-177) og kromatografi på en Arg-Gly-Asp-Ser-affinitetssøyle (Science 231, 1986, 1559-62). Det derved oppnådde reseptorprotein bindes på mikrotiterplater. Den spesifikke binding av fibrinogen til den immobiliserte reseptor bestemmes ved hjelp av et ELISA-system ("enzyme-linked immunosorbent assay"). De etterfølgende IC_{50} -verdier tilsvarer de konsentrasjoner av forsøkssubstansen som kreves for å hemme bindingen av fibrinogen til den immobiliserte reseptor med 50%:

Produkt fra eksempel 1 3 4 5 6 7 8 9

IC₅₀ (μm) 0,01 0,0017 0,14 0,001 0,027 0,033 0,008 0,08

Produkt fra eksempel 10 13 14 15 16 18 21 22

IC₅₀ (μm) 0,017 0,001 0,018 0,053 0,002 0,0017 0,16 0,47

Produkt fra eksempel 24 27 30 37 39 40 41

IC₅₀ (μm) 0,026 0,008 0,015 0,0003 0,0008 0,05 0,0007

Produkt fra eksempel 42 43 44

IC₅₀ (μm) 0,007 0,0016 0,01

Disse forbindelser har liten toksisitet, da LD_{50} for produktene ifølge eksempel 3 og 14 ligger på 250 og eksempel 5 på 500 mg/kg i.v. på mus.

Som innledningsvis nevnt er legemidler som inneholder en forbindelse med formel I, et solvat eller et salt derav, likeledes gjenstand for den foreliggende oppfinnelse. Slike legemidler kan fremstilles ved at man bringer en eller flere av de nevnte forbindelser og om ønsket, ett eller flere andre terapeutisk verdifulle stoffer i en galenisk administreringsform. Legemidlene kan gis enteralt, f.eks. i form av tabletter, lakktabletter, drageer, hard- og mykgelatinkapsler, løsninger, emulsjoner eller suspensjoner, eller rektalt, f.eks. i form av suppositorier; eller som spray. Administreringen kan imidlertid også skje parenteralt, f.eks. i form av injeksjonsløsninger eller som infusjon.

For fremstilling av tabletter, lakktabletter, drageer og hardgelatinkapsler kan virkestoffet blandes med farmasøytiske inerte, uorganiske eller organiske eksipienter. Som slike eksipienter kan man for tabletter, drageer og hardgelatinkapsler f.eks. anvende laktose, maisstivelse eller derivater derav, talkum, stearinsyre eller dens salter. Egnede for mykgelatinkapsler som eksipienter er f.eks. vegetabiliske oljer, voks, fett, halvfast eller flytende polyoler; avhengig av virkestoffets beskaffenhet er imidlertid overhode ingen eksipienter nødvendige ved mykgelatinkapsler. For fremstilling av løsninger og sirups er egnede eksipienter f.eks. vann, polyoler, sakkarose, invertsukker og glukose; egnede for injeksjonsløsninger er f.eks. vann, alkoholer, polyoler, glycerol og vegetabiliske oljer, og egnede for suppositorier er f.eks. naturlige eller herdede oljer, voks, fett og halvt flytende eller flytende polyoler. De farmasøytiske preparater kan i tillegg også inneholde konserveringsmidler, løsningsformidlere, stabiliseringsmidler, fuktmidler, emulgeringsmidler, søtningsmidler, fargemidler, aromatiseringsmidler, salter for endring av det osmotiske trykk, buffere, overtrekksmidler eller antioksydanter.

For bekjempelsen henholdsvis forebygningen av de ovenfor nevnte sykdommer kan doseringen av virkestoffet variere innenfor vide grenser og må naturligvis i hvert enkelt

tilfelle tilpasses til individuelle omstendigheter. Generelt skulle ved oral administrering en dose på ca. 0,1 til 20 mg/kg, fortrinnsvis på ca. 0,5 til 4 mg/kg pr. dag være passende for voksne, hvorunder imidlertid den nettopp angitte ovenfor grense også kan overskrides når det skulle vise seg påkrevet.

Eksempel 1

En løsning av 2,43 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)glycyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester i 15 ml diklormetan/trifluoreddiksyre 1:1 får stå 5 timer ved romtemperatur. Etter fordampning av løsningsmiddelet og kromatografi [silylert kieselgel (LiChroprep RP-18), metanol/vann-gradient] får man 0,46 g av trifluoracetatet av [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)glycyl]4-piperidinyl]oksy]eddiksyre, smp. 233-236°C. MS (FAB): 363 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

a) Til en løsning av 50 g 4-hydroksypiperidin i 500 ml diklormetan setter man i rekkefølge ved 0°C 69,1 ml trietylamin og 70,2 ml klormaursyrebenzylester. Den dannede suspensjon røres natten over ved romtemperatur og filtreres deretter. Resten som dannes etter inndampning av filtratet av sopp i eddikester, vaskes med vann og 1N saltsyre, tørkes og inndampes. Man får 73,6 g N-benzylloksykarbonyl-4-hydroksypiperidin, $R_f = 0,56$ (eddikester/metanol 9:1), MS (EI): 235 (M⁺).

b) Til en løsning av 30,1 g N-benzylloksykarbonyl-4-hydroksypiperidin i 300 ml toluen setter man 28 ml bromeddiksyre-t-butylester og 1,4 g tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat i 10 ml vann. Deretter tildrypper man en løsning av 125 g natriumhydroksy i 125 ml vann. Etter røring natten over skilles de organiske ekstrakter fra, tørkes og inndampes. Etter tørking får man 34,1 g N-benzylloksykarbonyl-4-[(t-butoksykarbonyl)-metoksy]piperidin, $R_f = 0,76$ (eddikester). MS (EI): 293 (M-C₄H₈)⁺.

c) Til en løsning av 30 g av dette produktet fra b) i 50 ml etanol setter man til 1,5 g Pd/C (10%). Reaksjonsblandingen hydrogeneres ved romtemperatur. Deretter frafiltrerer man

katalysatoren, vasker med etanol og inndamper filtratet. Man får 17,4 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester, $R_f = 0,14$ (eddikester/metanol 1:1). MS (EI): 215 (M^+).

d) Ved kobling av 5,8 g (aktivert med 5,4 g CDMT) Z-glycin med 6,0 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester og 6,3 ml N-metylmorfolin i diklormetan, får man 10 g benzyl-[[[4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidinyl]karbonyl]metyl]karbamat. MS (EI): 406 (M^+).

e) Ved hydrogenolyse av en løsning av 10 g av produktet fra d) i 200 ml etanol i nærvær av 0,7 g Pd/C (10%) og 1,4 ml eddiksyre, isolerer man etter kromatografi på kieselgel med eddikester/metanol 1:1 4,1 g 1-[(1-glycyl-4-piperidinyl)oksy]-eddiksyre-t-butylester, MS (EI): 273 ($M+H$)⁺. IR: 1746 cm^{-1} .

f) Til en blanding av 4,1 g av produktet fra e) og 0,03 g tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat i 210 ml diklormetan/-mettet natriumhydrogenkarbonatløsning 4:3, setter man ved romtemperatur 2,95 g p-amidinobenzylkloridhydroklorid (fremstilt fra p-amidinobenzosyre ved omsetning med tionylklorid i THF i nærvær av DMF). Etter røring natten over fortynnes med diklormetan og vann, pH innstilles på 9-10 ved tilsetning av 1N natronlut, de organiske ekstrakter skilles fra, tørkes og inndampes. Etter tørking får man 2,43 g av det ønskede utgangsmaterialet, MS (FAB): 419 ($M+H$)⁺.

Eksempel 2

A) En løsning av 1,5 g [[1-[N-(p-cyanbenzoyl)glycyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyremetyler i 215 ml pyridin/trietylamin 40:3 mettes med hydrogensulfid og får stå 24 timer ved romtemperatur. Etter fjerning av løsningsmiddelet opptas resten i eddikester og vaskes med mettet natriumkloridløsning. De organiske ekstraktene tørkes og inndampes. Etter kromatografi av resten på kieselgel med eddikester etterfulgt av eddikester/metanol isolerer man 1,34 g [[1-[N-[p-tio-karbamoyl]benzoyl]glycyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyremetyler, MS (FAB): 394 ($M+H$)⁺.

B) Omsetningen av 1,25 g av fortrinnet med 7,5 ml metyljodid i 150 ml aceton ved koketemperatur oppnås etter filtrering og

fjerning av løsningsmiddelet, 1,65 g [[1-[N-[p-[1-(metyltio)-formimidoyl]benzoyl]glycyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyremetylerhydrojodid, MS (FAB): 408 (M+H)⁺.

C) Ved ammonolyse av 1,5 g av produktet fra B) i nærvær av 0,32 g ammoniumacetat i 100 ml metanol ved koketemperatur, får man 0,76 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)glycyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyremetylerhydrojodid. Smp. 103-105°C. MS (FAB): 377 (M+H)⁺.

Utgangsnitrilet kan man fremstille som følger:

a) Ved forestring av trifluoracetatet av 4-piperidinyl-oksyeddiksyre (fremstilt ved behandling av produktet fra eksempel 1 c) med trifluoreddiksyre i diklormetan) i metanol i nærvær av tionylklorid, får man 4-piperidinyl-oksyeddiksyremetylerhydroklorid, MS (EI): 173 (M)⁺.

b) Kobling av 1,35 g av produktet fra a) med 1,18 g N-(p-cyanbenzoyl)glycin (fremstilt ved omsetning av glycin med p-cyanbenzoylklorid i mettet natriumhydrogenkarbonatløsning) i nærvær av HBTU og N-metylmorfolin i DMF, får man etter kromatografi på kieselgel (eddikester/metanol 9:1 til 1:1) 1,66 g av det ønskede utgangsnitril, MS (EI): 359 (M)⁺.

Eksempel 3

Fra 13 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester får man ved behandling med trifluoreddiksyre i diklormetan (som beskrevet i eksempel 1) etter omkrystallisering fra metanol/dietyler 8,9 g av trifluoracetatet av [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre. Smp. 120°C (spaltning). MS (EI): 377 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +24,7^\circ$ (c = 0,7, vann).

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

a) Kobling av 18 g Z-L-alanin med 17,4 g 4-piperidinyl-oksyeddiksyre-t-butylester og etterfølgende hydrogenolyse av det erholdte produkt, som i eksempel 1d) og e), gir 15,8 g av acetatet av 1-[(1-L-alanyl-4-piperidinyl)oksy]eddiksyre-t-butylester. Smp. 93-96°C. $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ (c = 1,0, metanol).

b) Koblingen av 4,7 g av produktet av a) med 3,4 g p-amidinobenzoylklorid-hydroklorid, som i eksempel 1f), gir 4,2

g av det ønskede utgangsmaterialet. MS (EI): 433 (M+H)⁺.

Eksempel 4

Fra 0,3 g [[1-[N-[p-[N-(t-butoksykarbonyl)amidino-benzoyl]-D-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester får man analogt med eksempel 1, 0,1 g [[1-[N-(p-amidino-benzoyl)-D-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre som trifluoracetat. Smp. 115°C (spaltning). $[\alpha]_D^{20} = -27,5^\circ$ (c = 0,8, vann). MS (FAB): 377 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

- Ved omsetning av 3 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester med 2,43 g Z-D-alanin, som beskrevet i eksempel 1d), får man etter kromatografi på kieselgel med eddikester/heksan 1:1 3,1 g benzyl-[(R)-1-[[4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidinyl]karbonyl]etyl]karbamat. MS (EI): 420 (M)⁺.
- Ved hydrogenolyse av 3,1 g av produktet fra a), som beskrevet i eksempel 1e), får man 2,5 g av acetatet av 1-[(1-D-alanyl-4-piperidinyl)oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (EI): 215 (M-C₃H₅NO).
- Ved omsetning av 1 g av fortrinnet med 0,66 g p-amidino-benzoylchloridhydroklorid i DMF i nærvær av trietylamin og etterfølgende behandling med di-t-butyl-dikarbonat, får man etter kromatografi på kieselgel med diklormetan/metanol 20:1 0,3 g av det ønskede utgangsmaterialet. MS (FAB): 533 (M+H)⁺.

Eksempel 5

Ved hydrogenolyse av 1,6 g [[1-[N-[(5-amidino-2-pyridyl)karbonyl]-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester i iseddik mettet med hydrogenklorid, får man etter kromatografi på silylert kieselgel RP-18 og omkrystallisering fra THF/eddikester 0,15 g [[1-[N-[(5-amidino-2-pyridyl)karbonyl]-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre. Smp. over 200°C (spaltning). MS (FAB): 378 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

- Ved omsetning av 2,4 g av acetatet av 1-[(1-L-alanyl-4-piperidinyl)oksy]eddiksyre-t-butylester (eksempel 3a)) med

1,0 g 5-cyan-2-pikolinsyre ifølge eksempel 1d), får man 2,43 g [[1-[N-[(5-cyan-2-pyridyl)karbonyl]-L-alanyl]-4-piperidinyl]-oksy]eddiksyre-t-butylester, MS (FAB): 417 (M+H)⁺.

b) Den etterfølgende behandling av 2,4 g av fortrinnet som beskrevet i eksempel 2A)B)C) i 2 g av det ønskede utgangsmaterialet. Smp. 142-145°C. MS (FAB): 434 (M+H).

Eksempel 6

Fra 1 g av acetatet av [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-valyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester, får man analogt med eksempel 1 etter omkrystallisering fra eddikester 0,8 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-valyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre som trifluoracetat. Smp. 210-211°C. MS (FAB): 405 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = -32,6^\circ$ (c = 0,8, vann).

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

a) Ved kobling av 2,5 g Z-L-valin med 2 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester, som beskrevet i eksempel 2b), får man 4 g [[1-[N-[(benzyloksy)karbonyl]-L-valyl]-4-piperidinyl]-oksy]eddiksyre-t-butylester, MS (EI): 499 (M+H)⁺.

b) Analogt med eksempel 1e), men uten tilsetning av eddiksyre, får man fra 1,9 g av produktet fra eksempel 6a) 1,4 g 1-[(1-L-valyl-4-piperidinyl)oksy]eddiksyre-t-butylester, MS (EI): 315 (M+H)⁺.

c) Analogt med eksempel 1f) får man fra 3,3 g av produktet fra eksempel 6b) og 2,5 g p-amidinobenzoylchlorid-hydroklorid etter kromatografi (kieselgel; diklormetan/metanol/eddiksyre 95:4:1) og krystallisering fra dietyleter, 1,1 g av det ønskede utgangsmaterialet. Smp. 179-182°C. MS (FAB): 461 (M+H)⁺.

Eksempel 7

Ut fra 1,5 g av acetatet av [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-leucyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester, får man analogt med eksempel 1 etter krystallisering fra eddikester/dietyleter, 1,1 g [[1-[N-p-amidinobenzoyl)-L-leucyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre som trifluoracetat. Smp. 216-218°C. MS (FAB): 419 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +22,5^\circ$ (c = 0,8, vann).

Utgangsacetatet kan man fremstille som følger:

- a) Ved kobling av 2,6 g Z-L-leucin med 2 g 4-piperidinyl-oksyeddkysyre-t-butylester som beskrevet i eksempel 1d), får man 4,1 g [[1-[N-[(benzyloksy)karbonyl]-L-leucyl]-4-piperidinyl]oksy]eddikysyre-t-butylester. MS (FAB): 463 (M+H)⁺.
- b) Analogt med eksempel 6b) og 1f) får man ut fra 4,1 g av produktet fra eksempel 7a) etter kromatografi (kieselgel; diklormetan/metanol/eddikysyre 95:4:1) og krystallisering fra dietyleter, 1,5 g av det ønskede acetat. Smp. 120-129°C (spaltning). MS (FAB): 475 (M+H)⁺.

Eksempel 8

Ut fra 1,4 g av acetatet av [[1-[(p-amidino-N-metylbenzamido)acetyl]-4-piperidinyl]oksy]eddikysyre-t-butylester, får man analogt med eksempel 1 etter krystallisering fra dietyleter, 0,9 g [[1-[(p-amidino-N-metylbenzamido)acetyl]-4-piperidinyl]oksy]eddikysyre som trifluoracetat. Smp. 134-135°C. MS (FAB): 377 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

- a) Ved kobling av 2,0 g Z-sarkosin-N-hydroksysukcinimidester med 1,3 g 4-piperidinyloksyeddkysyre-t-butylester i nærvær av trietylamen i THF, får man 2,1 g benzyl-[4-[[[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidino]karbamoyl]metylkarbamat. MS (FAB): 421 (M+H)⁺.
- b) Analogt med eksempel 6b) og 1f) får man ut fra 4 g av produktet fra eksempel 8a) etter kromatografi (kieselgel; diklormetan/metanol/eddikysyre 93:5:2) og krystallisering fra dietyleter 1,5 g av det ønskede acetat. Smp. 188-189°C. MS (FAB): 432 (M+H)⁺.

Eksempel 9

Ut fra 5,4 g [[1-[N²-(p-amidinobenzoyl)-N⁵-(t-butoksykarbonyl)-L-ornityl]-4-piperidinyl]oksy]eddikysyre-t-butylester, får man analogt med eksempel 1 4,9 g [[1-[N²-(p-amidino-benzoyl)-L-ornityl]-4-piperidinyl]oksy]eddikysyre som trifluoracetat. MS (FAB): 420 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +4,5^\circ$ (c =

0,8, MeOH).

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

- a) Ved omsetning av 6 g 4-piperidinyloksyeddisyre-t-butylester med 10,2 g N²-Z-N⁵-Boc-L-ornitin, som beskrevet i eksempel 1d, får man etter kromatografi på kieselgel med eddikester/heksan 1:1, 11 g [[1-[N²-(benzyloksykarbonyl)-N⁵-(t-butoksykarbonyl)-L-ornityl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (FAB): 564 (M+H)⁺.
- b) Ved hydrogenolyse av 11 g av produktet fra a) som beskrevet i eksempel 1e), får man 9 g av acetatet av [[1-[N⁵-(butoksykarbonyl)-L-ornityl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (FAB): 430 (M+H)⁺.
- c) Ved omsetning av 9 g av produktet fra b) med 4,4 g p-amidinobenzoylchlorid-hydroklorid som beskrevet i eksempel 1f), får man 5,7 g av det ønskede utgangsmaterialet. MS (FAB): 576 (M+H)⁺.

Eksempel 10

Ut fra 0,54 g [[1-[N²-(p-N-(t-butoksykarbonyl)amidinobenzoyl)-N⁶-(t-butoksykarbonyl)-L-lysyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester får man analogt med eksempel 1, 0,35 g [[1-[N²-(p-amidinobenzoyl)-L-lysyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre som trifluoracetat. MS (FAB): 434 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +12,4^\circ$ (c = 0,8, vann).

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

- a) Ved omsetning av 2 g 4-piperidinyloksyeddisyre-t-butylester med 2,8 g N²-Z-N⁶-Boc-L-lysin som beskrevet i eksempel 1d), får man etter kromatografi på kieselgel med eddikester/heksan 1:1, 2,6 g [[1-[N²-(benzyloksykarbonyl)-N⁶-(t-butoksykarbonyl)-L-lysyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (FAB): 578 (M+H)⁺.
- b) Ved hydrogenolyse av 2,6 g av det erholdte produkt som beskrevet i eksempel 1e), får man 2 g av acetatet av [[1-[N⁶-(t-butoksykarbonyl)-L-lysyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (FAB): 444 (M+H)⁺.
- c) Ved omsetning av 2 g av produktet fra fortrinnet med 1 g p-amidinobenzoylchlorid-hydroklorid som beskrevet i eksempel

4c), får man etter kromatografi (kieselgel; diklormetan/metanol 20:1), 1,95 g av det ønskede utgangsmaterialet. MS (FAB): 690 (M+H)⁺.

Eksempel 11

Ut fra 0,4 g av acetatet av [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-fenylglycyl]-4-piperidinyloksy]eddiksyre-t-butylester får man analogt med eksempel 1, 0,25 g [[1-[N-p-amidinobenzoyl)-L-fenylglycyl]-4-piperidinyloksy]eddiksyre som trifluoracetat. Smp. over 250°C (eddikester/dietyleter 1:1). MS (FAB): 439 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$ (c = 0,6, MeOH).

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

a) Ved omsetning av 1,85 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester med 3,5 g Z-L-fenylglycin-N-hydroksysukcinimid-ester som beskrevet i eksempel 8a), får man etter kromatografi på kieselgel med petroleter/dietyleter 1:1, 3,8 g [[1-(N-benzylloksykarbonyl-L-fenylglycyl)-4-piperidinyloksy]eddiksyre-t-butylester. MS (FAB): 483 (M+H)⁺.

b) Ved hydrogenolyse av 4,7 g av det erholdte produkt som beskrevet i eksempel 6b), får man 3,2 g [[1-(L-fenylglycyl)-4-piperidinyloksy]eddiksyre-t-butylester. MS (FAB): 349 (M+H)⁺.

c) Ved omsetning av 3,2 g av fortrinnet med 2,2 g p-amidinobenzoylklorid-hydroklorid som beskrevet i eksempel 1f), får man etter kromatografi (kieselgel; diklormetan/metanol/eddiksyre 95:5:2), 0,4 g av det ønskede acetat. Smp. 207-220°C (eddikester, spaltning). MS (FAB): 495 (M+H)⁺.

Eksempel 12

Fra 0,5 g av acetatet av [[1-[1-(p-amidinobenzoyl)-2-metyl-L-propyl]-4-piperidinyloksy]eddiksyre-t-butylester, får man analogt med eksempel 1, 0,14 g [[1-[1-(p-amidinobenzoyl)-2-metyl-L-propyl]-4-piperidinyloksy]eddiksyre som trifluoracetat. Smp. 219-220°C (acetonitril). MS (FAB): 417 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +17,1^\circ$ (c = 0,9, MeOH).

Utgangsacetatet kan man fremstille som følger:

a) Ved omsetning av 2-metyl-L-prolin-hydrobromid med p-cyan-

benzoylchlorid analogt med eksempel 2b), får man 1-(p-cyanbenzoyl)-2-metyl-L-prolin. MS (EI): 213 (M-COOH)⁺.

b) Ved omsetning av 1,67 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester med 0,8 g av syrekloridet av 1-(p-cyanbenzoyl)-2-metyl-L-prolin (fremstilt ved behandling av produktet fra fortrinnet med tionylchlorid), får man 0,89 g [[1-[1-(p-cyanbenzoyl)-2-metyl-L-prolyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. Smp. 180-182°C (eddikester).

c) Ved påfølgende behandling av 0,89 g av produktet fra b), som beskrevet i eksempel 2A)B)C), får man etter kromatografi (silylert kieselgel RP-18; vann/metanol 9:1), 0,59 g av det ønskede acetat. Smp. 191-192°C (eddikester, spaltning). MS (FAB): 473 (M+H)⁺.

Eksempel 13

Ut fra 2,5 av acetatet av [[1-[N-p-amidinobenzoyl]-3-fenyl-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester får man analogt med eksempel 1, 1,9 g [[1-[N-p-amidinobenzoyl]-3-fenyl-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre som trifluoracetat. Smp. 234-235°C (eddikester). $[\alpha]_D^{20} = +17,9^\circ$ (c = 1,0, MeOH). MS (EI): 453 (M+H)⁺.

Utgangsetacetatet kan man fremstille som følger:

a) Ved omsetning av 2,15 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester med 3,0 g Z-L-fenylalanin som beskrevet i eksempel 2b), får man 4,8 g [[1-(N-benzyloksykarbonyl-3-fenyl-L-alanyl)-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (FAB): 497 (M+H)⁺.

b) Ved hydrogenolyse av 4,8 g av det erholdte produkt som beskrevet i eksempel 6b), og etterfølgende omsetning med 2,0 g p-amidinobenzoylchlorid-hydroklorid som beskrevet i eksempel 1f), får man etter kromatografi (kieselgel; diklormetan/-metanol/eddiksyre 22:2:1), 2,5 g av det ønskede acetat. Smp. 176-178°C (dietyleter). MS (FAB): 509 (M+H)⁺.

Eksempel 14

Ut fra 2,5 av acetatet av [[1-[N-p-amidinobenzoyl]-3-(p-t-butoksyfenyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-

butylester får man analogt med eksempel 1 etter kromatografi (silylert kieselgel RP-18, vann/metanolgradient), 1,0 g [[1-[N-p-amidinobenzoyl]-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre som trifluoracetat. Smp. 125-130°C (eddikester, spaltning). MS (FAB): 469 (M+H)⁺.

Utgangacetatet kan man fremstille som følger:

- a) Ved omsetning av 2,15 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester med 3,71 g N-Z-(OtBu)-L-tyrosin som beskrevet i eksempel 2b), får man etter kromatografi (kieselgel; dietyleter/petroleter 1:1), 4,8 g [[1-[N-(benzyloksykarbonyl)-3-[p-(t-butoksyfenyl)]-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. Smp. 96°C (dietyleter), MS (EI): 417 (M-C₇H₇-C₄H₈)⁺, $[\alpha]_D^{20} = +5,4^\circ$ (c = 0,8, CH₃OH).
- b) Ved hydrogenolyse av 4,8 g av fortrinnet som i eksempel 6b) og etterfølgende omsetning med 1,5 g p-amidinobenzoyl-klorid-hydroklorid som i eksempel 1f), får man etter kromatografi (kieselgel; diklormetan/metanol/eddiksyre 22:2:1), 2,6 g av det ønskede acetat. Smp. 170-172°C (dietyleter). MS (FAB): 581 (M+H)⁺.

Eksempel 15

Som biprodukt ved den i eksempel 14 beskrevne kromatografi, isolerer man 0,09 g av trifluoracetatet av [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyremetyl-ester. Smp. 189-190°C (eddikester). MS (FAB): 483 (M+H)⁺.

Eksempel 16

Ved omsetning av 0,58 g av trifluoracetatet av [[1-[N-p-amidinobenzoyl)-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre (eksempel 14) med kloramin T, etterfulgt av natriumjodid i vann/DMF 8:1, får man etter kromatografi (silylert kieselgel RP-18, vann/acetonitrilgradient), 0,04 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-3-(4-hydroksy-3-jodfenyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre. Smp. 230°C (vann, spaltning). MS (FAB): 595 (M+H)⁺.

Eksempel 17

Ut fra den i eksempel 16 beskrevne reaksjon isolerer man i tillegg 0,09 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-3-(4-hydroksy-3,5-dijodfenyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre. Smp. 220-221°C (vann, spaltning). MS (FAB): 720 (M+H)⁺.

Eksempel 18

Ut fra 1,3 g [[1-[3-t-butoksy-N-[p-[N-(t-butoksykarbonyl)amidino]benzoyl]-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]-eddiksyre-t-butylester, får man ved behandling med hydrogenklorid i iseddik etter kromatografi (silylert kieselgel RP-18, metanol/vanngradient) 0,45 g av hydrokloridet av [[1-[3-acetoksy-N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]-eddiksyre. $[\alpha]_D^{20} = +0,9^\circ$ (c = 1,0, MeOH). MS (FAB): 435 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

- a) Ved kobling av 7,5 g Z-L-Ser(tBu)-OH med 7,0 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester og etterfølgende hydrogenolyse av det erholdte produkt som beskrevet i eksempel 1d)e), får man 10,6 g av acetatet av [[1-(3-t-butoksy-L-alanyl)-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. Smp. 76-78°C. MS (FAB): 359 (M+H)⁺.
- b) Ved omsetning av 9,9 g av fortrinnet med 5,2 g p-amidinobenzoylchlorid-hydroklorid i DMF i nærvær av trietylamin og etterfølgende behandling med Di-t-butyl-dikarbonat, får man etter kromatografi på kieselgel med diklormetan/metanol 20:1, etterfulgt av eddikester/heksan 3:1, 4,3 g [[1-[3-t-butoksy-N-[p-[N-(t-butoksykarbonyl)amidino]benzoyl]-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. Smp. 162-165°C. MS (FAB): 605 (M+H)⁺.

Eksempel 19

Ut fra 1,0 g [[1-[3-t-butoksy-N-[p-[N-(t-butoksykarbonyl)amidino]benzoyl]-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]-eddiksyre-t-butylester (eksempel 18), får man analogt med eksempel 1 etter kromatografi (silylert kieselgel RP-18, vann) 0,58 g av trifluoracetatet av [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-

seryl]-4-piperidinyloksy]eddiksyre. $[\alpha]_D^{20} = +17,6^\circ$ (c = 1,0, vann). MS (FAB): 393 (M+H)⁺.

Eksempel 20

Ut fra 5 g L-N-(p-amidinobenzoyl)-3-[[4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidinyloksy]-β-alanin-t-butylester, får man analogt med eksempel 1 etter krystallisering med eddikester/-THF 2,0 g av trifluoracetatet av L-N-(p-amidinobenzoyl)-3-[[4-(karboksymetoksy)piperidino]karbonyloksy]-β-alanin. Smp. 140-150°C. MS (FAB): 421 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

- a) Ved kobling av 11 g av monohydratet av Z-L-Asp(O-tBu)-OH med 7,0 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester som beskrevet i eksempel 2b), får man 16 g L-N-(benzyloksykarbonyl)-3-[[4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidino]karbonyloksy]-β-alanin-t-butylester. MS (FAB): 521 (M+H)⁺.
- b) Etter hydrogenolyse av 17 g av fortrinnet som beskrevet i eksempel 6b), isolerer man 11 g L-3-[[4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidino]karbonyloksy]-α-alanin-t-butylester. MS (FAB): 387 (M+H)⁺.
- c) Ved kobling av 11 g av fortrinnet med 6,9 g p-amidinobenzoylchlorid-hydroklorid utført som beskrevet i eksempel 1f), får man etter kromatografi (kieselgel, diklormetan/metanol 9:1) 10,2 g av det ønskede utgangsmaterialet. MS (FAB): 533 (M+H)⁺.

Eksempel 21

Ut fra 0,5 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-4-t-butoksy-L-glutamoyl]-4-piperidinyloksy]eddiksyre-t-butylester, får man analogt med eksempel 1 etter krystallisering med eddikester 0,25 g av trifluoracetatet av [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-α-glutamoyl]-4-piperidinyloksy]eddiksyre. Smp. 105-108°C. $[\alpha]_D^{20} = +6,9^\circ$ (c = 0,8, metanol). MS (FAB): 435 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

- a) Ved kobling av 11 g Z-L-Glu(Ot-Bu)-OH med 7,0 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester som beskrevet i eksempel 1d),

får man 15,4 g [[1-[N-(benzyloksykarbonyl)-4-t-butoksy-L-glutamoyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (FAB): 535 (M+H)⁺.

b) Etter hydrogenolyse av 15,4 g av fortrinnet som utført i eksempel 6b), får man 7,5 g av acetatet av [[1-(4-t-butoksy-L-glutamoyl)-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (FAB): 401 (M+H)⁺.

c) Ved kobling av 7,5 g av fortrinnet med 3,9 g p-amidinobenzoylchlorid-hydroklorid utført som i eksempel 1f), får man 6,9 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-4-t-butoksy-L-glutamoyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (FAB): 547 (M+H)⁺.

Eksempel 22

Ut fra 2 g [[(R/S)-1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]-3-piperidinyl]metoksy]eddiksyre-t-butylester, får man analogt med eksempel 1 0,6 g av trifluoracetatet av [[(R/S)-1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]-3-piperidinyl]metoksy]eddiksyre. Smp. 87-90°C (eddikester). MS (FAB): 391 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

a) Ut fra rac-3-(hydroksymetyl)piperidin, får man analogt med eksempel 1a) rac-N-benzyloksykarbonyl-3-(hydroksymetyl)-piperidin. MS (EI): 249 (M)⁺.

b) Ut fra produktet fra a) får man analogt med eksempel 1b) benzyl-rac-3-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]metyl]-1-piperidin-karboksylat. MS (EI): 307 (M-C₄H₈)⁺.

c) Produktet fra b) hydrogeneres analogt med eksempel 1c) til rac-(3-piperidinylmetoksy)eddiksyre-t-butylester. MS (EI): 172 (M-C₄H₈)⁺.

d) Ved kobling av produktet fra c) med Z-L-alanin som i eksempel 1d), får man benzyl-[(S)-1-[[[(R/S)-3-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidinol]karbonyl]etyl]karbammat. MS (EI): 434 (M)⁺.

e) Ved hydrogenering av produktet fra d) som i eksempel 1e), får man acetatet av [[(R/S)-1-L-alanyl-3-piperidinyl]metoksy]eddiksyre-t-butylester. MS (EI): 285 (M-CH₃)⁺.

f) Ved kobling av produktet fra e) med p-amidinobenzoyl-

kloridhydroklorid som i eksempel lf), får man etter kromatografi (silylert kieselgel RP-18) det ønskede utgangsmaterialet. MS (FAB): 447 (M+H)⁺.

Eksempel 23

Ut fra 2,7 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]-4-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester, får man analogt med eksempel l 0,7 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]-4-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre. Smp. over 280°C (vann/metanol). MS (FAB): 521 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

- a) Ut fra 4-(3-trifluormetyl)fenyl)piperidin-4-ol får man analogt med eksempel la) benzyl-4-hydrokxy-4-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-1-piperidinkarboksylat. MS (EI): 379 (M)⁺.
- b) Ut fra produktet fra a) får man analogt med eksempel lb), benzyl-4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]-4-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-1-piperidinkarboksylat. MS (FAB): 494 (M+H)⁺.
- c) Ved hydrogenering av produktet fra b) som i eksempel le), får man acetatet av [[4-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (EI): 227 (M-C₆H₁₂O₃)⁺.
- d) Ved kobling av produktet fra c) med Z-L-alanin som i eksempel ld), får man benzyl-[(S)-1-[[4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]-4-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-1-piperidinyl]karbonyl]-etyl]karbamat. MS (FAB): 565 (M+H)⁺.
- e) Ved hydrogenering av produktet fra d) som i eksempel le), får man acetatet av 1-[[L-alanyl-4-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. MS (EI): 415 (M-CH₃)⁺.
- f) Ved kobling av produktet fra e) med p-amidinobenzoyl-kloridhydroklorid som i eksempel lf), får man det ønskede utgangsmaterialet. MS (EI): 577 (M+H)⁺.

Eksempel 24

En løsning av 150 mg t-butyl-[[1-[1-(p-amidinobenzoyl)-L-prolyl]-4-piperidinyl]oksy]acetat i 10 ml diklormetan og 10 ml

trifluoreddiksyre røres 2 timer ved romtemperatur og inndampes. Resten oppslemmes i eter og frafiltreres. Man får 141 mg [[1-[1-(p-amidinobenzoyl)-L-prolyl]-4-piperidinyl]-oksy]eddiksyretrifluoracetat. Smp. 234-236°C.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

a) 4,97 g 4-cyanobenzosyreklorid, 3,45 g L-prolin og 0,73 g tetrametylammoniumsulfat røres i 300 ml diklormetan og 150 ml 5%-ig natriumhydrogenkarbonatløsning i 48 timer. Den vandige fasen surgjøres med 3N svovelsyre og ekstraheres med eddik-ester. Eddikesterfasen vaskes med mettet natriumklorid-løsning, tørkes og inndampes. Kromatografi av resten på kieselgel (RP-18) med vann gir 3,70 g l-(p-cyanobenzoyl)-L-prolin. Smp. 80-85°C.

b) Kobling av 250 mg l-(p-cyanobenzoyl)-L-prolin med 215 mg 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester gir etter kromatografi på kieselgel med eddikester/metanol (98:2) 300 mg t-butyl-[[1-[1-(p-cyanobenzoyl)-L-prolyl]-4-piperidinyl]oksy]acetat. MS: 442 (M+H)⁺.

c) Behandling av 1 g av fortrinnet som i eksempel 2A)B)C), fører via t-butyl-[[1-[1-[p-(tiokarbamoyl)benzoyl]-L-prolyl]-4-piperidinyl]oksy]acetat, smp. 108-110°C, og

t-butyl-[[1-[1-[p-[1-metyltio]formimidoyl]benzoyl]-L-prolyl]-4-piperidinyl]oksy]acetat, smp. 132-133°C, til 72 mg av det ønskede acetat, smp. 100°C (spaltning).

Eksempel 25

Analogt i eksempel 24 får man fra 150 mg t-butyl-[[1-[(4R)-1-(p-amidinobenzoyl)-4-benzyloksy-L-prolyl]-4-piperidinyl]-oksy]acetathydrojodid etter kromatografi på kieselgel (RP-18, vann/THF 95:5) 72 mg [[1-[(4R)-1-(p-amidinobenzoyl)-4-benzyloksy-L-prolyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre. Smp. 226-227°C.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

a) Til en løsning av 905 mg (4R)-hydroksy-L-prolinmetylester og 828 mg 4-cyanobenzoylklorid i 50 ml diklormetan settes 1,46 ml trietylamin. Etter røring vaskes løsningen med mettet natriumkloridløsning, tørkes og inndampes. Kromatografi av

resten på kieselgel (eddikester/heksan 5:1) gir 810 mg (4R)-1-(p-cyanobenzoyl)-4-hydroksy-L-prolinmetylester. Smp. 101-102°C.

b) Til en løsning av 730 mg av fortrinnet og 600 µl benzyltrikloracetimidat i 5 ml cykloheksan og 5 ml diklormetan dryppes 40 µl trifluormetansulfonsyre. Den dannede felling filtreres fra, og filtratet vaskes med 5%-ig natriumhydrogenkarbonatløsning, tørkes og inndampes. Kromatografi av resten på kieselgel (eddikester) gir 940 mg (4R)-4-benzyloksy-1-(p-cyanobenzoyl)-L-prolinmetylester. MS: 305 (M-59).

c) 880 mg av fortrinnet og 1,2 ml 2N litiumhydroksyd løsning røres i 10 ml metanol. Etter fjerning av metanolen surgjøres den vandige resten med 2,4 ml 1N saltsyre og ekstraheres med eddikester. Tørring av den organiske fase og inndampning gir 470 mg (4R)-4-benzyloksy-1-(p-cyanobenzoyl)-L-prolin. Smp. 58-60°C.

d) 450 mg av produktet fra c) kobles i nærvær av HBTU med 280 mg 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester. Resten oppløses i eddikester, og eddikesterfasen vaskes med 5%-ig natriumhydrogenkarbonatløsning, 1N kaliumhydrogensulfatløsning og mettet natriumkloridløsning, tørkes og inndampes. Etter kromatografi av resten på kieselgel (diklormetan/metanol 98:2), får man 500 mg t-butyl-[[1-[(4R)-4-benzyloksy-1-(p-cyanobenzo-yl)-L-prolyl]-4-piperidinyl]oksy]acetat. MS: 548 (M+H)⁺.

e) Behandlingen av 400 mg av fortrinnet som i eksempel 2A)B)C), fører til 177 mg av det ønskede acetat. Hydrojodidets smp. 148-150°C.

Eksempel 26

En løsning av 1,60 g t-butyl-[[1-[(4R)-1-(p-amidinobenzoyl)-4-hydroksy-L-prolyl]-4-piperidinyl]oksy]acetat i 20 ml diklormetan og 20 ml trifluoreddiksyre røres 2 timer ved romtemperatur og inndampes. Resten oppløses i etanol og blandes med eter. Frafiltrering og tørring av fellingen gir 1,25 g [[1-[(4R)-1-(p-amidinobenzoyl)-4-hydroksy-L-prolyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyretrifluoracetat. Smp. 220°C

(spaltning).

Utgangsacetatet kan fremstilles som følger:

- a) Kopling av 14,78 g (4R)-1-(benzyloksykarbonyl)-4-hydroksy-L-prolin med 12,0 g 4-piperidinyloksyeddisyre-t-butylester gir etter kromatografi på kieselgel (eddikester/-metanol 95:5) 17,83 g t-butyl-[[1-[(4R)-1-(benzyloksykarbonyl)-4-hydroksy-L-prolyl]-4-piperidinyloksy]acetat. MS: 463 (M+H)⁺.
- b) Hydrogenering av 17,0 g av fortrinnet i etanol i nærvær av 2,0 g Pd/C (10%) gir etter frafiltrering av katalysatoren og inndampning, 11,06 g t-butyl-[[1-[(4R)-4-hydroksy-L-prolyl]-4-piperidinyloksy]acetat. MS: 329 (M+H)⁺.
- c) Omsetningen av 2,0 g av fortrinnet med 1,34 g p-amidino-benzoylchlorid ifølge eksempel 1f), gir 1,95 g av det ønskede acetat.

Eksempel 27

En løsning av 700 mg t-butyl-[[1-[[1-(p-amidinobenzoyl)-2-piperidinyloksy]karbonyl]-4-piperidinyloksy]acetat i 20 ml diklormetan og 20 ml trifluoreddisyre røres 3 timer ved romtemperatur og inndampes. Resten oppløses i etanol og blandes med eter. Frafiltrering og tørking av fellingen og kromatografi på kieselgel (RP-18, vann/THF 9:1), gir 111 mg [[1-[[1-(p-amidinobenzoyl)-2-piperidinyloksy]karbonyl]-4-piperidinyloksy]eddisyre. Smp. 233-234°C.

Utgangsacetatet fremstilles som følger:

- a) Koblingen av 5,26 g 1-(benzyloksykarbonyl)-2-piperidinkarbonylsyre med 4,30 g 4-piperidinyloksyeddisyre-t-butylester og kromatografi på kieselgel (eddikester/heksan 2:1), gir 7,33 g 2-[[4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidino]karbonyl]-1-piperidinkarbonylsyrebenzylester. MS: 461 (M+H)⁺.
- b) Hydrogenering av 4,6 g av fortrinnet i etanol i nærvær av 0,4 g Pd/C (10%) gir etter frafiltrering av katalysatoren og inndampning av løsningsmiddelet, 3,2 g t-butyl-[[1-(2-piperidinyloksy]karbonyl)-4-piperidinyloksy]acetat. MS: 327 (M+H)⁺.
- c) Omsetningen av 3,26 g av fortrinnet med 2,49 g p-amidino-

benzoylchlorid ifølge eksempel 1f), gir 1,56 g av det ønskede acetat. Smp. 93-95°C.

Eksempel 28

En løsning av 130 mg t-butyl-[[(1RS,2RS,3RS,4SR)-4-[[N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]amino]-2,3-diacetoksykloheksyl]-oksy]acetathydroklorid i 5 ml diklormetan og 5 ml trifluor-eddiksyre røres 2 timer ved romtemperatur og inndampes. Oppslemming av resten i eter og frafiltrering gir 126 mg [[(1RS,2RS,3RS,4SR)-4-[[N-(amidobenzoyl)-L-alanyl]amino]-2,3-diacetoksykloheksyl]oksy]eddiksyretrifluoracetat. MS: 507 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet fremstilles som følger:

a) En løsning av 4,64 g cis-4-amino-2-cykloheksen-1-ol, 10,2 g N-(benzyloksykarbonyloksy)sukcinimid og 5,7 ml trietylamin i DMF fortynnes etter røring med eter, vaskes med mettet natriumkloridløsning, tørkes og inndampes. Kromatografi av resten på kieselgel (eddikester/heksan 2:1) gir 5,62 g benzyl-(1RS,4SR)-4-hydroksy-2-cykloheksen-1-karbamat. MS: 156 (M-91)⁺.

b) Under faseoverføringsbetingelser (30 ml toluen, 30 ml 50%-ig natriumhydroksydløsning, 100 mg tetrabutylammoniumhydrogensulfat) omsettes 2,1 g av fortrinnet med 1,76 ml bromeddiksyre-t-butylester. Etter røring skylles den organiske fasen fra, vaskes med mettet natriumkloridløsning, tørkes og inndampes. Kromatografi av resten på kieselgel (heksan/eddikester 3:1) gir 1,91 g benzyl-(1RS,4SR)-4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]-2-cykloheksen-1-karbamat. MS: 333 (M-28)⁺.

c) En løsning av 722 mg av fortrinnet, 280 mg N-metylmorfolin-N-oksyd og 26 mg osmiumtetroksyd i 20 ml aceton og 10 ml vann røres, og acetonet fjernes under redusert trykk og den vandige fasen ekstraheres med eter. Vasking av den organiske fasen med mettet natriumkloridløsning, tørking og inndamping gir etter kromatografi på kieselgel (eddikester/heksan 2:1), 476 mg benzyl-(1RS,2SR,3SR,4SR)-4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]-2,3-dihydroksykloheksankarbamat. MS: 396 (M+H)⁺.

d) En løsning av 728 mg av fortrinnet i 10 ml etanol hydrogeneres i nærvær av 100 mg 10% Pd/C. Så frafiltreres katalysatoren, filtratet inndampes og resten kobles i 30 ml THF i nærvær av 697 mg HBTU og 200 μ l trietylamin med 410 mg N-benzyloksykarbonyl-L-alanin. Reaksjonsløsningen fortynnes med eter, vaskes med mettet natriumbikarbonatløsning og mettet natriumkloridløsning, tørkes og inndampes. Kromatografi på kieselgel (eddikester/metanol 95:5) gir 521 mg benzyl-[(S)-1-[[(1RS,2SR,3SR,4SR)-4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]-2,3-dihydroksykykloheksyl]karbamoyl]etyl]karbammat. MS: 467 (M+H)⁺.

e) Acetylering av 800 mg av fortrinnet i 10 ml acetanhydrid og 10 ml pyridin og inndampning av reaksjonsløsningen gir etter kromatografi på kieselgel (eddikester/heksan 2:1), 670 mg benzyl-[(S)-1-[[(1RS,2SR,3SR,4SR)-4-[(t-butoksykarbonyl)-metoksy]-2,3-acetoksykykloheksyl]karbamoyl]etyl]karbammat. MS: 551 (M+H)⁺.

f) Hydrogeneringen av 670 mg av fortrinnet i 10 ml etanol i nærvær av 100 mg 10% Pd/C, frafiltrering av katalysatoren og inndampning av løsningen, gir etter behandling (analogt eksempel 1f)) med 329 mg p-amidinobenzoylchlorid og kromatografi på kieselgel (RP-18, vann/metanol 9:1), 230 mg av det ønskede utgangsmaterialet. MS: 563 (M+H)⁺.

Eksempel 29

220 mg av produktet fra eksempel 28 og 300 mg kaliumkarbonat røres i 10 ml metanol ved romtemperatur, og metanolen avdampes deretter. Kromatografi på kieselgel (RP-18, vann/acetanitril 95:5) gir 110 mg [[(1RS,2RS,3RS,4SR)-4-[[N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]amino]-2,3-dihydroksykykloheksyl]-oksy]eddiksyre.

Eksempel 30

Behandling av 1,3 g rac-[p-[[1-(p-cyanbenzoyl)-2-pyrrolidinyl]karbonyl]fenoksy]eddiksyremetylester som beskrevet i eksempel 2A)B)C), gir etter kromatografi (silylert kieselgel RP-18, vann/metanolgradient) og omkrystallisering fra etanol, 0,45 g av acetatet av rac-[p-[[1-(p-amidino-

benzoyl)-2-pyrrolidinyl]karbonyl]fenoksy]eddiksyremetyler.
Smp. 210-211°C. MS (FAB): 410 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

a) Ved omsetning av Grignard-reagenset av 8,3 g p-benzyl-oksibrombenzen og 0,8 g magnesiumspon med 9,34 g Z-L-prolin-N-metoksymetylamid i THF, isolerer man etter kromatografi (kieselgel, dietyler/petroleter 1:1) 4,3 g rac-1-(benzyl-oksikarbonyl)-2-(p-benzyl-oksibenzoyl)pyrrolidin. MS (EI): 211 (C₁₄H₁₁O₂)⁺, 204 (C₁₂H₁₄NO₂)⁺.

b) Ved hydrogenering av 3,3 g av fortrinnet som i eksempel 6b), og etterfølgende omsetning med 1,32 g p-cyanbenzoylchlorid i DMF i nærvær av trietylamin, får man 2,8 g rac-1-(p-cyanbenzoyl)-2-(p-hydroksibenzoyl)pyrrolidin. Smp. 194-196°C (eddikester). MS (EI): 320 (M)⁺.

c) Omsetningen av 2,8 g av fortrinnet med 1,53 g bromeddiksyremetyler i DMF i nærvær av kaliumkarbonat gir etter kromatografi (kieselgel, diklormetan/metanol 99:1) 1,3 g av det ønskede utgangsmaterialet. MS (EI): 392 (M)⁺.

Eksempel 31

Ved oppvarming av 0,30 g av produktet fra eksempel 30 i vandig eddiksyre, får man etter kromatografi (silylert kieselgel RP-18, vann/acetoneitrilgradient) 0,11 g rac-[p-[1-(p-amidinobenzoyl)-2-pyrrolidinyl]karbonyl]fenoksy]eddiksyre. Smp. over 250°C. MS (FAB): 396 (M+H)⁺.

Eksempel 32

Ved behandling av 0,85 g [[4-[-(p-cyanbenzoyl)-DL-prolyl]-m-fenyl]dioksy]dieddiksyredimetyler som beskrevet i eksempel 2A)B)C), får man etter kromatografi (silylert kieselgel RP-18, vann/metanolgradient) og krystallisering fra dietyler 0,09 g av acetatet av [[4-[1-(p-amidinobenzoyl)-DL-prolyl]-m-fenyl]dioksy]dieddiksyredimetyler. Smp. 93-95°C. MS (FAB): 498 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

a) Ved omsetning av magnesiumsaltet av 4 g 3-hydroksyfenoksyeddiksyremetyler med 5,8 g Z-L-prolinal og foretring

av produktet med 3,8 g bromeddiksyremetylester som beskrevet i eksempel 30c), får man etter kromatografi (kieselgel, dietyleter/petroleter 4:1) 7,6 g [[4-[(RS)-[1-(benzyloksykarbonyl)-DL-pyrrolyl]hydroksymetyl]-m-fenylendioksi]dieddiksyredimetylester. MS (FAB): 488 (M+H)⁺.

b) Fra 5,3 g av fortrinnet får man ved oksydasjon med 7,5 ml Jones-reagens i dietyleter etter kromatografi (kieselgel, diklormetan/metanol 99:1) 2,2 g [[4-[1-(benzyloksykarbonyl)-DL-prolyl]-m-fenylendioksi]dieddiksyredimetylester. MS (EI): 485 (M)⁺.

c) Ved hydrogenering av 2,2 g av fortrinnet som i eksempel 6b) og etterfølgende omsetning med 1,0 g p-cyanbenzoylklorid i kloroform i nærvær av trietylamin, får man etter kromatografi (kieselgel, diklormetan/metanol 99:1) 0,85 g av det ønskede utgangsmaterialet. MS (EI): 480 (M)⁺.

Eksempel 33

Fra 0,09 g av produktet fra eksempel 32, får man ved hydrolyse med vandig natronlut i metanol ved 50°C etter nøytralisering med eddiksyre, kromatografi (silylert kieselgel RP-18, vann/acetonitrilgradient) og krystallisering fra etanol 0,09 g av mononatriumsaltet av [[4-[1-(p-amidinobenzoyl)-DL-prolyl]-m-fenylendioksi]dieddiksyre. Smp. 241-242°C. MS (FAB): 492 (M+Na)⁺, 470 (M+H)⁺.

Eksempel 34

Fra 0,47 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre (eksempel 14), får man ved forestring i etanol i nærvær av katalytiske mengder konsentrert svovelsyre etter kromatografi (LiChroprep RP-18, vann/etanolgradient) 0,3 g [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyreetylesterhemisulfat. Smp. 182-184°C (etanol). MS (ISO = ionspray): 497 (M+H)⁺.

Eksempel 35

Fra 0,48 g [[1-[N-[5-(1-t-butoksyformamido)pentanoyl]-3-(p-t-butoksyfenyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-

butylester, får man analogt med eksempel 1 etter krystallisering fra dietyleter 0,2 g av trifluoracetatsaltet av [[1-[N-(5-aminopentanoyl)-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre. Smp. 78-88°C (spaltning). $[\alpha]_D^{20} = +11,6^\circ$ (c = 0,7, metanol). MS (FAB): 422 (M+H)⁺.

Utgangsesteren kan fremstilles som følger:

Omsetningen av 0,7 g [[1-[3-(p-t-butoksyfenyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester (fremstilt ved hydrolyse av produktet fra eksempel 14a)) med 0,35 g N-Boc-5-amino-pentansyre i nærvær av HBTU og N-metylmorfolin (som i eksempel 2b), gir 0,55 g utgangsester, $[\alpha]_D^{20} = +1,2^\circ$ (c = 0,4, metanol). MS (FAB): 634 (M+H)⁺.

Eksempel 36

Fra 0,6 g [(S)-3-(p-amidinobenzamido)-3-[[4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidino]karbonyl]propyl]-t-butylkarbammat, får man analogt med eksempel 1 etter kromatografi (LiChroprep RP-18, vann/metanolgradient) og røring i THF 0,26 g av trifluoracetatsaltet av [[1-[(S)-2-(p-amidinobenzamido)-4-aminobutanoyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre. Smp. over 170°C (spaltning). $[\alpha]_D^{20} = +5,8^\circ$ (c = 0,5, vann). MS (EI): 406 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

a) Omsetningen av 1,0 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester med 2,0 g N²-Fmoc-N⁴-Boc-(S)-2,4-diaminosmørsyre i nærvær av HBTU og Hünig's base gir som beskrevet i eksempel 2b) etter kromatografi (kieselgel, EtOAc/heksan 1:1,5), 2,2 g 3-t-butyl-1-(fluoren-9-ylmetyl)-(S)-1-[[4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidino]karbonyl]trimetylendikarbamat. MS (FAB): 638 (M+H)⁺.

b) Omsetningen av 2,3 g av produktet fra a) med piperidin (20% i DMF), gir etter kromatografi (kieselgel, eddikester/-metanol 4:1) 0,65 g t-butyl-[(S)-3-amino-3-[[4-[(t-butoksykarbonyl)metoksy]piperidino]karbonyl]propyl]karbammat. MS (FAB): 416 (M+H)⁺.

c) Ved omsetning av 0,65 g av produktet fra b) med 0,38 g p-amidinobenzoylchloridhydroklorid (som i eksempel 1f), får man

0,6 g utgangskarbamat, MS (FAB): 562 (M+H)⁺.

Eksempel 37

Fra 0,25 g av acetatsaltet av [[1-[N-[(5-amidino-2-pyridyl)karbonyl]-3-(p-t-butoksyfenyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester, får man (som i eksempel 1) etter kromatografi (LiChroprep RP-18, vann/metanolgradient) og røring i eddikester 0,12 g [[1-[N-[(5-amidino-2-pyridyl)karbonyl]-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre, smp. 198-200°C (spaltning). MS (FAB): 470 (M+H)⁺.

Utgangsmaterialet kan man fremstille som følger:

- a) Omsetningen av 2,5 g [[1-[3-(p-t-butoksyfenyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester med 0,85 g 5-cyan-2-pikolinsyre (som i eksempel 1d), gir 1,55 g [[1-[3-(p-t-butoksyfenyl)-N-[[5-cyano-2-pyridyl]karbonyl]-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre-t-butylester. Smp. 122-123°C (dietyleter/petroleter 4:1). MS (FAB): 565 (M+H)⁺.
- b) Den på hverandre følgende behandling av 1,43 g av produktet fra fortrinnet som beskrevet i eksempel 2A)B)C), gir 0,98 g av det ønskede utgangsmaterialet. Smp. 183-186°C. MS (EI): 582 (M+H)⁺.

Eksempel 38

Omsetningen av 0,7 g (S)-1-[2-(5-cyanopyridin-2-ylkarbonylamino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyreetyleter som beskrevet i eksempel 2A)B)C), gir etter krystallisering fra vann 0,1 g av acetatsaltet av (S)-1-[2-(5-amidinopyridin-2-ylkarbonylamino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyreetyleter. Smp. 180-181°C (spaltning). MS (ISP): 512 (M+H)⁺.

Utgangsnitrilet kan man fremstille som følger:

- a) Omsetningen av 7 g N-Z-L-tyrosin-dihydrat med 4,5 g 4-piperidinyloksyeddiksyreetyleter (fremstilt ved behandling av den tilsvarende t-butylester, eksempel 1c)) med trifluoreddiksyre, etterfulgt av etanolisk saltsyre som i eksempel 1d), gir 6,5 g [[1-[N-(benzyloksykarbonyl)-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyreetyleter. Dette produkt behandles i DMF i

nærvær av kaliumkarbonat med metyljodid, hvorved man etter kromatografi (kieselgel, metylenklorid/metanol 99:1), får 4,2 g (S)-1-[2-benzyløksykarbonylamino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-piperidin-4-yloksyeddiksyreetyler, $[\alpha]_D^{20} = +1,9^\circ$ (c = 0,8, metanol). MS (ISP): 499 (M+H)⁺.

b) Fra 4 g av produktet fra a) får man analogt med eksempel le), 3,5 g (S)-1-[2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyreetyler, MS (EI): 365 (M+H)⁺.

c) Koblingen av 1,46 g av produktet fra b) med 0,74 g 5-cyan-2-pikolinsyre ifølge eksempel ld), gir etter kromatografi på kieselgel (metylenklorid/metanol 40:1) 0,72 g utgangsnitril, MS (SIP): 495,5 (M+H)⁺.

Eksempel 39

Ved forsåpning av (S)-1-[2-(5-amidinopyridin-2-ylkarbonylamino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyreetyler (eksempel 38) ved pH = 12, får man etter kromatografi (LiChroprep RP-18, vann/metanolgradient) og røring i etanol (S)-1-[2-(5-amidinopyridin-2-ylkarbonylamino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyre. Smp. over 250°C. MS (ISP): 484,4 (M+H)⁺.

Eksempel 40

Ved kobling av 1,2 g (S)-1-[2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyreetyler (eksempel 38b)) med 0,77 g 4-amidinobenzosyreklorid-hydroklorid i 3-pikolin (analogt eksempel lf)), får man etter kromatografi (LiChroprep RP-18, vann/etanolgradient) og røring med eddikester, 0,25 g av hydrokloridet av (S)-1-[2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyreetyler, smp. 105-107°C. MS (ISP): 511,3 (M+H)⁺.

Eksempel 41

Ved forsåpning av 0,35 g av hydrokloridet av (S)-1-[2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyreetyler (eksempel 40) ved pH = 12, får man etter kromatografi (LiChroprep RP-18, vann/metanolgradient) og

krystallisering fra etanol/vann, 0,05 g (S)-1-[2-(4-amidino-benzamido)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksy-eddiksyre, smp. 191-192°C. MS (ISP): 483,3 (M+H)⁺.

Eksempel 42

Fra 1,6 g [1-[N-(4-amidinobenzoyl)-L-tryptofanyl]piperidin-4-yloksy]eddiksyre-t-butylester, får man analogt med eksempel 1 etter kromatografi (LiChroprep RP-18, vann/metanol-gradient) og røring i THF og acetonitril, 0,7 g [1-[N-(4-amidinobenzoyl)-L-tryptofanyl]piperidin-4-yloksy]-eddiksyre, smp. 210°C (spaltnng). MS (ISP): 492,2 (M+H)⁺.

Utgangsesteren fremstilles som følger:

a) Omsetningen av 5,1 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester (eksempel 1c) med 8,0 g Z-Trp-OH i nærvær av HBTU og N-metylmorfolin gir som beskrevet i eksempel 2b) etter kromatografi (kieselgel, metylenklorid/metanol 20:1), 11,5 g [1-[N-benzyloksykarbonyl-L-tryptofanyl]piperidin-4-yloksy]eddiksyre-t-butylester, MS (ISP): 536,0 (M+H)⁺.

b) En løsning av 6,6 g av produktet fra a) i metanol oppvarmes i nærvær av 10% Pd/C og ammoniumformiat til koketemperatur. Etter filtrering og kromatografi (kieselgel, metylenklorid/metanol 9:1), får man 4,3 g (1-L-tryptofanyl-piperidin-4-yloksy)eddiksyre-t-butylester. MS (EI): 384 (M-NH₃)⁺.

c) Ved omsetning av 1,9 g av produktet fra b) med 1,15 g 4-amidinobenzosyreklorid-hydroklorid i pyridin som beskrevet i eksempel 1f), får man etter kromatografi (kieselgel, metylenklorid/metanol 7:1) 1,6 g utgangsester, MS (ISP): 548,3 (M+H)⁺.

Eksempel 43

En løsning av 3,2 g [1-[N-(4-amidinobenzoyl)-4'-heksyloksy-L-fenylalanyl]piperidin-4-yloksy]eddiksyre-t-butylester i maursyre får stå natten over ved romtemperatur. Etter inn-dampning, kromatografi (LiChroprep RP-18, vann/metanol-gradient) og røring med dietyleter, isolerer man 0,45 g [1-[N-(4-amidinobenzoyl)-4'-heksyloksy-L-fenylalanyl]piperidin-4-

yloksy]eddiksyre, smp. 160°C (spaltning). $[\alpha]_D^{20} = -3,2^\circ$ (c = 0,5, metanol). MS (ISP): 553,2 (M+H)⁺.

Utgangsesteren fremstilles som følger:

- a) Analogt med eksempel 38a) gir omsetningen av 5,6 g [[1-[N-(benzyloksykarbonyl)-L-tyrosyl]-4-piperidinyloksy]eddiksyre-t-butylester med 1-jodheksan ved 80°C etter kromatografi (kieselgel, heksan/eddikester 2,5:1), 3,9 g [1-(N-benzyloksykarbonyl-4'-heksyloksy-L-fenylalanyl)piperidin-4-yloksy]eddiksyre-t-butylester, MS (EI): 445 (M-Z-NH₂)⁺.
- b) Ved hydrogenering av 3,9 g av produktet fra a) i metanol (analogt eksempel 1c)), får man 2,85 g [1-(4'-heksyloksy-L-fenylalanyl)piperidin-4-yloksy]eddiksyre-t-butylester, MS (EI): 462 (M)⁺, 445 (M-NH₃)⁺.
- c) Ved omsetning av 0,5 g av produktet fra b) med 0,3 g 4-amidinobenzosyreklorid-hydroklorid i pyridin (analogt eksempel 1f)), får man etter kromatografi (kieselgel, metylenklorid/-metanol 5:1) 0,7 g utgangsester, MS (SIP): 609,4 (M+H)⁺.

Eksempel 44

En løsning av 0,65 g (R,S)-1-[2-(4-aminoiminometyl-N-metylbenzoylamino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksy]eddiksyre-t-butylester i maursyre får stå natten over ved romtemperatur. Etter inndampning og kromatografi (LiChroprep RP.18, vann/acetonegradient), isolerer man 0,13 g (R,S)-1-[2-(4-aminoiminometyl-N-metylbenzoylamino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksy]eddiksyre, smp. 181-182°C. MS (ISP): 497,1 (M+H)⁺.

Utgangsesteren fremstilles som følger:

- a) Ved kobling av 1,37 g Z-N-Me-Tyr(Me)-OH (J.A.C.S., 112, 1990, 7663) med 0,86 g 4-piperidinyloksyeddiksyre-t-butylester (eksempel 1c) som beskrevet i eksempel 2b), får man etter kromatografi (kieselgel, dietyleter/hexan 5:1), 1,6 g (R,S)-1-[2-(N-benzyloksykarbonyl-N-metyl-amino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksy]eddiksyre-t-butylester, MS (EI): 541,0 (M+H)⁺.
- b) Ved hydrogenering av 1,5 g av produktet fra a) i metanol

som beskrevet i eksempel 1c), får man 1,05 g av en olje som omsettes direkte med 0,58 g 4-amidinobenzosyreklorid-hydroklorid i pyridin som beskrevet i eksempel 1f). Etter kromatografi (kieselgel, metylenklorid/metanol 9:1), får man 0,7 g utgangsester, smp. 109-111°C. MS (ISP): 553,2 (M+H)⁺.

Eksempel 45

Ved forestring av 0,07 g (R,S)-1-[2-(4-aminoiminometyl-N-metylbenzoylamino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddisyre i etanol som beskrevet i eksempel 34, får man etter kromatografi (LiChroprep RP-18, vann/etanolgradient) og røring med dietyleter, 0,056 g (R,S)-1-[2-(4-aminoiminometyl-N-metylbenzoylamino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddisyreetyleter, smp. 126-128°C. MS (ISP): 525,5 (M+H)⁺.

Eksempel 46

Til 100 mg (S)-cis-1-[2-(4-amidinobenzoylamino)propionyl]-4-t-butoksykarbonylmetoksy-pyrrolidin-3-yloksyeddisyre-t-butylester i 5 ml metylenklorid setter man 5 ml trifluoreddisyre. Etter røring ved romtemperatur fordampes løsningsmiddelet, og resten kromatograferes på kieselgel RP-18 med vann/THF (0-50%). Man får 73 mg (S)-cis-1-[2-(4-amidinobenzoylamino)propionyl]-4-karboksymetoksy-pyrrolidin-3-yloksyeddisyre. MS: 437 (M+H)⁺.

Utgangsesteren fremstilles som følger:

a) Under faseoverføringsbetingelser røres 237 mg cis-N-benzyloksykarbonylpyrrolidin-3,4-diol, 1 ml bromeddisyre-t-butylester og 100 mg tetrabutylammoniumhydrogensulfat i 10 ml toluen med 10 ml 50%-ig natronlut. Den organiske fasen vaskes med vann og inndampes. Kromatografi av inndampningsresten på kieselgel med eddikester/heksan (1:3) gir 534 mg cis-3,4-Bis-t-butoksykarbonylmetoksy-pyrrolidin-1-karbonylsyrebenzylester. MS: 354 (M-111).

b) Fra fortrinnet hydrogeneres 320 mg i 10 ml EtOH i nærvær av 100 mg 10% Pd/C, katalysatoren frafiltreres etter 2 timer og resten røres i 10 ml THF med 224 mg N-benzyloksykarbonyl-L-

alanin-N-hydroksysukcinimidester i nærvær av 100 μ l trietylamin. Reaksjonsløsningen fortynnes med eter, den organiske fasen vaskes med 1M KHSO_4 -løsning, tørkes og inndampes. Kromatografi av resten med heksan/eddikester (1:1) på kieselgel gir 260 mg (S)-cis-1-(2-benzyloksykarbonylamino-propionyl)-4-t-butoksykarbonylmetoksy-pyrrolidin-3-yloksy-eddiksyre-t-butylester. MS: 537 (M+H)⁺.

c) Fra fortrinnet hydrogeneres 250 mg i 10 ml EtOH i nærvær av 100 mg 10% Pd/C, katalysatoren frafiltreres etter 4 timer og resten røres i 10 ml pyridin med 102 mg p-amidinobenzoyl-kloridhydroklorid. Inndampning av løsningen og kromatografi av resten på kieselgel RP-18 med vann/THF (5-30%), gir 143 mg utgangsester, smp. 127°C (d).

Eksempel 47

En løsning av 150 mg (S)-8-[2-(4-aminoiminometylbenzoylamino)-3-(4-t-butoksyfenyl)propionyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-endo-3-yloksyeddiksyreetylerhydroklorid røres i 5 ml CH_2Cl_2 og 2,5 ml trifluoreddiksyre ved romtemperatur og inndampes. Resten gir med eter krystaller som frafiltreres og oppløses i 5 ml EtOH. Til løsningen setter man 40 mg NaOH oppløst i 1 ml vann og rører ved romtemperatur. Reaksjonsløsningen nøytraliseres med 1N saltsyre og inndampes. Kromatografi av resten med vann/THF på kieselgel RP-18 gir 75 mg (S)-8-[2-(4-aminoiminometylbenzoylamino)-3-(4-hydroksyfenyl)propionyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-endo-3-yloksyeddiksyre, MS: 495 (M+H)⁺.

Utgangsesteren fremstilles som følger:

a) Til en løsning av 1 g N-benzyloksykarbonyl-nortropin og 20 mg rodium(II)-acetat i 3 ml toluen settes ved 80°C 2 ml diazoeddiksyreetyler i 2 ml toluen. Etter 3,5 timer inndampes løsningen og resten kromatograferes med heksan/eddikester (20-50%) på kieselgel. Man får 555 mg endo-3-etoksykarbonylmetoksy-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksylysyrebenzylester. M: 348 (M+H)⁺.

b) En løsning av 500 mg av fortrinnet i 20 ml EtOH hydrogeneres i nærvær av 100 mg 10% Pd/C, katalysatoren fra-

filtreres etter 3 timer, og filtratet inndampes. Resten oppløses i 10 ml THF og settes til en løsning av 828 mg N-Z-L-Tyr(tBu)-OH, 140 μ l N-metylmorfolin og 569 mg HBTU i 10 ml THF, som røres 1 time ved 0°C. Etter røring inndampes reaksjonsløsningen, og resten kromatograferes med heksan/-eddikester (1:1) på kieselgel. Man får 650 mg (S)-8-[2-benzyloksykarbonylamino-3-(4-t-butoksyfenyl)propionyl]-8-axabicyklo[3.2.1]oktan-endo-3-yloksyeddiksyreetyler. MS: 567 (M+H)⁺.

c) Av fortrinnet hydrogeneres 600 mg i 20 ml EtOH i nærvær av 100 mg 10% Pd/C, katalysatoren filtreres fra etter 16 timer, og resten røres i 10 ml pyridin med 262 mg p-amidino-benzoylchlorid-hydroklorid ved romtemperatur. Inndampning av løsningen og kromatografi av resten på kieselgel RP-18 med vann/THF (0-50%) gir 198 mg av utgangsesteren, MS: 579 (M+H)⁺.

Eksempel 48

706 mg (E)- eller (Z)-(S)-[3-[2-[4-(t-butoksykarbonylimino-di-t-butoksykarbonylaminometyl)benzoylamino]propionyl-amino]propoksy]eddiksyrebutylester røres i 1,5 ml metylenklorid og 1,5 ml trifluoreddiksyre ved 20°C. Etter inndampning av løsningsmiddelet i vakuum, fordampning med toluen og krystallisering fra acetonitril, får man 407 mg (S)-[3-[2-[4-(aminoiminometyl)benzoylamino]propionylamino]propoksy]-eddiksyrebutylester-trifluoracetat (1:1), smp. 163-165°C. $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (c = 0,5 i metanol).

Utgangsmaterialet får man på følgende måte:

a) Akrylnitril, glykolsyrebutylester og kaliumkarbonat oppvarmes til 60°C. Etter opparbeiding med eddikester og vann destillerer man 2-cyanetoksyeddiksyrebutylesteren. Koepunkt 100-120°C, 0,3 mm Hg (kulerør).

b) Denne hydrogeneres i eddiksyre på Pd/C, og det derved erholdte amin kobles med N-benzyloksykarbonyl-L-alanin til (S)-[3-(2-benzyloksykarbonylamino)propionylamino]propoksy]-eddiksyrebutylester, smp. 54-55°C, $[\alpha]_D^{20} = -11,0^\circ$ (c = 0,5 i metanol).

c) Ved hydrogenering på Pd/C i eddiksyre får man derav [3-(2-aminopropionylamino)propoksy]eddiksyrebutylesteren, som man kobler med p-[E/Z]-tri(t-butoksykarbonyl)amidinobenzosyre til utgangsmaterialet. MS: 707 (27 M+H), $[\alpha]_D^{20} = +21,4^\circ$ (c = 0,5 i metanol).

Eksempel 49

416 mg (S)-[3-[2-[4-(aminoiminometyl)benzoylamino]propionylamino]propoksy]eddiksyrebutylester røres i 8,3 ml 25% saltsyre ved 20°C. Løsningen inndampes og resten fordampes med vann. Fra THF får man 211 mg (S)-[3-[2-[4-(aminoiminometyl)benzoylamino]propionylamino]propoksy]eddiksyrehydroklorid som hydrat (1:1), smp. 89-90°C, $[\alpha]_D^{20} = +23,4^\circ$ (c = 0,5 i metanol).

Eksempel 50

1 g 1-[N-[4-(t-butoksykarbonylimino-di-t-butoksykarbonylaminometyl)benzoyl]N-(2-metoksyetyl)-glycyl]piperidin-4-yloksyeddiksyre-t-butylester røres i 3,8 ml metylenklorid og 3,8 ml trifluoreddiksyre ved 20°C. Løsningsmiddelblandingen inndampes, resten fordampes med vann, oppløses i etylalkohol og innstilles med metanolisk ammoniakkløsning på pH 8, hvorefter 1-[N-[4-(aminoiminometyl)benzoyl]-N-(2-metoksyetyl)-glycyl]piperidin-4-yloksyeddiksyren utkrystalliserer som hydrat (2:1). Smp. >250°C. MS: 421 (100, M+H).

Utgangsesteren kan fremstilles på følgende måte:

- N-(2-metoksyetyl)glycin-t-butylester omsettes i eter og mettet, vandig natriumbikarbonatløsning med klormaursyrebenzylester til N-benzylloksykarbonyl-N-(2-metoksyetyl)glycin-t-butylester, MS: 324 (82, M+H).
- Denne spaltes i metylenklorid/trifluoreddiksyre til N-benzylloksykarbonyl-N-(2-metoksyetyl)glycin, MS: 267 (1, M).
- Kopling av sistnevnte med piperidin-4-yloksyeddiksyre-t-butylester fører til 1-[N-benzylloksykarbonyl-N-(2-metoksyetyl)glycyl]piperidin-4-yloksyeddiksyre-t-butylester, MS: 465 (100, M+H).
- Ved katalytisk hydrogenering på Pd/C i etanol får man

derav 1-[N-(2-metoksyetyl)glycyl]piperidin-4-yloksyeddiksyre-t-butylesteren, MS: 331 (100, M+H).

e) Denne kobles med 4-(t-butoksykarbonylimino-di-t-butoksykarbonylaminometyl)benzosyre til utgangsesteren, MS: 777 (70, M+H).

Eksempel A

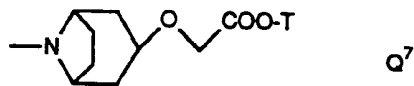
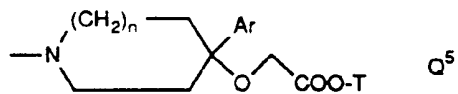
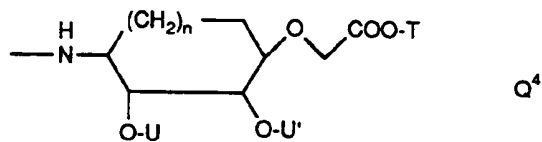
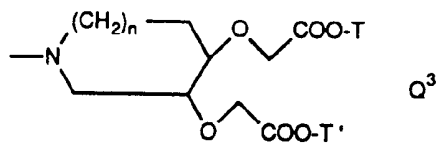
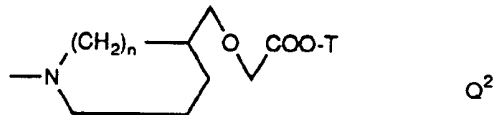
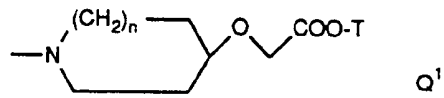
En forbindelse med formel I kan man på i og for seg kjent måte anvende som virkestoff for fremstilling av tabletter med følgende sammensetning:

	<u>pro tablett</u>
virkestoff	200 mg
mikrokrystallinsk cellulose	155 mg
maisstivelse	25 mg
talkum	25 mg
hydroksypropylmetylcellulose	<u>20 mg</u>
	425 mg

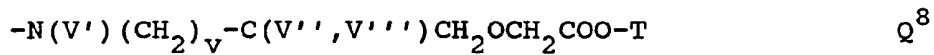
Eksempel B

En forbindelse med formel I kan man på i og for seg kjent måte anvende som virkestoff for fremstilling av kapsler med følgende sammensetning:

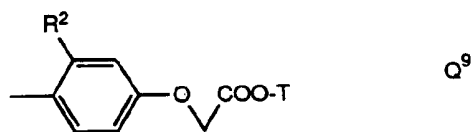
	<u>pro kapsel</u>
virkestoff	100,0 mg
maisstivelse	20,0 mg
melkesukker	95,0 mg
talkum	4,5 mg
magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	220,0 mg



eller



eller hvis R' og R'' sammen med N- og C-atomet de er bundet til danner en ring, også en gruppe med formelen



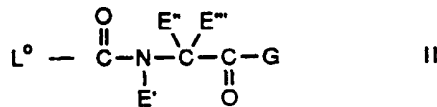
n er tallet 0 eller 1,
v er et heltall fra 0 til 3,

T og T' hydrogen eller under fysiologiske betingelser spaltbart lavere-alkyl eller fenyl-lavere-alkyl,
 V til V''' er hydrogen eller lavere alkyl,
 U og U' hydrogen eller C₁₋₆-alkanoyl,
 Ar CF₃-substitueret fenyl,
 R² en gruppe -OCH₂COO-T',
 samt hydrater eller solvater og fysiologisk anvendelige salter derav.

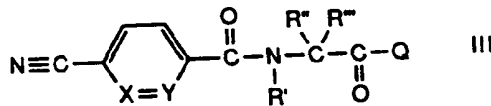
2. Forbindelse ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r
 [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]-
 eddiksyre,
 [[1-[N-[(5-amidino-2-pyridyl)karbonyl]-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre,
 [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-3-(4-hydroxy-3-jodfenyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre,
 [[1-[3-acetoksy-N-(p-amidinobenzoyl)-L-alanyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre,
 [p-[[1-(p-amidinobenzoyl)-2-pyrrolidinyl]karbonyl]-fenoksy]eddiksyre, eller
 [[1-[N-[(5-amidino-2-pyridyl)karbonyl]-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oksy]eddiksyre, og specielt
 [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]-oksy]eddiksyre.

3. Forbindelse ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r:
 (S)-1-[2-(5-amidinopyridin-2-ylkarbonylamino)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyre,
 (S)-1-[2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyre-eter,
 (S)-1-[2-(4-amidinobenzamido)-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yloksyeddiksyre, eller
 [1-[N-(4-amidinobenzoyl)-4'-heksyloksy-L-fenylalanyl]-piperidin-4-yloksy]eddiksyre.

4. Forbindelser,
karakterisert ved formelen

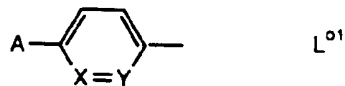


eller



hvor

L^0 er en gruppe med formelen



eller



hvor A er en amidinogruppe,

R^{01} er en aminogruppe,

E' , E'' , E''' og G har den samme betydning som R' , R'' , R''' ,

henholdsvis Q i formel I, hvorunder, minst en av E' , E'' , E''' og G inneholder en karboksylsyreestergruppe og/eller etergruppe og/eller beskyttet aminogruppe, og/eller L^0 inneholder en beskyttet amino-, amidino- eller guanidinogruppe.

5. Farmasøytiske preparater, spesielt for behandling eller profylakse av sykdommer, som forårsakes ved binding av adhesive proteiner til blodplater, samt celle-celle-adhesjon som forårsakes av blodplateaggregering, karakterisert ved at det inneholder en forbindelse ifølge ett av kravene 1-3 som virkestoff.