



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201326**

⑲ NL

- ⑤4 **N-gesubstitueerde amidoaminozuren.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07C 103/50.
- ⑦1 Aanvrager: USV Pharmaceutical Corporation te Tuckahoe, New York, Ver.St.v.Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8201326.
- ②2 Ingediend 30 maart 1982.
- ③2 Voorrang vanaf 30 maart 1981.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 248172 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 18 oktober 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

N-gesubstitueerde amidoaminozuren

- Deze uitvinding heeft betrekking op nieuwe chemische verbindingen die een waardevolle farmaceutische activiteit bezitten. De uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op verbindingen die een hypertensieve activiteit bezitten en het angiotensine omzettend enzym remmen, met de
- 5 structuur volgens formule 1, waarin R en R₉ onafhankelijk hydroxy, lager alkoxy, lager alkenoxy, di-(lager alkyl)-amino-lager-alkoxy, hydroxy-lager-alkoxy, acylamino-lager-alkoxy, acyloxy-lager-alkoxy, aryloxy, aryl-oxy-lager-alkoxy, amino, lager-alkylamino, di-lager-alkylamino, hydroxy-amino of aryl-lager-alkylamino zijn; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇ en R₈ onaf-
- 10 hankelijk waterstof, alkyl, alkenyl of alkynyl zijn met ten hoogste 20 koolstofatomen, aryl of aryl-lager-alkyl met 7-12 koolstofatomen, een heterocyclische kern of een heterocyclische-lager-alkylkern met 6-12 koolstofatomen, cycloalkyl of cycloalkylalkyl met ten hoogste 20 koolstofatomen in de cycloalkylgroep;
- 15 R₂ en R₃ tezamen met het koolstof- en stikstofatoom, waaraan zij resp. zijn gebonden en
- R₃ en R₄ met het stikstof- en koolstofatoom waaraan zij resp. zijn gebonden, een heterocyclische N-kern vormen, die 3-5 koolstofatomen of 2-4 koolstofatomen en een zwavelatoom bevat;
- 20 R₆ cycloalkyl, polycycloalkyl, gedeeltelijk verzadigde cycloalkyl en polycycloalkyl, cycloalkyl-lager-alkyl, aryl, aryl-lager-alkyl, aryl-lager-alkenyl, aryl-lager-alkynyl is;
- en zouten ervan met zuren of basen, in het bijzonder zouten van farmaceutisch aanvaardbare zuren en basen.
- 25 De alkylgroepen afzonderlijk of wanneer aanwezig als substituent zijn bij voorkeur lager alkyl met 1-6 koolstofatomen en kunnen recht of vertakt zijn. Deze groepen omvatten methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, butyl, iso-butyl, amyl, hexyl, en dergelijke.
- De alkenyl- en alkynylgroepen afzonderlijk of wanneer aanwezig als
- 30 substituent bevatten bij voorkeur 2-6 koolstofatomen en kunnen recht of vertakt zijn. Deze groepen omvatten vinyl, propenyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, en dergelijke.

De alkyl-, alkenyl- en alkynylgroepen kunnen substituenten dragen,

zoals hydroxy, lager-alkoxy, thio, lager-alkylmercapto, amino, lager-alkylamino, di-(lager-alkyl)-amino, halogeen en nitro.

De aryl-lager-alkyl- en heterocyclische-lager-alkylgroepen omvatten benzyl, fenethyl, naftylmethyl, indolylethyl, indanylmethyl, indanyl-
5 ethyl, en dergelijke.

De cycloalkylgroepen kunnen mono- of polycyclisch zijn en 2-20 koolstofatomen bevatten. Deze groepen omvatten: cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bornyl, norbornyl, indanyl, en dergelijke. Deze groepen kunnen gedeeltelijk onverzadigd zijn en substituenten dragen,
10 zoals halogeen, hydroxy, lager alkyl, lager alkoxy, amino-lager-alkyl-amino, di-(lager-alkyl)amino, thiol, lager-alkylmercapto, nitro en trifluormethyl.

De arylgroepen kunnen 6-10 koolstofatomen bevatten en omvatten dergelijke groepen als fenyl en α - of β -naftyl en gecondenseerd fenyl-cyclo-
15 alkyl, zoals indanyl.

De aryl- en aralkylgroepen kunnen één of meer substituenten dragen, zoals lager-alkyl, lager-alkenyl, lager-alkynyl, hydroxy, lager-alkoxy, amino, lager-alkylamino, di-(lager-alkyl)amino, thiol, lager-alkylmercapto, hydroxy-lager-alkyl, amino-lager-alkyl, thio-lager-alkyl, nitro, ha-
20 logeen, trifluormethyl, methyleendioxym ureido of guanidino.

De acylgroepen kunnen bij voorkeur lager-alkanoyl zijn met 1-6 koolstofatomen en benzoyl.

De halogeengroep van fluor, chloor, broom en jodium zijn.

Geschikte zuuradditieozouten kunnen worden gevormd uit anorganische
25 zuren zoals waterstofchloride, zwavelzuur en fosforzuur en organische zuren, zoals azijnzuur, melkzuur, citroenzuur, appelzuur, maleïnezuur, fumaarzuur, barnsteen-
zuur, benzoëzuur, hydroxybenzoëzuur, aminobenzoëzuur, nicotinezuur, tolueensulfonzuur, en dergelijke.

Geschikte basische zouten kunnen de zouten van alkali- en aard-
30 alkalimetalen omvatten, zoals van natrium, lithium, kalium, magnesium en calcium, alsmede van ijzer en zouten van ammonium en aminen en quaternaire ammoniumzouten.

De verbindingen van de uitvinding kunnen één of meer asymmetrische koolstofatomen bevatten en kunnen bestaan in racemische en optisch actie-
35 ve vormen. Al deze vormen worden door de uitvinding omvat.

De verbindingen van de uitvinding kunnen worden bereid door de amidvormende reactie van een verbinding met de formule 2 van het formule-

blad met een acylerend derivaat van een zuur met de formule 3 van het formuleblad, waarbij de gewenste verbinding wordt verkregen.

Als andere methode kan een dipeptide met de structuur volgens formule 4 van het formuleblad in reactie worden gebracht met een α -ketozuur of ester met de structuur volgens formule 5 van het formuleblad, waarbij het overeenkomstige imine wordt gevormd, welk imine wordt gereduceerd tot een verbinding volgens formule 1, waarin R_2 en R_3 elk H zijn.

Als verdere variant kunnen nieuwe verbindingen volgens de uitvinding worden bereid door een verbinding volgens formule 6 van het formuleblad in reactie te brengen met een α -halogeenvverbinding met formule 7 van het formuleblad door afsplitsing van waterstofhalogenide.

De voornoemde condensatiereactie ter vorming van iminen met aansluitende hydrogenering kan geschikt worden uitgevoerd in een enkele reactiezone door de maatregel het α -ketozuur of een derivaat daarvan te mengen met de reactieve verbinding volgens formule 4 onder hydrogeneringsomstandigheden. Voor praktische doeleinden kunnen de voornoemde reactanten worden gehydrogeneerd met een edele metaalkatalysator, zoals palladium, platina, rhodium, rutenium, en dergelijke waarbij de tweetrapsmethode onder zodanige omstandigheden plaatsvindt, dat het gewenste eindprodukt wordt gevormd.

Zoals bij elke organische reactie kunnen oplosmiddelen worden toegepast, zoals methanol, ethanol, propanol, aceton, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamide, diëthylaceetamide, en dergelijke. De reactie wordt normaal uitgevoerd bij of nabij kamertemperatuur, hoewel temperaturen van 0°C tot aan de refluxtemperatuur van het reactiemengsel kunnen worden toegepast.

In de voornoemde reactiereeksen zijn $R-R_9$ dezelfde als boven beschreven en is Hal halogeen.

Bij voorkeur zijn R en R_9 waterstof of lager alkyl, R_2 , R_5 , R_7 en R_8 waterstof, R_1 en R_4 lager alkyl, R_3 waterstof en R_6 cycloalkyl, aryl en aralkyl.

De amide-vormende omstandigheden als boven vermeld, betreffen de toepassing van bekende derivaten van de beschreven zuren, zoals de acylhalogeniden, anhydriden, gemengde anhydriden, lagere alkylesters, carbodiimiden, carbonyldiimidazolen, en dergelijke. De reacties worden uitgevoerd in organische oplosmiddelen, zoals acetonitril, tetrahydrofuran, dioxan,

azijnzuur, methyleenchloride, ethyleenchloride, en soortgelijke oplosmiddelen. De amide-vormende reactie zal bij kamertemperatuur of bij verhoogde temperatuur plaatsvinden. De toepassing van een verhoogde temperatuur is gunstig omdat daarmee iets kortere reactieperioden mogelijk zijn.

5 Temperaturen van 0°C tot aan de refluxtemperatuur van het reactiesysteem kunnen worden toegepast. Als een verdere geschikte maatregel kan de amide-vormende reactie worden uitgevoerd in aanwezigheid van een base, zoals een tertiair organisch amine, bij voorbeeld trimethylamine, pyridine, picolinen, en dergelijke in het bijzonder wanneer door de amide-vormende reactie
10 tie waterstofhalogenide wordt gevormd, bij voorbeeld acylhalogenide en aminoverbinding. In die reacties, waarbij waterstofhalogenide wordt gevormd, kan uiteraard elke van de gewoonlijk toegepaste waterstofhalogenide-acceptoren worden toegepast.

Bij de condensatie van een α -halogeenzuurderivaat volgens formule 8
15 le 8 kunnen soortgelijke reactieomstandigheden, oplosmiddelen en waterstofhalogenide-acceptoren worden toegepast als bij de amidevorming.

Verschillende substituenten aan de onderhavige nieuwe verbindingen, bij voorbeeld als gedefinieerd voor R₈, kunnen in de uitgangsverbindingen aanwezig zijn of na de vorming van de amideprodukten worden geaddeerd volgens bekende substitutiemethoden of omzettingsreacties. Aldus kan de nitro-
20 groep aan het eindprodukt worden geaddeerd door nitratie van de aromatische ring en de nitrogroep in andere groepen omgezet, zoals amino door reductie en halogeen door diazotering van de aminogroep en vervanging van de diazogroep. Andere reacties kunnen aan het gevormde amideprodukt worden
25 uitgevoerd. De aminogroepen kunnen worden gealkyleerd ter vorming van mono- en dialkylaminogroepen, mercapto- en hydroxygroepen kunnen worden gealkyleerd tot overeenkomstige ethers. Aldus kunnen substitutie- of modificatiereacties worden toegepast om diverse substituenten in het molecuul van het eindprodukt aan te brengen. Uiteraard dienen de reactieve
30 groepen, voorzover aanwezig, gedurende elk van de genoemde reacties te worden beschermd door geschikte blokkerende groepen, in het bijzonder gedurende de condensatiereacties ter vorming van de amidebindingen.

De zure en basische zouten van de onderhavige nieuwe verbindingen kunnen volgens standaardprocedures worden gevormd. Dikwijls worden zij
35 gedurende de bereiding van de onderhavige nieuwe amidoaminozuren in situ gevormd.

De onderhavige verbindingen bestaan uiteraard in stereoisomere vor-

men en de aldus verkregen produkten kunnen mengsels van isomeren zijn, die kunnen worden gesplitst. Naar keuze kan door selectie van specifieke isomeren als uitgangsverbindingen het voorkeursstereoisomeer worden gevormd. Derhalve zijn de voorkeursvormen, wanneer elk asymmetrisch centrum (chiraal-
5 centrum) in de S-configuratie is, bij voorkeur bereid volgens de stereospecifieke route in plaats van door te trachten de mengsels van isomeren te splitsen. De verbindingen, waarin de S-configuratie bij alle asymmetrische centra aanwezig is, zijn de meest actieve; die waarin de R-configuratie bestaat, zijn minder actief; en die waarin zowel R- als S-confi-
10 guraties bestaan hebben een tussenliggende activiteit.

De uitvinding wordt nu verder geïllustreerd door de volgende voorbeelden.

Voorbeeld I

A. Tert-butyl-N-(exo-norbornyl)glycinaat.

15 Exo-aminonorboraan (50 g, 0,451 mol) werd opgelost in ethanol (800 ml) waarna triëthylamine (55 g, 0,545 mol) werd toegevoegd. Aan deze oplossing werd druppelsgewijze tert-butylbroomacetaat (87 g, 0,446 mol) toegevoegd, dat werd opgelost in ethanol (50 ml). Het verkregen mengsel werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. De ethanol werd ver-
20 dampst en water aan het residu toegevoegd. Het produkt werd tweemaal in chloroform geëxtraheerd. Het gecombineerde chloroformextract werd tweemaal met water gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en verdampt, waarbij het produkt als een lichte gele olie werd verkregen (78 g, 78%).

B. Tert-butyl-N-carbobenzyloxy (L-alanyl)-N-(exo-norbornyl)glycinaat.

25 Tert-butyl-N-(exo-norbornyl)glycinaat (22,4 g, 0,1 mol) en N-carbobenzyloxy-L-alanine (22,3 g, 0,1 mol) werden opgelost in methyleenchloride (300 ml) en de oplossing werd in een ijsbad gekoeld. Aan deze oplossing werd dicyclohexylcarbodiimide (20,6 g, 0,1 mol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 15 minuten onder uitwendige koeling geroerd en
30 daarna gedurende anderhalf uur bij kamertemperatuur. Neergeslagen dicyclohexylureum werd afgefiltreerd en met ether gewassen. Het filtraat werd ingedampt en men verkreeg eerst een kleurloze olie, die na kristallisatie uit n-hexaan/ether een kleurloze vaste stof opleverde. (33,4 g, 77,7%; smeltpunt 93-95°; $[\alpha]_D^{CHCl_3} = +3,07^\circ$. Uit het filtraat werd een tweede op-
35 brengst verkregen in de vorm van een lichtgele olie, die langzaam uitkristalliseerde (8 g).

C. N-carbobenzyloxy (L-alanyl)-N-(exo-norbornyl)glycine.

Tert-butyl-N-carbobenzyloxy (L-alanyl)-N-(exo-norbornyl)glycinaat (20 g, 0,0465 mol) werd toegevoegd ter koeling van trifluorazijnzuur (125 ml). Het reactiemengsel werd gedurende 15 minuten onder uitwendige koeling (ijsbad) geroerd en daarna gedurende 2,5 uur bij kamertemperatuur.

- 5 Trifluorazijnzuur werd bij 30° onder vacuum gedestilleerd. Het residu werd opgelost in chloroform, tweemaal gewassen met water, gedroogd met magnesiumsulfaat, gefiltreerd en ingedampt tot het gewenste produkt (10,9 g, 60%) in de vorm van een lichtgeel schuim; smeltpunt 52°; $[\alpha]_D^{CHCl_3} = -1,62^\circ$.

Voorbeeld II

- 10 A. Tert-butyl-N-carbobenzyloxy (L-fenylalanyl)-N-(exo-nornornyl)-glycinaat.

Tert-butyl-N-(exo-norbornyl)glycinaat (18,8 g, 0,0836 mol) en N-carbobenzyloxy-L-fenylalanine (25 g, 0,0836 mol) werden opgelost in methyleenchloride (600 ml). Van de verkregen oplossing werd dicyclohexylcarbo-
15 diimide (19,0 g, 0,0922 mol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 4 uren geroerd. Het neergeslagen dicyclohexylureum werd afgefiltreerd en gewassen met een kleine hoeveelheid ether. Het filtraat werd geconcentreerd en ether aan het residu toegevoegd teneinde meer dicyclohexylureum neer te slaan. Het dicyclohexylureum werd afgefiltreerd
20 en het filtraat ingedampt, waarbij het produkt als een lichtgele olie werd verkregen (49,7 g).

B. N-carbobenzyloxy (L-fenylalanyl)-N-(exo-norbornyl)glycine.

- Aan tert-butyl-N-carbobenzyloxy-(L-fenylalanyl)-N-(exo-norbornyl)-glycinaat (9,5 g, 0,0188 mol) werd trifluorazijnzuur (75 ml) toegevoegd.
25 De verkregen oplossing werd gedurende 15 minuten onder uitwendige koeling (ijsbad) geroerd en daarna gedurende 1,5 uur bij kamertemperatuur. Trifluorazijnzuur werd bij 30° onder vacuum afgedampt. Het residu werd opgelost in chloroform en tweemaal gewassen met water. De organische laag werd gedroogd met magnesiumsulfaat, gefiltreerd en verdampt, waarbij een licht-
30 gele gom werd verkregen. Het produkt kristalliseerde uit n-hexaan/ether uit als een kleurloze vaste stof (6,0 g, 71%), smeltpunt 63,5°.

C. L-fenylalanyl-N-(exo-norbornyl)glycine.

- N-carbobenzyloxy-(L-fenylalanyl)-N-(exo-norbornyl)glycine (2,5 g, 5,56 mol) werd toegevoegd aan een verzadigde oplossing van HBr in ijsazijn-
35 zuur (20 ml), dat in een ijsbad was gekoeld. De verkregen oplossing werd gedurende 15 minuten onder uitwendige koeling opgeslagen en daarna gedurende 1 uur bij kamertemperatuur. Het merendeel van het azijnzuur werd afge-

dampst en ether werd aan het residu toegevoegd om het hydrobromide te geven in de vorm van een gele vaste stof, die werd afgefiltreerd en gewassen met ether. Het zout werd opnieuw opgelost in chloroform en met houtskool geroerd. De houtskool werd afgefiltreerd en het filtraat ingedampt.

- 5 Het produkt werd uit ether gekristalliseerd en leverde lichtgele kristallen (1,7 g, 75%).

Voorbeeld III

A. Tert-butyl-N-(cyclopentyl)glycinaat.

Cyclopentylamine (50,0 g, 587 mmol) werd opgelost in anhydrische
10 ether (500 ml) en triëthylamine (69,3 g, 685 mol) werd toegevoegd. De verkregen oplossing werd gekoeld in een ijsbad, waarna tert-butylbroomacetaat (95,4 g, 489 mmol) in ether (150 ml) langzaam gedurende bij benadering 3 uren werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd aangezuurd tot pH 1 met
15 waterig waterstofchloride en de lagen werden gescheiden. De waterlaag werd gewassen met ethylacetaat en daarna basisch gemaakt met waterig ammoniumhydroxyde tot pH 10. Het produkt werd verschillende malen geëxtraheerd in methyleenchloride, waarna het gecombineerde organische extract tweemaal werd gewassen met water, eenmaal met pekkel, gedroogd met magnesiumsulfaat,
20 gefiltreerd en ingedampt, waarbij het gewenste produkt als een lichtgele olie werd verkregen (56,9 g, 58,4%).

B. Tert-butyl-N-carbobenzyloxy-(L-alanyl)-N-(cyclopentyl)glycinaat.

Tert-butyl-N-(cyclopentyl)glycine (16,3 g, 81,8 mmol) werd opgelost in methyleenchloride (500 ml). Het reactiemengsel werd in een ijsbad ge-
25 koeld, waarna dicyclohexylcarbodiimide (16,9 g, 81,8 mmol) opgelost in een kleine hoeveelheid methyleenchloride werd toegevoegd.

N-carbobenzyloxy-L-alanine (18,3 g, 81,8 mmol) in methyleenchloride (50 ml) werd gedurende 30 minuten onder uitwendige koeling druppelsgewijze toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende de nacht bij kamertempera-
30 tuur geroerd. Neergeslagen dicyclohexylureum werd gefiltreerd en gewassen met een kleine hoeveelheid methyleenchloride. Het filtraat werd ingedampt en het residu werd opgelost in ether, waarna men dit liet staan, waarbij nog meer dicyclohexylureum werd neergeslagen dat werd afgefiltreerd. Het filtraat werd ingedampt en aan het residu werd n-hexaan toegevoegd.

- 35 Na aankrassen en koelen werden kleurloze kristallen van het gewenste produkt (30 g, 91%) gevormd; smeltpunt 73-74°, $[\alpha]_D^{21}(\text{EtOH}) = -23,044^\circ$.

C. N-carbobenzyloxy-(L-alanyl)-N-(cyclopentyl)glycine.

Tert-butyl-N-carbobenzyloxy (L-alanyl)-N-(cyclopentyl)-glycinaat

(19,9 g, 49,2 mmol) werd opgelost in anisool (50 g, 492 mmol), waarna tri-
fluorazijnzuur (111 g, 974 mmol) werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd
gedurende 3 uren bij kamertemperatuur geroerd. Trifluorazijnzuur werd bij
30° onder vacuum ingedampt. Het residu werd opgelost in ether en viermaal
5 met water gewassen. Het zure produkt werd verschillende malen geëxtraheerd
in waterig kaliumcarbonaat en de lagen werden gescheiden. De gecombineer-
de waterige extracten werden tweemaal gewassen met ether en daarna voor-
zichtig aangezuurd tot pH 1 door druppelsgewijze toevoeging van geconcen-
treerd waterstofchloride. Het neergeslagen produkt werd verschillende
10 malen in ether geëxtraheerd. De ether werd gewassen met water, gedroogd
met magnesiumsulfaat, gefiltreerd en ingedampt. Het residu werd opnieuw
opgelost in ether en gedurende 30 minuten met houtskool geroerd. Het houts-
kool werd afgefiltreerd en het filtraat ingedampt, waarbij het ruwe pro-
dukt werd verkregen (16,0 g). Het ruwe produkt werd door HPLC onder toe-
15 passing van azijnzuur/ethylacetaat/n-hexaan (2:49:49) als eluent geïso-
leerd. Het zuivere produkt werd als een kleurloze vaste stof verkregen
(9,9 g, 52,6%); smeltpunt 48-54°.

D. L-alanyl-N-(cyclopentyl)glycine.

N-carbobenzyloxy-(L-alanyl)-N-(cyclopentyl)glycine (8,7 g, 25,0 mmol)
20 werd opgelost in methanol (200 ml) en 10% Pd/c (1 g) toegevoegd. Het re-
sultierende mengsel werd gedurende de nacht gehydrogeneerd bij een begin-
druk van 3,5 bar. Het reactiemengsel werd gefiltreerd door Celite, de
filterkoek gewassen met methanol en het filtraat ingedampt tot een droog
produkt in de vorm van een witte vaste stof. Dit materiaal werd verdeeld
25 tussen water en ether. De waterlaag werd gevriesdroogd en leverde het ge-
wenste produkt in de vorm van een kleurloze vaste stof (2,7 g, 50,5%);
153-156°; $[\alpha]_D^{21}(\text{H}_2\text{O}) = +11,677^\circ$.

E. N-(1-carbethoxyethyl)-L-alanyl-N'-cyclopentylglycinemaleaar.

Een mengsel van 4,39 g (0,01 m) CBZ-L-alanyl-N-cyclopentylglycine-
30 benzy-lester, 3,5 g (0,03 m) ethylpyruvaat, 300 mg 10%'s palladium-op-houts-
kool in 50 ml ethanol werd gehydrogeneerd tot het waterstoverbruik ophield.

Het mengsel werd gefiltreerd, 1,16 g (0,01 m) maleinezuur toegevoegd
en het mengsel drooggedampt. De ruwe olie werd gewassen met ethylacetaat
en uit ethanol-ether uitgekristalliseerd.

35 Voorbeeld IV

A. Ethyl-N-carbobenzyloxy-L-isoleucyl-N-(exo-norbornyl)glycinaat

Ethyl-N-(exo-norbornyl)glycinaat (7,8 g, 90,5 mmol) en N-carbobenzyl-

oxy-L-isoleucine (10 g, 39,5 mmol) werden opgelost in methyleenchloride (250 ml). Aan de verkregen oplossing werd dicyclohexylcarbodiimide (8,3 g, 40,3 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2,5 uur bij kamertemperatuur geroerd. Neergeslagen dicyclohexylureum werd gefiltreerd en gewassen met ether. Het filtraat werd geconcentreerd en ether aan het residu toegevoegd, teneinde een tweede portie van dicyclohexylureum neer te slaan, dat werd gefiltreerd. Het filtraat werd ingedampt en leverde het gewenste produkt in de vorm van een lichtgele viskeuze olie (16,8 g, 96%).

Voorbeeld V

10 A. Ethyl-N-(5-indanyl)glycinaat

Aan een oplossing van 5-aminoindaan (15,0 g, 0,1128 mol) en triethylamine (11,92 g, 0,1184 mol) in 200 ml ethanol werd druppelsgewijze ethylbroomacetaat (18,83 g, 0,1128 mol) toegevoegd. Nadat de toevoeging was voltooid, werd het mengsel bij kamertemperatuur gedurende 24 uren geroerd en in vacuum geconcentreerd. Het residu werd opgelost in ether, gewassen met H_2O (4 x 300 ml), pekeld en gedroogd ($MgSO_4$). Concentratie van de vluchtige stoffen in vacuum leverde een kristallijn materiaal dat met petroleumether werd gerekristalliseerd; kookpunt $30-60^{\circ}C$, smeltpunt $49^{\circ}C$.

B. Ethyl-N-carbobenzoxo-L-alanyl-N-(5-indanyl)glycinaat

20 Aan een oplossing van ethyl-N-(5-indanyl)-glycinaat (10,6 g, 48,4 mmol) en N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (10,5 g, 50,8 mmol) in 200 ml CH_2Cl_2 bij $0^{\circ}C$ werd druppelsgewijze een oplossing van N-carbobenzoyloxy-L-alanine (11,3 g, 50,8 mmol) in 100 ml CH_2Cl_2 toegevoegd. Nadat de toevoeging was voltooid werd de oplossing gedurende 10 minuten geroerd, opgewarmd tot kamertemperatuur en gedurende de nacht geroerd. De oplossing werd gefiltreerd en in vacuum geconcentreerd. Het residu werd opgelost in ether, gefiltreerd, gewassen met verzadigd $NaHCO_3$, 10% 's waterige HCl (5 x), pekeld en gedroogd. ($MgSO_4$). Concentratie van de vluchtige stoffen in vacuum leverde het produkt.

30 C. N-Carbobenzoxo-L-alanyl-N-(5-indanyl)glycine

Aan een oplossing van ethyl-N-carbobenzoyloxy-L-alanyl-N-(5-indanyl)-glycinaat (14,0 g, 33,0 mmol) in 150 ml ethanol werd natriumhydroxyde (25 ml van een 2N waterige oplossing, 49,5 mmol) toegevoegd en het mengsel bij kamertemperatuur gedurende 20 uren geroerd. De vluchtige stoffen werden onder verlaagde druk verwijderd en het residu opgelost in ether en verzadigd natriumbicarbonaat. De organische laag werd afgescheiden en geëxtraheerd met verzadigd natriumbicarbonaat. De gecombineerde basische

extracten werden gekoeld in een ijsbad en aangezuurd met geconcentreerd HCl. De waterige oplossing werd grondig geëxtraheerd met CH_2Cl_2 . De gecom-bineerde organische extracten werden gedroogd (MgSO_4) en in vacuum ge-concentreerd.

5 D. L-Alanyl-N-(5-indanyl)glycine

Een oplossing van N-carbobenzyloxy-L-alanyl-N-(5-indanyl)-glycine (4,5 g) en 10% palladium-op-kool (1,0 g) in 250 ml ethanol werd bij 1,8 bar gedurende 2 uren gehydrogeneerd en gefiltreerd. Concentratie van de vluchtige stoffen in vacuum leverde een residu dat in H_2O werd opgelost 10 en gefiltreerd over Celite. Vriesdrogen van het filtraat leverde het kris-tallijne produkt (smeltpunt $119-120^\circ\text{C}$).

E. N-(1-carboxyethyl)-L-alanyl-N-(5-indanyl)glycine pyruvaat

Aan een oplossing van N-carbobenzyloxy-L-alanyl-N-(5-indanyl)-glycine (3,8 g, 9,59 mmol) en pyrodruivezuur, (4,2 g, 47,9 mmol) in 200 ml etha- 15 nol werd 10% palladium-op-kool (9,5 g) toegevoegd. Het mengsel werd bij 3,5 bar gedurende 4 uren gehydrogeneerd, gefiltreerd en in vacuum gecon-centreerd. Het residu werd opgelost in H_2O en ethylacetaat. De waterlaag werd tweemaal gewassen met ethylacetaat, eenmaal met ether en gevriesdroogd, waarbij het kristallijne produkt (smeltpunt 140°C , ontleding) werd verkre- 20 gen.

Voorbeeld VI

A. N'-(carbobenzyloxy)-alanyl-N-(p-tolyl)glycine t-butylester

p-Tolylglycine t-butylester (20 g, 0,095 mol) werd opgenomen in een driehalsrondbodemkolf (IL), uitgerust met een valtrechter, condensor 25 (droogbuis), thermometer en roerstaaf. De ester werd opgelost in 250 ml methyleenchloride en hieraan werd een oplossing van N,N-dicyclohexylcar-bodiimide (27 g, 0,1311 mol) in methyleenchloride (100 ml) toegevoegd. De temperatuur van het reactiemengsel werd op 0°C (ijsbad) gebracht. Carbobenzyloxy-L-alanine (33,5 g, 0,15 mol) in methyleenchloride werd 30 druppelsgewijze toegevoegd (1,5 uur). Bij voltooiing van de toevoeging liet men het reactiemengsel opwarmen tot kamertemperatuur en werd dit geduren-de de nacht geroerd. Het reactiemengsel werd opnieuw gekoeld tot 0°C om het DCC-ureum volledig neer te slaan, gefiltreerd, waarna het filtraat in een roterende verdamper werd geconcentreerd tot een ruwe gele dikke 35 vloeistof. Het ruwe produkt werd opgelost in diëthylether (anhydrisch, 400 ml) en drie x geëxtraheerd met 1N HCl en 3 x met natriumbicarbonaat (verzadigd). De etheroplossing werd gedroogd met magnesiumsulfaat (anhy-drish) en de ether werd verdampt waarbij een zeer dikke gele vloeistof

werd verkregen.

B. N'-(Carbobenzyloxy)-alanyl-N-(p-tolyl)glycine

Aan een oplossing van 9,5 g N'-(carbobenzyloxy)-alanyl-N-(p-tolyl)-glycine t-butylester in methyleenchloride (16 ml) werd druppelsgewijze
5 10 ml TFA bij 0°C toegevoegd. Na voltooiing van de TFA-toevoeging liet men de temperatuur van het reactiemengsel oplopen tot kamertemperatuur, waarna het mengsel gedurende 5¹/₄ uren werd geroerd. Aan het einde van de reactie werd methyleenchloride onder vacuum ingedampt en werd het residu opgelost in koolstoftetrachloride (100 ml). Deze oplossing werd 3 x ge-
10 wassen met gedestilleerd water (50 ml porties) en koolstoftetrachloride verdampt. Het verkregen residu werd opgelost in diëthylether (150 ml) en 3 x geëxtraheerd met natriumbicarbonaat (verzadigd). De gecombineerde natriumbicarbonaatlagen werden aangezuurd met 10%'s waterstofchloride tot een pH van 4-5 en geëxtraheerd met diëthylether. Ether werd onder
15 vacuum ingedampt tot het zuivere zuur. TLC (methanolethylacetaat 2:3) gaf één vlek. Het NMR-spectrum was in overeenstemming met de toegekende structuur.

C. Alanyl-N-(p-tolyl)glycine hydrobromide

N'-(carbobenzyloxy)-alanyl-N-(p-tolyl)-glycine (1,7 g, 0,0046 mol)
20 werd opgelost in azijnzuur (ijs, 5 ml) en de oplossing werd tot 0°C (ijsbad) gekoeld. Aan deze oplossing werd een verzadigde oplossing van waterstofbromide in azijnzuur (ijs, 4,6 ml) toegevoegd. Men liet het reactiemengsel opwarmen tot kamertemperatuur waarna er gedurende een extra half uur werd geroerd. Het reactiemengsel werd verdund met 150 ml ether, waar-
25 bij een halfvast hydrobromidezout werd verkregen. Het zout werd opgelost in gedestilleerd water (100 ml) en 3 x gewassen met 50 ml porties ether. Het wateroplosbare zout gaf een enkele vlek met TLC (methanol) en tevens het n-butanol-azijnzuur-water. Het vaste zout werd na verdamping van het water op een vriesdrooginrichting verkregen. Het hydrobromide was hygros-
30 copisch, smeltpunt 83-87°C.

D. N'-(1-carboethoxyethyl)-alanyl-N-(p-tolyl)glycine t-butylester

In een droge hydrogeneringsfles werd N'-(carbobenzyloxy)-alanyl-N-(p-tolyl)glycine t-butylester (25 g, 0,05990 mol) opgelost in ethanol (absoluut, 60 ml). Hieraan werden azijnzuur (ijs, 30 ml), ethylpyruvaat
35 (13 g, 0,1126 mol) en 10% palladium/houtskool (4,5 g) toegevoegd. Door hydrogenering gedurende de nacht van het mengsel werd 0,8 bar verbruikt. Het reactiemengsel werd opgewerkt door 5 g Celite toe te voegen en met

palladium/houtskool te filtreren. Ethanol en azijnzuur werden in vacuum verwijderd. Het ruwe produkt werd onderzocht door TLC (ethylacetaat) en bleek 2 diastereomeren van het vereiste produkt te bevatten. De diastereomeren kunnen worden gescheiden door HPLC (hexaan-ethylacetaat). Een mengsel van diastereomeren van de gescheiden isomeren werd gekenmerkt door NMR en massa-spectroscopie.

E. N'-(1-carboethoxyethyl)-alanyl-N-(p-tolyl)glycine en het calciumzout daarvan

Aan een oplossing van N'-(1-carboethoxyethyl)-alanyl-N-(p-tolyl)-glycine t-butylester (2,6 g, 0,0066 mol) in methyleenchloride (26 ml) werd druppelsgewijze trifluorazijnzuur (14,4 ml, 0,19 mol) bij 0°C (ijsbad) toegevoegd. Men liet de temperatuur tot kamertemperatuur oplopen, waarna het reactiemengsel gedurende 72 uur werd geroerd. Aan het einde van de reactie werden methyleenchloride en trifluorazijnzuur onder vacuum ingedampt. Het aldus verkregen ruwe produkt werd door chromatografie over IR-120 hars gezuiverd. De hars werd gewassen met water en aangezuurd met 6N HCl. De verbinding werd opgelost in 2 ml gedestilleerd water en ingebracht in een kolom. De kolom werd gewassen met water en geëluëerd met 5% ammoniak waarbij 0,65 g van de gewenste verbinding werd verkregen, 0,57 g van het vrije zuur werd opgelost in water (25 ml) en omgezet met calciumoxyde (47,6 mg, 0,0009 mol). Eventueel niet-omgezet calciumoxyde werd door filtratie verwijderd en de verkregen oplossing werd gevriesdroogd, waarbij 0,61 g van het calciumzout werd verkregen; smelpunt 165-170°C.

25 Voorbeeld VII

A. Ethyl-N-carbobenzyloxy-L-alanyl-N-benzylglycinaat

Aan een oplossing van ethyl-N-benzylglycinaat (47,5 g, 0,268 mol) en N-carbobenzyloxy-L-alanine (60,0 g, 0,268 mol) in 600 ml methyleenchloride bij 0°C werd druppelsgewijze een oplossing van N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (55,2 g, 0,268 mol) in 600 ml methyleenchloride gedurende een periode van 1 uur toegevoegd. Nadat de toevoeging was voltooid, werd de oplossing gedurende 10 minuten geroerd, opgewarmd tot kamertemperatuur en gedurende de nacht continu geroerd. De oplossing werd gefiltreerd, gewassen met verdund waterig HCl, H₂O, verzadigd NaHCO₃, pekkel, gedroogd (MgSO₄). Concentratie van de oplossing onder vacuum leverde het olieachtige produkt.

B. N-carbobenzyloxy-L-alanyl-N-benzylglycine

Aan ethyl-N-carbobenzyloxy-L-alanyl-N-benzylglycinaat (11,2 g, 28,1 mmol) in 60 ml ethanol werd natriumhydroxyde (2,2 g, 55,0 mmol) toegevoegd. Het mengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 18 uren geroerd.

- 5 De oplossing onder vacuum geconcentreerd en het achterblijvende residu opgelost in water. De waterige oplossing werd 2 x met ether gewassen, gekoeld in een ijsbad en aangezuurd met geconcentreerd HCl. De zure oplossing werd zorgvuldig met ether geëxtraheerd. De gecombineerde organische extracten werden gedroogd (MgSO_4) en onder vacuum geconcentreerd tot het 10 carbonzuur.

C. L-alanyl-N-benzylglycine

- Een oplossing van N-carbobenzyloxy-L-alanyl-N-benzylglycine (6,0 g) en 10% palladium-op-kool (2,0 g) in 200 ml ethanol werd gedurende 4 uren bij 3,5 bar gehydrogeneerd en gefiltreerd. Concentratie van de vluchtige 15 stoffen onder vacuum leverde een residu dat in H_2O werd opgelost en afgefiltreerd. De waterige oplossing werd aangezuurd met 25%'s waterige HBr tot een pH van 1 was verkregen. De oplossing werd gevriesdroogd. Het kristallijne produkt werd gerekristalliseerd uit ether-acetonitril (smeltpunt $84-85^\circ\text{C}$).

- 20 D. N-(1-carboxyethyl)-L-alanyl-N-benzylglycinepyruvaat

Aan een oplossing van N-carbobenzyloxy-L-alanyl-N-benzylglycine (5,8 g, 15,6 mmol) en pyrodruivezuur (3,5 g, 39,1 mmol) in 200 ml absolute ethanol werd 10% palladium-op-kool (0,5 g) toegevoegd. Het mengsel werd bij 3,5 bar gedurende 4 uren gehydrogeneerd. De oplossing werd gefiltreerd 25 en in vacuum bij kamertemperatuur geconcentreerd. Het residu werd opgelost in H_2O en ethylacetaat. De waterlaag werd 2 x gewassen met ethylacetaat en éénmaal met ether, en gevriesdroogd tot een kristallijn produkt, smeltpunt $105-108^\circ\text{C}$.

Voorbeeld VIII

- 30 A. Ethyl-N-(2-indanyl)glycinaat

β -Aminoindaanhydrochloride (50 g, 0,295 mol) werd opgelost in acetonitril (1 liter) en triëthylamine (65 g, 0,644 mol) toegevoegd. Aan de verkregen oplossing werd druppelsgewijze ethylbroomacetaat (50 g, 0,297 mol) in acetonitril (100 ml) toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gedurende 35 de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Acetonitril werd verdampt en het residu opgelost in chloroform. Het chloroform werd 2 x gewassen met water, gedroogd met magnesiumsulfaat, gefiltreerd en ingedampt tot produkt in de

vorm van een taankleurige olie (39,4 g, 62%), dat in de volgende reactiezone voor verdere zuivering werd toegepast. Het produkt werd gekenmerkt als zijn hydrochloridezout.

B. Ethyl-N-carbobenzyloxy (L-alanyl)-N-(2-indanyl)glycinaat

- 5 Ethyl-N-(2-indanyl)glycinaat (39,4 g, 0,180 mol) en N-carbobenzyloxy-L-alanine (40 g, 0,179 mol) werden opgelost in methyleenchloride (600 ml) en de verkregen oplossing gekoeld in een ijsbad. Dicyclohexylcarbodiimide (40 g, 0,190 mol) werd portiegewijze toegevoegd en het verkregen mengsel gedurende 30 minuten geroerd onder uitwendige koeling en daarna
10 bij kamertemperatuur gedurende de nacht. Neergeslagen dicyclohexylureum werd afgefiltreerd en gewassen met een kleine hoeveelheid ether. Het filtraat werd ingedampt en gaf het ruwe produkt in de vorm van een donkere olie, die werd gechromatografeerd over silica-gel, onder toepassing van ether als eluent, waarbij het zuivere produkt als een taankleurige gom
15 werd verkregen (70,2 g, 92,4%).

C. N-Carbobenzyloxy-(L-alanyl)-N-(2-indanyl)glycine

- Ethyl-N-carbobenzyloxy-(L-alanyl)-N-(2-indanyl)glycinaat (40 g, 0,0991 mol) werd aan een oplossing van kaliumhydroxyde (11,1 g, 0,198 mol), ethanol (500 ml) toegevoegd. Het verkregen mengsel werd daarna gedurende
20 3 uren bij kamertemperatuur geroerd. De ethanol werd afgedampt en het residu opgelost in water. De waterige oplossing werd 3 x gewassen met ether. De waterige oplossing werd aangezuurd tot een pH 2 met geconcentreerd waterstofchloride en het neergeslagen produkt werd verschillende malen in chloroform geëxtraheerd. Het gecombineerde chloroformextract werd met water
25 gewassen, gedroogd met magnesiumsulfaat, gefiltreerd en ingedampt waarbij het produkt werd verkregen als een taankleurige gom (25 g, 63,8%). Het produkt werd gekenmerkt als zijn dicyclohexylaminezout, smeltpunt 180°.

Voorbeeld IX

A. N'-(Carbobenzyloxy)isoleucyl-N-(p-tolyl)glycine t-butylester

- 30 De reactie werd op soortgelijke wijze uitgevoerd als beschreven in voorbeeld VIA. p-Tolylglycine-t-butylester (8,67 g, 0,0396 mol) werd opgelost in methyleenchloride (35 ml), gemengd met een oplossing van N,N-dicyclohexylcarbodiimide (9,15 g, 0,0396 mol) in methyleenchloride (30 ml) en omgezet met een oplossing van carbobenzyloxyisoleucine (10 g, 0,0377 mol)
35 in methyleenchloride (60 ml).

B. N'-(Carbobenzyloxy)-isoleucyl-N-(p-tolyl)glycine

N'-CBZ-isoleucyl-N-(p-tolyl)glycine t-butylester (8 g) werd opgelost

in methyleenchloride (13,5 ml) en omgezet met TFA (8 ml) bij 0°C. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 72 uren geroerd en opgewerkt als beschreven in voorbeeld VIIB. Het geïsoleerde zuivere zuur was een enkele vlek op TLC (methanol-ethylacetaat, 2:3) en had het verwachte
5 NMR-spectrum.

C. Isoleucyl-N-(p-tolyl)glycine

N'-CBZ-isoleucyl-N-(p-tolyl)glycine (1 g, 0,00024 mol) werd opgelost in azijnzuur (ijs, 3,5 ml) en omgezet met waterstofbromide/azijnzuur (2,5 ml). De reactieprocedure is beschreven als in voorbeeld VIC. Het pro-
10 dukt na vriesdrogen verkregen werd gekenmerkt door TLC (methanol) NMR en massaspectroscopie.

Voorbeeld X

N-(1-Carboxyethyl)-L-valyl-N-benzyl-glycine pyruvaat

Aan een oplossing van N-carbobenzoxy-L-valyl-N-benzylglycine (17,2 g,
15 43,6 mmol) en pyrodruiwezuur (19,6 g, 0,223 mol) in 400 ml absolute ethanol werd 10% palladium-op-kool (1,5 g) toegevoegd. Het mengsel werd bij 3,5 bar gedurende 4 uren gehydrogeneerd. Na filtratie en concentratie onder vacuum werd een olieachtig produkt geleverd, dat werd gezuiverd zoals in voorbeeld VIID beschreven.

20 Voorbeeld XI

N-(1-Carboxyethyl)-L-alanyl-N-(4-methylbenzyl)glycine pyruvaat

Aan een oplossing van N-carbobenzoxy-L-alanyl-N-(4-methylbenzyl)-glycine (5,8 g, 15,1 mmol) en pyrodruiwezuur (3,3 g, 37,8 mmol) in 200 ml absolute ethanol werd 10% palladium-op-kool (0,5 g) toegevoegd. Het meng-
25 sel werd gedurende 4 uren bij 2,1 bar gehydrogeneerd en gefiltreerd. Concentratie van de vluchtige stoffen onder vacuum leverde een olieprodukt dat werd gezuiverd volgens voorbeeld VIID.

Voorbeeld XII

A. Tert-butyl-N-(β-fenylethyl)glycine hydrochloride

30 Acetonitril (800 ml) werd toegevoegd aan β-fenetylamine (50 g, 0,413 mol) gevolgd door de toevoeging van water (100 ml) en geconcentreerd ammoniumhydroxyde (75 ml). Aan de verkregen oplossing werd onder roeren tert-butylbroomacetaat (82 g, 0,421 mol) in acetonitril (150 ml) druppels-
35 rende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Het acetonitril werd afgedampt op een roterende verdamper, waarna water aan het residu werd toegevoegd en het produkt verschillende malen in methyleenchloride werd geëxtra-

heerd. Het gecombineerde methyleenchloride-extract werd 2 x gewassen met water, gedroogd met magnesiumsulfaat, gefiltreerd en ingedampt, waarbij het ruwe produkt als een taankleurige olie werd verkregen. Het ruwe produkt werd verder aangezuiverd door silica-gel-chromatografie (chloroform).

- 5 De gewenste fracties werden geconcentreerd en het hydrochloride werd bereid met anhydriisch waterstofchloride in ether, waarbij tert-butyl-N-(β -fenylethyl)glycinaathydrochloride als een kleurloze vaste stof (62 g, 35%) werd verkregen; smeltpunt 133° ; massa-spectrum (CI): 143,8 (30,84%); 133,8 (40,93%); 104,8 (38,33%); 87,8 (100%).

- 10 B. Tert-butyl-N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl]-(S)-alanyl-N-(β -fenylethyl)glycinaat

Aan ruwe N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl]-(S)-alanyl-N-carboxy-anhydride dat was bereid uit 5 g van het overeenkomstige (SS)-zuur in methyleenchloride werd tert-butyl-N-(β -fenylethyl)glycinaat (5 g, 21,3 mmol)

- 15 toegevoegd. De verkregen oplossing werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd ingedampt en het residu over silica-gel gechromatografeerd met chloroform als eluent. De gewenste fracties werden gecombineerd en geconcentreerd en gaven het zuivere tert-butyl N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl]-(S)-alanyl-N-(β -fenylethyl)glycinaat
20 (6,2 g, 69,7%) als een lichtgele olie; massa-spectrum (CI: 497 (m+1, 52%; 350 (100%).

- C. N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl]-(S)-alanyl-N-(β -fenethyl)-glycine hydrochloride

- Aan tert-butyl N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl]-(S)-alanyl-
25 N-(β -fenethyl)glycinaat (2 g, 4,03 mmol) werd p-dioxan toegevoegd, dat was verzadigd met anhydriisch waterstofchloride (75 ml). De verkregen oplossing werd gedurende 3 uren geroerd bij 45°C waarna het oplosmiddel werd verdampt en men het N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl]-(S)-alanyl-N-(β -fenethyl)glycine hydrochloride als een kleurloos poeder verkreeg (1,62 g,
30 84,2%): smeltpunt 72° ; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} = +10,95^{\circ}$; massaspectrum (CI): 423 (m+1- H_2O , 100%).

Analyse: Berekend voor $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C 61,78; H 7,05; N 5,77

Gevonden C 61,37; H 6,71; N 5,15

Voorbeeld XIII

- 35 A. t-Butyl-N-carbobenzoxy-L-alanyl-N-(5-indanyl)glycinaat

Aan een oplossing van t-butyl-N-(5-indanyl)glycinaat (24,5 g, 99,1 mmol) en dicyclohexylcarbodiimide (20,4 g, 99,1 mmol) in 130 ml methy-

leenchloride werd druppelsgewijze een oplossing van N-carbobenzoxyl-L-alanine (22,1 g, 99,1 mmol) in 150 ml methyleenchloride toegevoegd. Nadat de toevoeging was voltooid werd de oplossing 8 uren geroerd, gefiltreerd en onder vacuum geconcentreerd. Het residu werd verdund met ether, gefil-
5 treerd, gewassen met waterig zuur, waterig NaOH en gedroogd (MgSO_4). Verwijdering van de vluchtige stoffen onder vacuum en chromatografie over silica-gel onder toepassing van 10% ethylacetaat in hexaan als eluenten, leverde het olieachtige produkt.

B. t-Butyl-L-alanyl-N-(5-indanyl)glycinaat

10 Aan een oplossing van t-butyl-N-carbobenzoxyl-L-alanyl-N-(5-indanyl)-glycinaat (7,35 g, 16,3 mmol) en ammoniumformiaat (3,09 g, 48,9 mmol) in 110 ml methanol werd 2,70 g 10%'s palladium-op-kool toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 10 minuten geroerd, gefiltreerd en onder vacuum geconcentreerd. Het residu werd tussen ether en water verdeeld. De waterlaag
15 werd verzadigd met natriumchloride en grondig geëxtraheerd met methyleenchloride. De gecombineerde organische extracten werden gedroogd (MgSO_4) en in vacuum geconcentreerd, waarbij het kristallijne produkt werd verkregen.

20 C. t-Butyl-N-(1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-N-(5-indanyl)glycinaat

Een oplossing van t-butyl-L-alanyl-N-(5-indanyl)glycinaat (4,80 g, 15,09 mmol), ethyl-4-fenyl-2-octobutyraat (15,50 g, 745,47 mmol) en 30 g 3A moleculaire zeven in poedervorm in 100 ml absolute ethanol werd gedurende 60 minuten geroerd, na welke tijd natriumcyaanborhydride (1,05 g,
25 16,6 mmol) in 15 ml absolute ethanol druppelsgewijze gedurende 90 minuten werd toegevoegd. Nadat de toevoeging was voltooid werd de oplossing 18 uren geroerd, gefiltreerd en onder vacuum geconcentreerd. Chromatografie van het residu over silicagel onder toepassing van 20% ethylacetaat in hexaan als eluenten leverde het gewenste diastereomeer in de vorm van een olie.

30 D. N-(1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-N-(5-indanyl)-glycine maleaatzout

Aan 2,30 g t-butyl-N-(1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-N-(5-indanyl)glycinaat in 8 ml azijnzuur bij 0°C onder N_2 werd 5 ml 3,5 N HBr in azijnzuur toegevoegd. De oplossing werd gedurende 10 minuten koud
35 gehouden, opgewarmd tot kamertemperatuur en gedurende 20 minuten geroerd. De oplossing werd onder vacuum bij 35°C geconcentreerd. Het residu werd opgelost in 1:1 ethanol-water, gekoeld met een ijsbad en geneutraliseerd

met waterig NaOH. De oplossing werd aangebracht in een Dowex-50 x 2-100 (50 g) kolom en eerst geëlueerd met 1:1 ethanol-water en 3% pyridine-in-water. Produktrijke fracties werden gevriesdroogd. Het residu (1,340 g) werd opgelost in 5 ml acetonitril en maleinezuur (0,3439 g) in 10 ml
5 acetonitril toegevoegd. De oplossing werd onder vacuum geconcentreerd. Het residu werd gekristalliseerd uit ethylacetaat met hexanen. Aanwrijven van de vaste stof met ether en hexanen leverde het kristallijne zout (smeltpunt 64°C, verweekt).

Door de procedure in genoemde voorbeelden te volgen werden de vol-
10 gende andere verbindingen bereid:

- N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-2-fenylethyl]alanyl-N-(1-indanyl)glycine
N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-methylbutyl]valyl-N-(p-broomfenyl)-glycine
N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl]isoleucyl-N-[2-chloor-5-methoxy)-fenyl]-glycine
15 N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-methylthiopropyl]alanyl-N-(3-cyanofenyl)-glycine
N-[1-ethoxycarbonyl-4-methylpentyl]alanyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-alanine
N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl]alanyl-N-(3,5-dimethylfenyl)glycine
N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-2-(3-indolyl)ethyl]valyl-N-(m-tolyl)glycine
N-[1-(S)-ethoxycarbonylethyl](p-chloorfenylalanyl)-N-(m-trifluormethylfenyl)-
20 glycine
N-[1-ethoxycarbonyl-3-methylbutyl]alanyl-N-(m-methoxyfenyl)glycine
N-[1-ethoxycarbonylhexyl]fenylalanyl-N-(p-isopropylfenyl)glycine
N-(1,3-dicarboxypropyl)isoleucyl-N-[(3,4-dimethoxyfenethyl)]glycine
N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl]isoleucyl-N-[p-(n-butyl-fenyl)]-
25 glycine
N-[1-(S)-ethoxycarbonylethyl]methionyl-N-(4-t-butylfenyl)alanine
N-[1-(S)-carboxyethylalanyl-N-(3-methylthiofenyl)alanine
N-[1-(S)-carboxy-3-fenylpropyl]alanyl-N-(α-naftyl)glycine
N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-2-fenylethyl]fenylalanyl-N-(2-chloorbenzyl)glycine
30 N-[1,3-diethoxycarbonylpropyl]alanyl-N-(p-nitrofenyl)glycine
N-[1-(S)-carboxy-3-methylbutyl]alanyl-N-(3,4-dihydroxyfenethyl)glycine
N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-3-fenylpropyl]alanyl-N-(o-carboxyfenyl)glycine
N-[1-(S)-carboxy-2-fenylethyl]valyl-N-(m-bifenyl)glycine

De verbindingen van de uitvinding demonstreren een krachtige acti-
35 viteit (van de orde van I_{50} van 0,1-10,0 micromol) in het remmen van het

angiotensine-omzettende enzym (ACEI-activiteit) bij onderzoek volgens de methode beschreven in Science 196, 441-4 (1977). De verbindingen van de uitvinding hebben tevens een I_{50} gedemonstreerd van ongeveer 1-10 mg/kg P.O. voor het remmen van geïnfuseerde angiotensine I in ratten. Als zodanig zijn zij zeer bruikbaar voor de behandeling van hypertensie.

De verbindingen kunnen oraal of parenteraal bij de behandeling van hypertensie worden toegediend en het ligt binnen het bereik van de vakman de toe te dienen hoeveelheid vast te stellen. Geschikte doseringsvormen omvatten tabletten, capsules, elixirs en injectiemiddelen.

C O N C L U S I E S

1. Verbindingen met de formule 1, waarin R en R₉ onafhankelijk hydroxy, lager-alkoxy, lager-alkenoxy, di-(lager-alkyl)amino-lager-alkoxy, hydroxy-lager-alkoxy, acylamino-lager-alkoxy, acyloxy-lager-alkoxy, aryloxy, aryl-oxy-lager-alkoxy, amino, lager-alkylamino, di-lager-alkylamino, hydroxy-
5 amino of aryl-lager-alkylamino zijn,
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇ en R₈ onafhankelijk alkyl met 1-20 koolstofatomen, alkenyl met 2-20 koolstofatomen, alkynyl met 2-20 koolstofatomen, aryl-lager-alkyl met 6-12 koolstofatomen of heterocyclische-lager-alkyl met 7-12 koolstofatomen zijn,
10 R₆ cycloalkyl, polycycloalkyl, gedeeltelijk verzadigd cycloalkyl en polycycloalkyl, cycloalkyl-lager-alkyl met 2-20 koolstofatomen, aryl met 6-10 koolstofatomen, aryl-lager-alkyl, aryl-lager alkenyl of aryl-lager alkynyl is en
R₂ en R₃ tezamen genomen met het koolstof- en stikstofatoom waaraan zij
15 resp. zijn gebonden en
R₃ en R₅ tezamen genomen met het stikstof- en koolstofatoom waaraan zij resp. zijn gebonden een N-heterocyclische kern vormen, die 3-5 koolstofatomen of 2-4 koolstofatomen en een zwavelatoom bevat; en
waarbij genoemde alkyl-, alkenyl- en alkynylgroepen gesubstitueerd kunnen
20 zijn met hydroxy-, lager-alkoxy-, thio-, lager-alkylmercapto-, amino-, lager-alkyl-amino-, di-(lager-alkyl)amino-, halogeen- en nitrogroepen; genoemde cycloalkylgroepen mono- en polycyclische, volledig verzadigde en gedeeltelijk onverzadigde cycloalkylgroepen alsmede dergelijke groepen gesubstitueerd met halogeen, hydroxy, lager-alkyl, lager-alkoxy, amino-
25 lager-alkylamino, di-(lager-alkyl)amino, thiol-lager-alkylmercapto, nitro of trichloormethyl omvatten;
waarbij de arylgroepen gesubstitueerd kunnen zijn met hydroxy, lager-alkoxy, amino, lager-alkylamino, di-(lager-alkyl)amino, thiol, lager-alkylmercapto, hydroxy-lager-alkyl, amino-lager-alkyl, thio-lager alkyl, nitro,
30 halogeen, trifluormethyl, methyleendioxy, ureido of guanidino; en
zouten daarvan met zuren of basen, in het bijzonder met farmaceutisch aancaardbare zuren en basen.
2. Verbinding met de formule 1, waarin R en R₉ onafhankelijk hydroxy of lager-alkoxy zijn;
35 R₁ en R₂ waterstof of lager-alkyl, aryl-lager-alkyl met 7-12 koolstofatomen,

of heterocyclisch-lager-alkyl met 6-12 koolstofatomen zijn,
 R_3 , R_4 , R_5 , R_7 en R_8 waterstof of lager-alkyl zijn,
 R_6 cycloalkyl, polycycloalkyl, gedeeltelijk verzadigd cycloalkyl en polycycloalkyl, cycloalkyl-lager-alkyl met 3-20 koolstofatomen, aryl of aryl-
5 lager-alkyl is en de arylgroep 6-10 koolstofatomen bevat, waarbij de aryl-
groepen gesubstitueerd kunnen zijn met lager-alkyl, lager-alkenyl, lager-
alkynyl, hydroxy, lager-alkoxy, amino, lager-alkylamino, di-(lager-alkyl)-
amino, thiol, lager-alkylmercapto, hydroxy-lager-alkyl, amino-lager-alkyl,
thio-lager-alkyl, nitro, halogeen, trifluormethyl, methyleendioxy, ureido,
10 en guanidino, alsmede zouten daarvan en in het bijzonder met farmaceutisch
aanvaardbare zuren en basen.

3. Verbinding volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat R_1 lager-
alkyl of aryl-lager-alkyl is, R_4 lager alkyl is en R_2 , R_3 , R_5 , R_7 en R_8
waterstof zijn.

15 4. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat
 R en R_9 hydroxy zijn.

5. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat R ethoxy en
 R_9 hydroxy is.

6. Verbinding volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat R_1 en R_4 me-
20 thyl zijn.

7. Verbinding volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat R_1 fenethyl
en R_4 methyl is.

8. Verbinding volgens conclusies 1-7, met het kenmerk, dat R_6 benzyl is.

9. Verbinding volgens conclusies 1-7, met het kenmerk, dat R_6 p-tolyl
25 is.

10. Verbinding volgens conclusies 1-7, met het kenmerk, dat R_6 indanyl
is.

11. Verbinding volgens conclusies 1-7, met het kenmerk, dat R_6 2-indanyl
is.

30 12. Verbinding volgens conclusies 1-7, met het kenmerk, dat R_6 5-indanyl
is.

13. Verbinding volgens conclusies 1-7, met het kenmerk, dat R_6 cyclo-
alkyl met 3-10 koolstofatomen is.

14. Verbinding volgens conclusies 1-7, met het kenmerk, dat R_6 cyclo-
35 pentyl is.

15. Werkwijze ter bereiding van een verbinding met formule 1, met het
kenmerk, dat onder amide-vormende omstandigheden een aminoverbinding vol-

gens formule 2 in reactie wordt gebracht met een acylerend derivaat van een zuur van formule 3; of het overeenkomstige imine wordt gereduceerd, of door reactie uit een verbinding volgens formule 6 waterstofhalogenide wordt geëlimineerd met een halogeenverbinding van formule 7; en naar keuze 5 door substitutie of omzettingsreactie verschillende substituenten in genoemde produkten worden ingevoerd; en naar keuze de zouten daarvan worden gevormd, in het bijzonder zouten met farmaceutisch aanvaardbare zuren en basen.

16. Werkwijze volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat R en R₉ onafhankelijk hydroxy of lager-alkoxy zijn,

R₁ en R₂ waterstof of lager-alkyl, aryl-lager-alkyl met 7-12 koolstofatomen, of heterocyclische-lager alkyl met 6-12 koolstofatomen zijn;

R₃, R₄, R₅, R₇ en R₈ waterstof of lager alkyl zijn;

R₆ cycloalkyl, polycycloalkyl, gedeeltelijk verzadigd cycloalkyl en poly- 15 cycloalkyl, cycloalkyl-lager-alkyl met 3-20 koolstofatomen, aryl of aryl-lager-alkyl is en de arylgroep 6-10 koolstofatomen bevat, waarbij de arylgroepen gesubstitueerd kunnen zijn met lager-alkyl, lager-alkenyl, lager-alkynyl, hydroxy, lager-alkoxy, amino, lager-alkylamino, di-(lager-alkyl)-amino, thiol, lager-alkyl-mercapto, hydroxy-lager-alkyl, amino-lager alkyl, 20 thio-lager-alkyl, nitro, halogeen, trifluormethyl, methyleenhydroxy, ureido, en guanidino,

en zouten daarvan, in het bijzonder met farmaceutisch aanvaardbare zuren en basen.

17. Werkwijze volgens conclusie 15 of 16, met het kenmerk, dat R₁ lager- 25 alkyl of aryl-lager alkyl is, R₄ lager alkyl is, en R₂, R₃, R₅, R₇ en R₈ waterstof zijn.

18. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R en R₉ hydroxy zijn.

19. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R ethoxy 30 en R₉ hydroxy is.

20. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R₁ en R₄ methyl zijn.

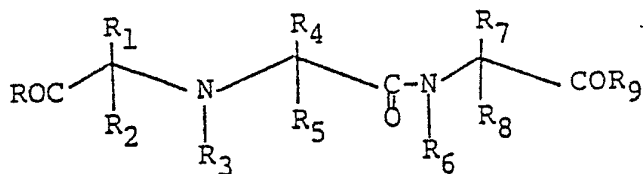
21. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R₁ fenetyl en R₄ methyl is.

35 22. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R₆ benzyl is.

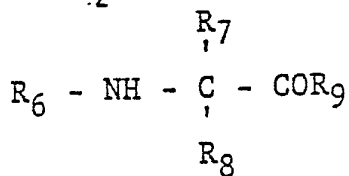
23. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R₆ p-tolyl is.

24. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R_6 indanyl is.
25. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R_6 2-indanyl is.
- 5 26. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R_6 5-indanyl is.
27. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R_6 cyclo-alkyl met 3-10 koolstofatomen is.
28. Werkwijze volgens conclusies 15-17, met het kenmerk, dat R_6 cyclo-10 pentyl is.

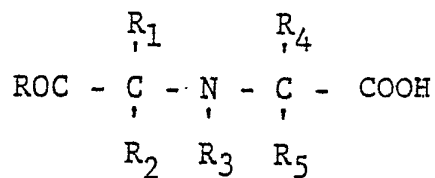
1



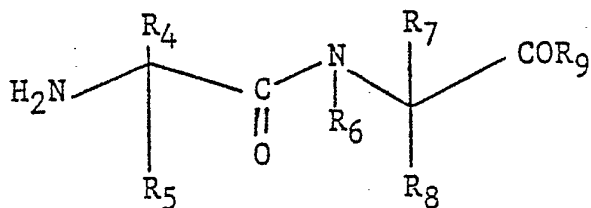
2



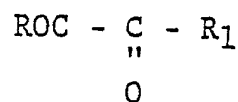
3



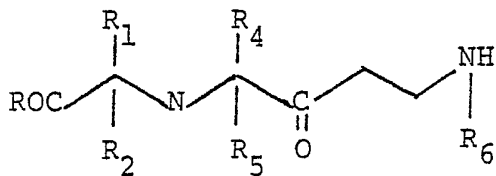
4



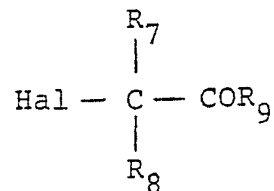
5



6



7



8201326

USV Pharmaceutical Corporation