



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(19)

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(11) **CH 647 769 A5**

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 277/06  
C 07 D 207/16  
A 61 K 31/40  
A 61 K 31/425

(12) **PATENTSCHRIFT A5**

(21) Gesuchsnummer: 11528/79

(22) Anmeldungsdatum: 28.12.1979

(30) Priorität(en): 30.12.1978 JP 53-163964  
29.01.1979 JP 54-9392  
17.03.1979 JP 54-31334  
26.06.1979 JP 54-81043  
03.07.1979 JP 54-84827

(24) Patent erteilt: 15.02.1985

(45) Patentschrift  
veröffentlicht: 15.02.1985

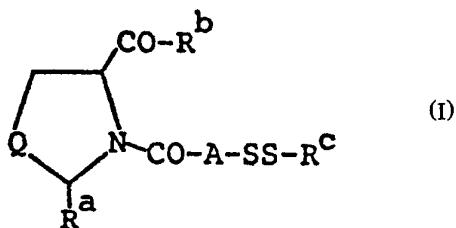
(73) Inhaber:  
Santen Pharmaceutical Co., Ltd.,  
Higashiyodogawa-ku/Osaka (JP)

(72) Erfinder:  
Iwao, Jun-ichi, Takarazuka-shi/Hyogo (JP)  
Oya, Masayuki, Ibaraki-shi/Osaka (JP)  
Iso, Tadashi, Tondabayashi-shi/Osaka (JP)

(74) Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

(54) **Disulfidverbindungen.**

(57) Disulfidverbindungen weisen die folgende Formel auf



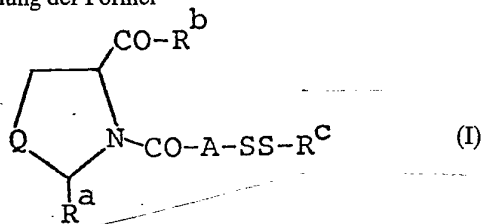
worin die Substituenten in Anspruch 1 beschrieben sind.  
Die Verbindungen können auch als Salze vorliegen.

Mittel zur Herabsetzung des Blutdruckes sowie auch Mittel zur Verhinderung und Milderung von Komplikationen, die im Zusammenhang mit Diabetes mellitus stehen, enthalten als Wirkstoffkomponente mindestens eine neue Verbindung der Formel I oder ein Salz davon.

Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I sind beschrieben.

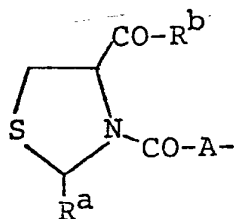
## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Verbindung der Formel



worin in dieser Formel

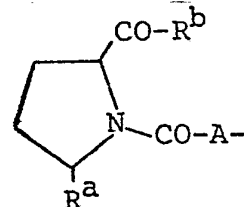
- Q ein Schwefelatom oder die Methylengruppe;  
 R<sup>a</sup> eine Gruppe R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup> oder R<sup>16</sup>,  
 R<sup>b</sup> eine Gruppe R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>14</sup> oder R<sup>17</sup>,  
 und  
 R<sup>c</sup> eine Gruppe R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup> oder R<sup>18</sup> bedeutet  
 und  
 A eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
 R<sup>1</sup> eine Acylmercapto-niederalkylgruppe, eine Alkylgruppe mit 8 bis 20 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Furylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Thienylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Pyridylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Naphthylgruppe bedeutet und wobei die Substituenten in den genannten substituierten Gruppen 1 bis 3 Gruppen bedeuten, die voneinander unabhängig ausgewählt werden aus der Gruppe Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylendioxy, Acyloxy, Acylmercapto, Halogenatome, Nitro, Amino, Niederalkylamino, Acylamino, Carboxy, Sulfamoyl und Niederalkylaminosulfonyl,  
 R<sup>2</sup> eine Hydroxygruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Aminogruppe, eine Phenoxygruppe, eine substituierte Niederalkoxygruppe, wobei der Substituent eine Hydroxygruppe, eine Succinimidogruppe, eine Maleimidogruppe, eine Phthalimidogruppe oder eine Niederalkanoyloxygruppe bedeutet, oder eine substituierte Phenoxygruppe, wobei der Substituent eine Hydroxygruppe, eine Niederalkoxygruppe oder ein Halogenatom ist, bedeutet,  
 R<sup>3</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, eine Niederalkenylgruppe, eine Aralkylgruppe, eine Tetrahydrofurylniederalkylgruppe, den Rest R<sup>19</sup>, eine Gruppe der Formel



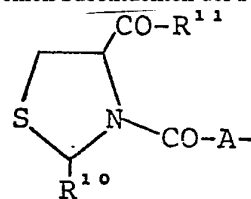
eine substituierte Niederalkylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe bedeutet, wobei die Substituenten 1 bis 2 Gruppen sind, welche unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Acyloxy, Amino, Niederalkylamino, Acylamino, Carboxy und Carbamoyl,

- R<sup>4</sup> eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet, wobei der Substituent eine Niederalkylgruppe, eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Acyloxygruppe ist,

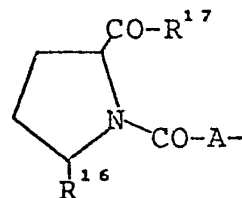
- R<sup>5</sup> eine Hydroxygruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Aminogruppe, eine Phenoxygruppe oder eine substituierte Niederalkoxygruppe bedeutet, wobei der Substituent eine Phthalimido- oder eine Niederalkanoyloxygruppe ist,  
 R<sup>6</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe, eine Tetrahydrofuryl-niederalkylgruppe, eine Gruppe der Formel



- oder eine substituierte Niederalkylgruppe bedeutet, wobei die Substituenten ein oder zwei Gruppen sind, welche unabhängig voneinander aus der Gruppe der Carboxyl, Carbamoyl, Amino und Acylamino ausgewählt werden, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>16</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe bedeuten,  
 R<sup>8</sup> eine Hydroxygruppe oder eine Niederalkoxygruppe bedeutet,  
 R<sup>9</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe, eine Tetrahydrofuryl-niederalkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Aralkylgruppe, den Substituenten R<sup>19</sup>, eine substituierte Niederalkyl- oder substituierte Phenylgruppe bedeutet, wobei die Substituenten ein oder zwei Gruppen sind, welche unabhängig voneinander aus der Gruppe Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Acyloxy, Amino, Niederalkylamino, Acylamino, Carboxy und Carbamoyl ausgewählt werden,  
 R<sup>11</sup> eine Aminogruppe, eine Phenoxygruppe oder eine substituierte Niederalkoxygruppe bedeutet, wobei der Substituent eine Hydroxygruppe, eine Succinimidogruppe, eine Maleimidogruppe, eine Phthalimidogruppe oder eine Niederalkanoyloxygruppe ist,  
 R<sup>12</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe, eine Tetrahydrofuryl-niederalkylgruppe oder einen Substituenten der Formel

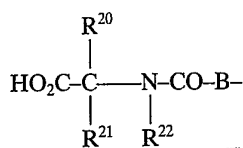


- bedeutet,  
 R<sup>14</sup> eine Hydroxygruppe, eine Aminogruppe oder eine Niederalkoxygruppe bedeutet,  
 R<sup>15</sup> eine Alkylgruppe mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe, eine Tetrahydrofuryl-niederalkylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine substituierte Niederalkylgruppe bedeutet, wobei der Substituent eine Carboxygruppe oder eine Carbamoylgruppe ist,  
 R<sup>17</sup> eine Phenoxygruppe oder eine substituierte Niederalkoxygruppe ist, wobei der Substituent eine Hydroxygruppe, eine Succinimidogruppe, eine Maleimidogruppe, eine Phthalimidogruppe oder eine Niederalkanoyloxygruppe ist,  
 R<sup>18</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe, eine Tetrahydrofuryl-niederalkylgruppe oder einen Substituenten der Formel



bedeutet,

R<sup>19</sup> einen Substituenten der Formel



darstellt,

B eine Niederalkylengruppe ist,

R<sup>20</sup> und R<sup>22</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe bedeuten,

R<sup>21</sup> ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Acylmercapto-niederalkylgruppe bedeutet, wobei Acyl eine Niederalkanoyl-, Benzoyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ist, sowie Salze davon, und wobei die genannten Niederalkyl-, Niederalkoxy-, Niederalkylendioxy-, Niederalkenyl-, Niederalkyl- und Niederalkanoylgruppen 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten.

2. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass A die Bedeutung -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- zeigt.

3. Verbindung nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Q ein Schwefelatom bedeutet und dass R<sup>a</sup> R<sup>1</sup> ist, R<sup>b</sup> R<sup>2</sup> ist und R<sup>c</sup> R<sup>3</sup> ist oder dass R<sup>a</sup> R<sup>7</sup> ist, R<sup>b</sup> R<sup>8</sup> ist und R<sup>c</sup> R<sup>9</sup> ist oder dass R<sup>a</sup> R<sup>10</sup> ist, R<sup>b</sup> R<sup>11</sup> ist und R<sup>c</sup> R<sup>12</sup> ist.

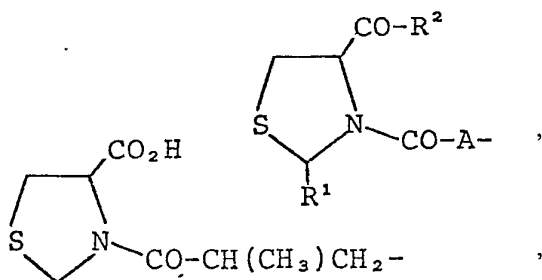
4. Verbindung nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Q die Methylengruppe ist, und dass R<sup>a</sup> R<sup>4</sup> ist, R<sup>b</sup> R<sup>5</sup> ist und R<sup>c</sup> R<sup>6</sup> ist oder dass R<sup>a</sup> R<sup>13</sup> ist, R<sup>b</sup> R<sup>14</sup> ist und R<sup>c</sup> R<sup>15</sup> ist oder dass R<sup>a</sup> R<sup>16</sup> ist, R<sup>b</sup> R<sup>17</sup> ist und R<sup>c</sup> R<sup>18</sup> ist.

5. Verbindung gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass

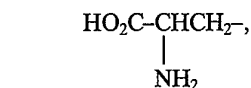
R<sup>1</sup> die Bedeutung 2,6-Dimethyl-5-heptenyl, Cyclohexyl, S-Acetyl-2-mercaptoäthyl, Benzyl, Phenyl, 4-Methylphenyl, 2-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 4-Acetaminophenyl, 4-Benzyloxycarbonylaminophenyl, 2-Carboxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Benzoxypheyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Benzyloxycarbonylphenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 5-Chlor-2-hydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 3-Methoxy-4-pivaloyloxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 1-Naphthyl, 2-Furyl, 2-(5-Methyl)-furyl, 2-Thienyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl oder 2-Hydroxy-5-sulfamoylphenyl hat,

R<sup>2</sup> eine Hydroxygruppe, eine Ethoxygruppe, eine Butoxygruppe, eine Aminogruppe, eine Succinimidomethoxygruppe, eine 1-Succinimidoethoxygruppe, eine Phthalimidomethoxygruppe, eine 2-Phthalimidomethoxygruppe, eine Pivaloyloxymethoxygruppe oder eine 1-Pivaloyloxyethoxygruppe bedeutet,

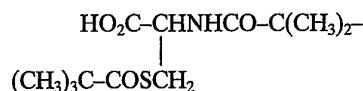
R<sup>3</sup> eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n-Propylgruppe, eine n-Octylgruppe, eine Allylgruppe, eine 2-Hydroxyethylgruppe, eine Tetrahydrofurfurylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine Gruppe der Formeln



5



oder



bedeutet.

10

6. Verbindung gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass

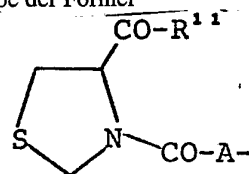
R<sup>8</sup> eine Hydroxygruppe oder eine Ethoxygruppe bedeutet, und R<sup>9</sup> eine n-Propylgruppe, eine n-Octylgruppe, eine Allylgruppe oder eine Tetrahydrofurfurylgruppe ist.

15

7. Verbindung nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>11</sup> eine Pivaloyloxymethoxygruppe oder eine Phthalimidomethoxygruppe ist und

R<sup>12</sup> eine n-Propylgruppe, eine Tetrahydrofurfurylgruppe oder eine Gruppe der Formel

20



ist.

25

8. Verbindung gemäss Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass

30

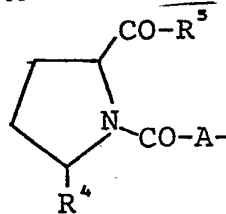
R<sup>4</sup> eine Phenylgruppe, eine 2-Hydroxyphenylgruppe, eine 4-Hydroxyphenylgruppe oder eine 2-Acetoxyphenylgruppe ist,

R<sup>5</sup> eine Hydroxygruppe oder eine Pivaloyloxymethoxygruppe ist und

35

R<sup>6</sup> eine n-Propylgruppe, eine Allylgruppe, eine Tetrahydrofurfurylgruppe oder eine Gruppe der Formel

40



bedeutet.

45

9. Verbindung gemäss Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass

R<sup>14</sup> eine Hydroxygruppe oder eine Ethoxygruppe ist und dass R<sup>15</sup> eine n-Octylgruppe, eine Allylgruppe oder eine Tetrahydrofurfurylgruppe ist.

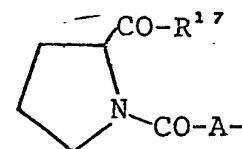
50

10. Verbindung gemäss Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass

R<sup>17</sup> eine Pivaloyloxymethoxygruppe oder eine 2-Phthalimidomethoxygruppe ist, und dass

55

R<sup>18</sup> eine Tetrahydrofurfurylgruppe oder eine Gruppe der Formel



bedeutet.

60

11. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis-[2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] ist.

12. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis-[2-(2-acetoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] ist.

65

13. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-(3-nitrophenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] ist.

14. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]-bis[2-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] ist.

15. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie 1,1'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis-[5-(2-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure] ist.

16. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie 1,1'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]-bis[5-(2-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure] ist.

17. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]-bis[2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] ist.

18. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]-bis[2-(4-methoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] ist.

19. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]-bis[2-(5-chlor-2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] ist.

20. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis-(2-phenyl-4-thiazolidincarbonsäure] ist.

21. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]-bis[2-(4-methylphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] ist.

22. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-propyldisulfanylpropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure ist.

23. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R)-3-[(2S)-2-Methyl-3-propyldisulfanylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure ist.

24. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie 5-(2-Hydroxyphenyl)-1-[(2S)-2-methyl-3-propyldisulfanylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure ist.

25. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R)-3-[(2S)-3-Allyldisulfanyl-2-methylpropanoyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure ist.

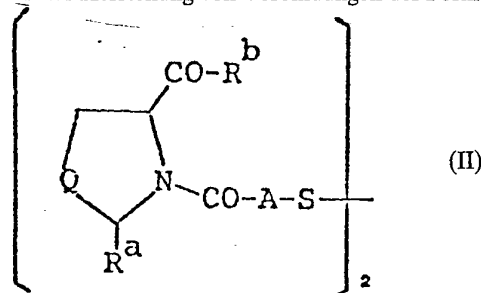
26. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (2S)-1-[(2S)-2-Methyl-3-[(tetrahydrofurfuryl)disulfanyl]-propanoyl]prolin ist.

27. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie (4R)-3-[3-(2-Carboxyethyl)disulfanyl]-propanoyl]-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure ist.

28. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Bis[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-methyl](4R,4'R)-3,3'-[3,3'-dithiobis(propanoyl)]bis-[2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarboxylat] ist.

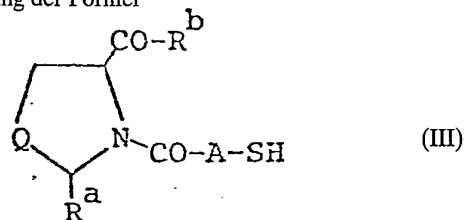
29. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Bis[(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy)-methyl](4R,4'R)-3,3'-[3,3'-dithiobis(propanoyl)]bis-[2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarboxylat] ist.

30. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



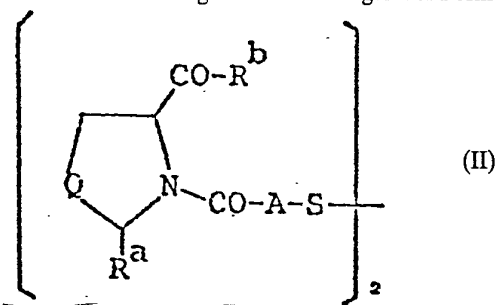
worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, sowie von

Salzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

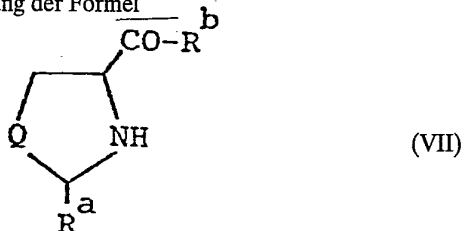


mit einem Oxydationsmittel oxydiert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

31. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, sowie von Salzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



mit einer Dithiodialkansäure oder mit einem Dithiodialkanoyldihalogenid der Formel

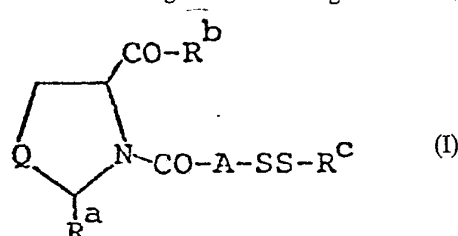


worin Y die Hydroxygruppe oder Halogen bedeutet, oder mit einem Dithiodialkanoylanhydrid der Formel

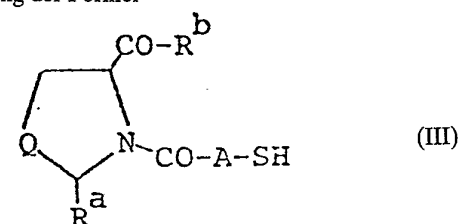


acyliert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

32. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, sowie von Salzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

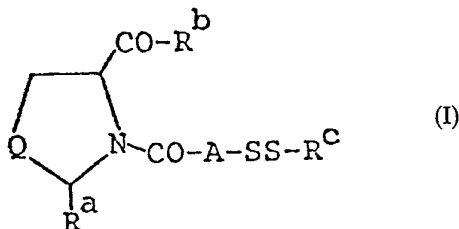


mit einer Verbindung der Formel



worin Z eine Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

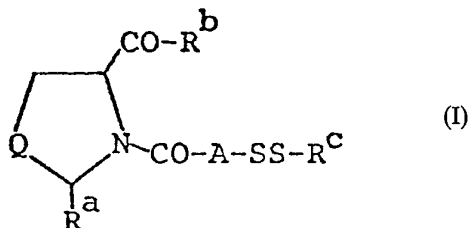
33. Blutdruckherabsetzende pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der Formel



worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, oder ein Salz dieser Verbindung, enthält.

34. Zusammensetzung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung gemäss den Ansprüchen 11 bis 29 oder ein Salz dieser Verbindungen enthält.

35. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verhinderung bzw. Milderung von mit Diabetes mellitus zusammenhängenden Komplikationen, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der Formel

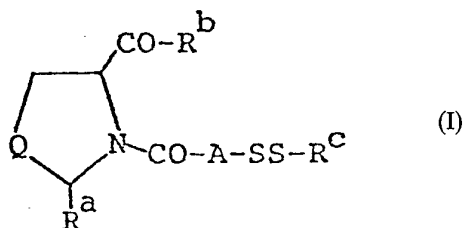


worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, oder ein Salz dieser Verbindung enthält.

36. Zusammensetzung nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung gemäss den Ansprüchen 11 bis 29 oder ein Salz dieser Verbindungen enthält.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Disulfidverbindungen der nachfolgend angegebenen Formel I, auf Verfahren zu ihrer Herstellung sowie auf pharmazeutische Zubereitungen, die den Blutdruck herabsetzen und ebenfalls zur Verhinderung oder Milderung von Komplikationen, die im Zusammenhang mit Diabetes mellitus stehen, eingesetzt werden können. – Diese Komplikationen sind die Bildung von Katarakten, Nervenleiden (Neuropathie), Nierenleiden und Netzhauterkrankungen.

Die erfindungsgemässen Disulfidverbindungen, die auch als Salze vorliegen können, weisen die folgende Formel auf



worin

Q ein Schwefelatom oder die Methylengruppe bedeutet;

R<sup>a</sup> R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup> oder R<sup>16</sup> bedeutet;

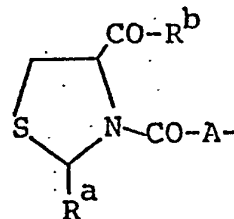
R<sup>b</sup> R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>14</sup> oder R<sup>17</sup> bedeutet;

R<sup>c</sup> R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup> oder R<sup>18</sup> bedeutet; und  
A eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise –CH<sub>2</sub>–, –CH(CH<sub>3</sub>)–, –(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, –CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>– oder –(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>– bedeutet.

5 R<sup>1</sup> bedeutet eine Acylmercapto-niederalkylgruppe, eine Alkylgruppe mit 8 bis 20 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Furylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Thienylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Pyridylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Naphthylgruppe und wobei in den genannten substituierten Gruppen die Substituenten 1 bis 3 Gruppen bedeuten, welche unabhängig voneinander aus der Gruppe Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyldioxy, Acyloxy, Acylmercapto, Halogenatome, Nitro, Amino, Niederalkylamino, Acylamino, Carboxy, Sulfamoyl und Niederalkylaminosulfonyl ausgewählt werden und vorzugsweise 2,6-Dimethyl-5-heptenyl, Cyclohexyl, S-Acetyl-2-mercaptoäthyl, Benzyl, Phenyl, 4-Methylphenyl, 2-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 4-Acetaminophenyl, 4-Benzoyloxycarbonylaminophenyl, 2-Carboxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Benzoyloxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Benzoyloxycarbonyloxyphenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 5-Chlor-2-hydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 3-Methoxy-4-pivaloyloxyphenyl, 3,4-Methyldioxyphenyl, 2-Acetoxyphenyl, 1-Naphthyl, 2-Furyl, 2-(5-Methyl)furyl, 2-Thienyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl oder 2-Hydroxy-5-sulfamoylphenyl bedeuten.

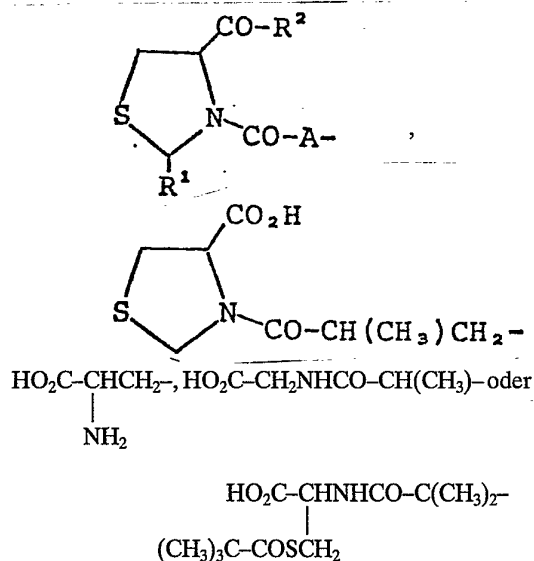
35 R<sup>2</sup> bedeutet eine Hydroxygruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Aminogruppe, eine Phenoxygruppe, eine substituierte Niederalkoxygruppe, wobei der Substituent eine Hydroxygruppe, eine Succinimidogruppe, eine Maleimidogruppe, eine Phthalimidogruppe oder eine Niederalkanoyloxygruppe ist oder eine substituierte Phenoxygruppe, wobei der Substituent eine Hydroxygruppe, eine Niederalkoxygruppe, oder ein Halogenatom ist und vorzugsweise ist R<sup>2</sup> eine Hydroxygruppe, eine Ethoxygruppe, eine Butoxygruppe, eine Aminogruppe, eine Succinimidomethoxygruppe, eine 1-Succinimidoethoxygruppe, eine Phthalimidomethoxygruppe, eine 2-Phthalimidoethoxygruppe, eine Pivaloyloxymethoxygruppe oder eine 1-Pivaloyloxyethoxygruppe.

50 R<sup>3</sup> bedeutet eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, eine Niederalkenylgruppe, eine Aralkylgruppe, eine Tetrahydrofurylniederalkylgruppe, den Substituenten R<sup>19</sup>, eine Gruppe der Formel



eine substituierte Niederalkylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten 1 oder 2 Gruppen sind, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Acyloxy, Amino, Niederalkylamino, Acylamino, Carboxy und Carbamoyl; bevorzugt ist R<sup>3</sup> die Methylgruppe, Ethyl-

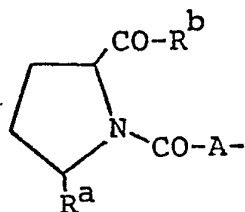
gruppe, n-Propylgruppe, n-Octylgruppe, Allylgruppe, 2-Hydroxyethylgruppe, Tetrahydrofurfurylgruppe, Benzylgruppe und eine der Gruppen der Formeln



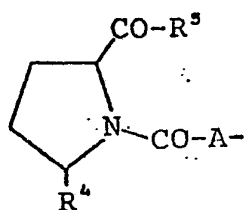
$R^4$  bedeutet eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, wobei der Substituent eine Niederalkylgruppe, eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Acyloxygruppe ist und vorzugsweise die Phenylgruppe, die 2-Hydroxyphenylgruppe, die 4-Hydroxyphenylgruppe oder die 2-Acetoxyphenylgruppe darstellt.

$R^5$  bedeutet eine Hydroxygruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Aminogruppe, eine Phenoxygruppe oder eine substituierte Niederalkoxygruppe, wobei der Substituent eine Phthalimido- oder eine Niederalkanoyloxygruppe ist und vorzugsweise handelt es sich dabei um eine Hydroxygruppe oder eine Pivaloyloxymethoxygruppe.

$R^6$  ist eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe, eine Tetrahydrofuryl-Niederalkylgruppe, eine Gruppe der Formel



oder eine substituierte Niederalkylgruppe, die mit 1 oder 2 Gruppen substituiert ist, welche unabhängig voneinander aus Carboxy, Carbamoyl, Amino und Acylamino ausgewählt werden; vorzugsweise handelt es sich dabei um n-Propyl, Allyl, Tetrahydrofurfuryl oder um eine Gruppe der Formel



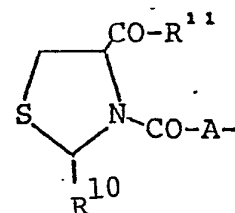
$R^7$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{16}$  bedeuten jeweils Wasserstoff oder eine Niederalkylgruppe

$R^8$  bedeutet eine Hydroxygruppe oder Niederalkoxygruppe und vorzugsweise eine Hydroxygruppe oder die Ethoxygruppe.

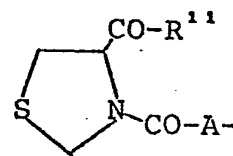
$R^9$  bedeutet eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe, eine Tetrahydrofuryl-niederalkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Aralkylgruppe, den Substituenten  $R^{19}$ , eine substituierte Niederalkylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe, wobei in diesen substituierten Gruppen Substituenten 1 oder 2 Gruppen sind, welche aus der folgenden Gruppe von Resten ausgewählt werden, nämlich Niederalkylgruppen, Hydroxygruppen, Niederalkoxygruppen, Acyloxygruppen, Aminogruppen, Niederalkylaminogruppen, Acylaminogruppen, Carboxygruppen und Carbamoylgruppen und bevorzugt sind n-Propyl, n-Octyl, Allyl oder Tetrahydrofurfuryl.

$R^{11}$  bedeutet eine Aminogruppe, Phenoxygruppe oder eine substituierte Niederalkoxygruppe, wobei der Substituent eine Hydroxygruppe, eine Succinimidogruppe, eine Maleimidogruppe, eine Phthalimidogruppe oder eine Niederalkanoyloxygruppe ist; bevorzugte Bedeutungen sind Pivaloyloxymethoxy oder Phthalimidomethoxy.

$R^{12}$  ist eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe, eine Tetrahydrofurylgruppe-niederalkylgruppe oder eine Gruppe der Formel



und bevorzugte Bedeutungen sind n-Propyl, Tetrahydrofurfuryl oder

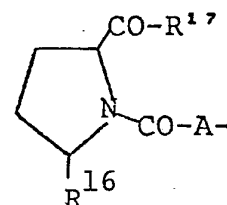


$R^{14}$  bedeutet eine Hydroxygruppe, eine Aminogruppe oder eine Niederalkoxygruppe und vorzugsweise eine Hydroxy- oder Ethoxygruppe.

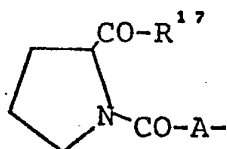
$R^{15}$  bedeutet eine Alkylgruppe mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe, eine Tetrahydrofuryl-niederalkylgruppe, eine Aralkylgruppe, eine substituierte Niederalkylgruppe, wobei der Substituent eine Carboxy- oder Carbamoylgruppe ist; bevorzugt sind n-Octyl, Allyl oder Tetrahydrofurfuryl.

$R^{17}$  ist eine Phenoxygruppe oder eine substituierte Niederalkoxygruppe, wobei der Substituent eine Hydroxygruppe, eine Succinimidogruppe, eine Maleimidogruppe, eine Phthalimidogruppe oder eine Niederalkanoyloxygruppe ist; bevorzugt sind Pivaloyloxymethoxy und 2-Phthalimidomethoxy.

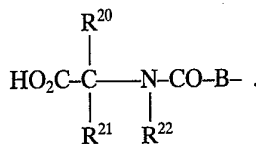
$R^{18}$  bedeutet eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe, eine Tetrahydrofuryl-niederalkylgruppe oder eine Gruppe der Formel



und bevorzugt sind Tetrahydrofurfuryl oder die Gruppe



R¹⁹ bedeutet eine Gruppe der Formel



B bedeutet eine Niederalkylengruppe.

R²⁰ und R²² bedeuten jeweils Wasserstoff oder eine Niederalkylgruppe.

R²¹ bedeutet ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Acylmercapto-niederalkylgruppe;

Acyl bedeutet Niederalkanoyl, Benzoyl oder Benzyloxycarbonyl; wobei die genannten Niederalkyl-, Niederalkoxy-, Niederalkyldioxy-, Niederalkenyl-, Niederalkylen- und Niederalkanoylgruppen 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten.

Die hier gegebenen Definitionen werden auch im weiteren verwendet.

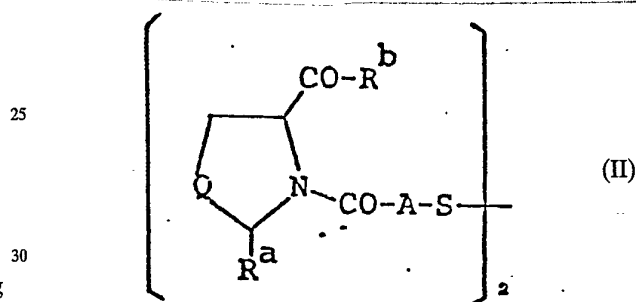
Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I sind Disulfid-Verbindungen und diese Ester bzw. Amide von Mercaptoacylaminosäuren sind sehr wirksam als Inhibitoren für das Angiotensin I-umwandelnde Enzym und für die Bekämpfung des Symptoms des Bluthochdruckes. Sie setzen Mercaptoacylaminosäuren frei, welche bereits als wirksam bekannt sind, und zwar durch enzymatische und/oder chemische Spaltung der Disulfid-Bindung und durch enzymatische Hydrolyse ihrer Ester oder Amide, wenn sie an Menschen oder Tieren verabreicht werden. Mercaptoacylaminosäuren unterliegen im allgemeinen der Desaktivierung durch Oxidation in vivo und der Zersetzung bei der Herstellung oder ihrer Verarbeitung oder aufgrund von Alterung, weil diese Verbindungen chemisch und biologisch aktive Sulfhydrylgruppen aufweisen. Dementsprechend bestehen die Probleme mit diesen Verbindungen darin, dass ihre Aktivität abnimmt und ihre Wirksamkeitszeit verkürzt wird. Es wurden umfangreiche Untersuchungen durchgeführt, um diese Probleme zu lösen. Ein erster Versuch bestand darin, den Schutz durch Acylierung der Sulfhydrylgruppe zu erreichen und dies führte dazu, dass die Wirkungsdauer etwas erhöht wurde. Aufgrund weiterer Untersuchungen erreichte man den lang andauernden Effekt in vivo durch Konversion der Sulfhydrylgruppe in die Disulfidgruppe. Zusätzlich dazu geben diese Disulfidverbindungen keine Verminderung der Wirksamkeit und keine Abgabe von schlechten Gerüchen durch Zersetzung während der Herstellung oder bei Alterung. Die Bildung eines Esters oder eines Amides der Disulfidverbindung führte nicht nur zu einer Verlängerung der Lagerfähigkeit, sondern auch zu einer Verbesserung der Absorptionscharakteristika als Folge der Erhöhung der Lipophilicität.

Andererseits hat es sich überraschenderweise herausgestellt, dass die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I wirksam sind zur Verhinderung oder Linderung von diabetischen Komplikationen.

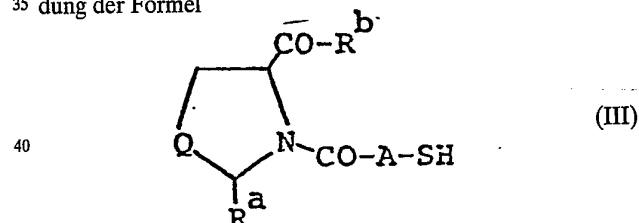
Bei Diabetes-Patienten führen hohe Spiegel an Hexosen (beispielsweise Glucose, Galactose und ähnliche) im Blut zur Ansammlung von Zucker-Alkoholen (Sorbit, Galactitol und ähnlichem) im Gewebe. Es ist bekannt, dass diese Ansammlung das Quellen dieser Zellen bewirkt, wodurch Komplikationen auftreten, wie diabetisches Cataract, diabetische Bindehautkrankungen (Retinopathie), diabetische Nierenerkrankungen

(Nephropathie), diabetische Nervenleiden (Neuropathie) und ähnliches; (R. Quan-Ma et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 22, 492 [1966]). Beispielsweise haben R. Gitzelman et al. dargelegt, dass der Cataract bewirkt wird durch die Ansammlung von Zuckeralkoholen (Exptl. Eye Res., 6, 1 [1967]). Ein Bericht von Konoshita et al. zeigt, dass Aldose-reductase, welche Aldosen zu den entsprechenden Zuckeralkoholen reduziert, an der Entstehung dieser diabetischen Komplikationen beteiligt ist und dass wirksame Inhibitoren für Aldosereductase nützlich sind (Jpn. J. Ophthalmol., 20, 399 [1976]). Auf Basis der obigen Informationen, wurde die Aldose reductase-Inhibition der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I untersucht, die Resultate dieser Untersuchungen zeigten, dass diese Verbindungen nützlich sind als Medikamente für die Therapie oder Prophylaxe von diabetischen Komplikationen und zwar aufgrund ihrer starken Aldose eductase-Inhibitor Wirkung.

Wie schon weiter oben erwähnt, bezieht sich die vorliegende Erfindung auch auf Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I bzw. von Verbindungen der Formel II, die unter die allgemeine Formel I fallen. Verbindungen der Formel



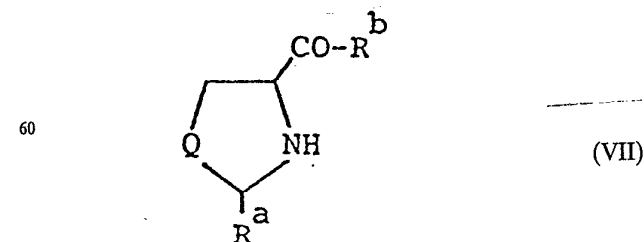
worin die Substituenten weiter oben definiert sind, sowie Salze dieser Verbindungen werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel



mit einem Oxydationsmittel oxidiert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

Man kann in Gegenwart einer Base, wie z. B., NaOH, Natriumbicarbonat usw., durch Einwirkung von Luft oder einem äquivalenten Oxydationsmittel, wie z. B. Jod, Eisen-(III)-chlorid, Wasserstoffperoxid, Natriumpersulfat usw., in Wasser, 50 Methanol, Essigsäure oder einem gemischten Lösungsmittel oxidieren. Bevorzugt arbeitet man bei einer Temperatur im Bereich von 5 bis 60°C.

Nach einem weiteren erfindungsgemässen Verfahren werden die weiter oben beschriebenen Verbindungen der Formel II 55 erhalten, indem man eine Verbindung der Formel



mit einer Dithiodialkansäure oder mit einem Dithiodialkanoyldihalogenid der Formel



worin Y die Hydroxygruppe oder Halogen bedeutet, oder mit einem Dithiodialkanoylanhydrid der Formel



acyliert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

Vorzugsweise arbeitet man unter den folgenden Bedingungen:

Wenn Y in der Formel VIII eine Hydroxygruppe bedeutet, wird eine Verbindung der Formel VII mit der halben molaren Quantität eines gemischten Anhydrides aus Dithiodialkansäure in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Essigsäureäthylester, Dimethylformamid, Pyridin und ähnlichem, oder in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid und ähnlichem, das eine geeignete Menge an Wasser enthält und gegebenenfalls, wenn dies notwendig ist, in Gegenwart von Alkali oder einer Base, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat, Triäthylamin, N-Methylmorpholin, Dicyclohexylamin und ähnlichen, bei einer Temperatur im Bereich von  $-20$  bis  $50^\circ\text{C}$  acyliert.

Das gemischte Anhydrid kann aus einer Dithiodialkansäure der Formel VIII, wobei Y eine Hydroxylgruppe bedeutet, hergestellt werden, und es wird gewöhnlich die doppelte molare Menge eines Chlorameisensäurealkylesters, beispielsweise Chlorameisensäureäthylester, Chlorameisensäure-, Isobutylester usw., in Gegenwart der weiter oben genannten organischen Basen in dem weiter oben angegebenen wasserfreien organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von  $-20$  bis  $-5^\circ\text{C}$  angewandt.

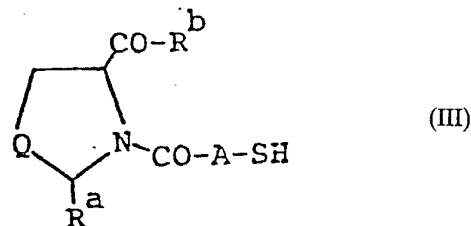
Wenn Y in der Formel VIII die Hydroxygruppe bedeutet und eine Verbindung der Formel VII keine Carboxylgruppe enthält, dann kann die Verbindung der Formel VII mit einer halben molaren Menge an Dithiodialkansäure der Formel VIII und N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in den obigen organischen Lösungsmitteln (einfach oder gemischt) bei einer Temperatur im Bereich von  $0^\circ\text{C}$  bis zur Temperatur des Rückflusses acyliert werden.

Wenn Y in der Formel VIII ein Halogenatom ist, kann eine Verbindung der Formel VII mit der Hälfte der molaren Menge eines Dithiodialkanoyl-dihalogenides der Formel VIII in Gegenwart des genannten Alkali oder der Base in Wasser, wasserfreiem organischem Lösungsmittel, wie z. B. Aceton, Ether, Tetrahydrofuran, Chloroform, Dichlormethan, Dioxan, Acetonitril, Essigsäureäthylester, N,N-Dimethylformamid und ähnlichem (einzeln oder gemischt) oder Wasser unter Zusatz einer geeigneten Menge eines organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur im Bereich von  $0$  bis  $50^\circ\text{C}$  bis Zimmertemperatur acyliert werden.

Diese Acylierungs-Reaktion wird gewöhnlich durch Verwendung eines üblichen Kupplungsmittels, wie z. B. N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin (EEDQ), Äthoxyacetylen, Carbonyldiimidazol (CDI), N-Äthyl-5-phenylisoxazol-3'-sulfonat (Woodward's Reagents K), Diphenylphosphorylazid (DDPA), 1-Äthyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (wasserlösliches Carbodiimid) und ähnlichen Verbindungen erreicht, die für die Peptid-Synthese, wie auch die obige sogenannte «Verfahrensweise der gemischten Anhydride» sowie auch das DDC-Verfahren und die Schotten-Baumann-Reaktion üblich sind.

Das dritte erfindungsgemäße Verfahren bezieht sich auf die Herstellung der Verbindungen der Formel I, die erhalten wer-

den, indem man Verbindungen der Formel



mit einer Verbindung der Formel



15 worin Z eine Abgangsgruppe darstellt, umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

Vorzugsweise bedeutet in Verbindungen der Formel X Z eine der folgenden Gruppen:

20  $-\text{SO}_3\text{E}$ ,  $-\text{SCN}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}$ ,  $-\text{SCO}_2\text{R}^{24}$  oder  $-\text{SO}_2\text{R}^{25}$ , worin  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$  oder  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$  ist,  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$  oder  $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  bedeutet und E ein Alkalimetall darstellt.

In Verbindungen der Formel X ist Z bevorzugt eine Imidogruppe, wie z. B. Phthalimido oder Succinimido, und man arbeitet gewöhnlich in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Methanol, Ethanol oder Essigsäureethylesters, oder in einem Alkohol, wie Methanol oder Ethanol, der Wasser enthält, bei Rückflusstemperatur.

Die Verbindung der Formel X, in welcher Z eine Imidogruppe bedeutet, kann erhalten werden, indem man eine Verbindung 30 der Formel



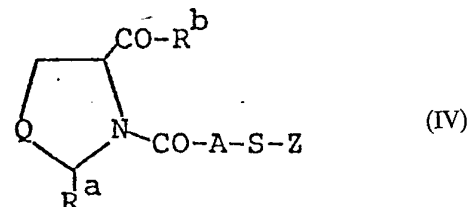
oder eine Verbindung der Formel



in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise Hexan, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder 1,2-Dichloroäthan, bei etwa  $0^\circ\text{C}$  halogeniert und sodann 40 das so erhaltene Sulphenylhalogenid mit einem Alkalimetall oder einem Triäthylaminsalz eines Imides, wie z. B. Phthalimid oder Succinimid, im gleichen Lösungsmittel oder in N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur von  $0^\circ\text{C}$  bis Zimmertemperatur umsetzt.

Die nachfolgend beschriebenen bevorzugten Verfahren können ebenfalls zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eingesetzt werden:

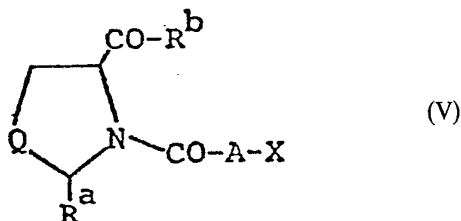
50 Eine Disulfide Verbindung der Formel II wird durch Reaktion einer Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel



erhalten. Hierbei arbeitet man gewöhnlich in Wasser oder in einem Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol und ähnliche, welche Alkali, beispielsweise Natriumhydroxid, Natriumcarbonat und ähnliche, enthält oder in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Essigsäureäthylester, Ether, Tetrahydrofuran, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Mischlösungsmittel aus den obigen und ähnliche, und wenn dies notwendig ist, kann das Lösungsmittel Triethylamine enthalten. Man arbeitet vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von  $-30$  bis  $40^\circ\text{C}$ .



Eine Verbindung der Formel IV kann erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel III mit einem leichten Überschuss an Thiocyanogen, Cyanogen, Cyanogenchlorid, Distickstofftetraoxid, Carboalkoxysulfonylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid oder Benzosulfonylchlorid umsetzt, und zwar im gleichen Lösungsmittel und im gleichen Temperaturbereich und wenn nötig, in Anwesenheit von Triethylamin oder dem oben erwähnten Alkali und man kann das Produkt in der nächsten Reaktion ohne Isolation einsetzen. Eine Verbindung der Formel IV, in welcher Z eine Gruppe der Formel  $-\text{SO}_3\text{E}$  bedeutet, kann hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



wobei in dieser Formel X ein Halogenatom bedeutet, was auch im weiteren gilt, mit einem Alkalimetallthiosulfat in einem Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol und ähnliche, umsetzt, der Wasser enthält, und zwar arbeitet man bevorzugt zwischen Zimmertemperatur und Rückflusstemperatur. Die Verbindung der Formel IV kann in einer wässrigen Alkalilösung, beispielsweise Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid oder ähnliche, erwärmt werden, wobei man die Disulfidverbindung der weiter oben angegebenen Formel II erhält.

Eine Verbindung der Formel IV, in welcher  $\text{Z} = \text{SO}_2\text{R}^{25}$  bedeutet, kann ebenso erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel V mit einem Alkalimetallthiosulfonat der Formel



umsetzt, das aus dem entsprechenden Alkyl- oder Arylsulfonylchlorid und dem Alkalimetallsulfid, in einem Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol und ähnliche, hergestellt werden kann, indem man z. B. eine geeignete Menge Wasser zusetzt und, wenn nötig, in Gegenwart von Alkali, d. h. beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, bei einer bevorzugten Temperatur im Bereich von 20 bis 80°C arbeitet.

Eine Verbindung der Formel II kann ebenfalls hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel VII, die weiter oben angeführt ist, mit einer Halogenalkansäure oder mit einer Halogenalkansäurehalogenid der Formel



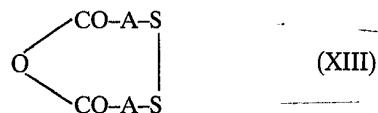
unter den gleichen Bedingungen, wie dies weiter oben beschrieben wurde, acyliert und anschließend die so erhaltene, acylierte Verbindung der Formel V mit Natriumdisulfid in Wasser, einem Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol usw., oder einem Wasser enthaltenden Alkohol bei einer bevorzugten Temperatur zwischen 20°C und der Rückflusstemperatur behandelt.

Eine Disulfidverbindung der Formel I kann ebenfalls durch Reaktion einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel XI unter den gleichen Bedingungen, wie dies weiter oben beschrieben wurde, hergestellt werden.

Eine bevorzugte Möglichkeit zur Herstellung der Disulfidverbindung der Formel I beruht auf einer Austauschreaktion einer Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel XII oder durch Austauschreaktion eines Disulfides der Formel II mit einer Verbindung der Formel XI in Wasser, einem Alkohol, beispielsweise Methanol oder Ethanol, oder einem Alkohol der Wasser enthält und zwar bei einem pH-Wert von 5-9 und gegebenenfalls, wenn dies notwendig ist, unter Zusatz von

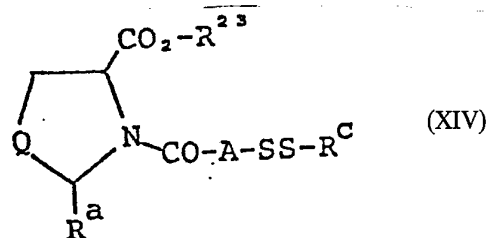
Alkali, wie Natriumhydroxid, Kaliumbicarbonat und ähnliche, bei Zimmertemperatur.

Eine Disulfidverbindung der Formel I, in welcher  $\text{R}^c$  eine Gruppe der Formel  $-\text{A-CO}_2\text{H}$  ist, kann erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel VII mit einem Dithiodialkansauredihalogenid der Formel VIII umsetzt, wobei in dieser Formel Y ein Halogenatom bedeutet. Man kann auch ein Dithiodialkansaureanhydrid der Formel

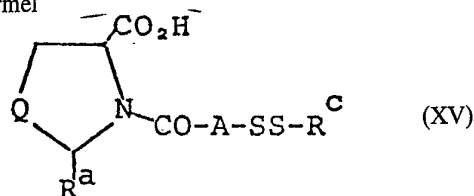


unter Bedingungen, die weiter oben beschrieben sind, einsetzen und sodann mit einer sauren wässrigen Lösung, beispielsweise normale wässrige Chlorwasserstoffsäurelösung, behandeln.

Ein bevorzugter erfindungsgemäßer Disulfidester der Formel



wobei in dieser Formel  $\text{R}^{23}$  eine Niederalkylgruppe, die Phenylgruppe, eine substituierte Niederalkylgruppe, bei der der Substituent einer Hydroxygruppe, eine Succinimidogruppe, eine Maleimidogruppe, eine Phthalimidogruppe oder eine Niederalkanoyloxygruppe ist, oder eine substituierte Phenylgruppe, in welcher der Substituent eine Hydroxygruppe, eine Niederalkoxygruppe oder ein Halogenatom ist, bedeutet, was auch im weiteren gilt, kann erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel



mit einem Halogenid oder einem Alkohol der Formel



unter den folgenden bevorzugten Bedingungen verestert:

Wenn in der Formel XVI Y eine Hydroxygruppe bedeutet, wird die Verbindung der Formel XV in Gegenwart eines sauren Katalysators, beispielsweise Chlorwasserstoff, konzentrierte Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure, Bortrifluorid und ähnliche, mit dem Alkohol der Formel XVI verestert, wenn nötig unter Zugabe eines azeotropen Lösungsmittels, beispielsweise Benzol, Chloroform, 1,2-Dichloroethan und ähnliche, bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur und Rückflusstemperatur.

Wenn in der Formel XVI Y ein Halogenatom bedeutet, wird die Verbindung der Formel XV gewöhnlich in Gegenwart von Alkali oder einer organischen Base, beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat, Natriumhydroxid, Triäthylamin und ähnliche, bei einer Temperatur im Bereich zwischen Zimmertemperatur und 100°C in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, N,N-Dimethylformamid und ähnliche, verestert, man kann aber auch in Gegenwart von Alkali oder einem Alkoxid, beispielsweise Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natriummethanolat,

Kaliummethanolat, Kalium-tert-butoxyd und ähnliche, in einem wasserfreiem Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol, tert-Butanol und ähnliche, oder in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur und Rückflusstemperatur verestern.

Eine erfindungsgemässe Acylverbindung der Formel I, in welcher R<sup>a</sup> eine substituierte Phenylgruppe ist, die durch eine Acyloxygruppe oder Acylaminogruppe substituiert ist, wird vorzugsweise erhalten, indem man eine Verbindung der Formel I, in welcher R<sup>a</sup> eine Phenylgruppe ist, die mit einer Hydroxygruppe oder einer Aminogruppe substituiert ist, verestert, und zwar mit einem Säureanhydrid oder einem Acylhalogenid in Gegenwart von Alkali oder einer organischen Base, wie Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat oder Triethylamin, in Wasser, einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Benzol, Dichlormethan und ähnlichen, oder Wasser enthaltenden organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 50°C.

Diese Acylierungsreaktion kann ebenso durchgeführt werden, indem man in Gegenwart eines Katalysators, wie konzentrierte Schwefelsäure, geschmolzenes Zinkchlorid oder wasserfreies Natriumsalz der Säure, im Säureanhydrid oder im Acylhalogenid bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur bei 80°C umsetzt. Gegebenenfalls, wenn dies notwendig ist, kühlt man auf 0°C ab oder man führt die Reaktion mit dem Säureanhydrid oder dem Säurehalogenid in Pyridin oder Triethylamin bei einer Temperatur bei zirka 5°C bis Zimmertemperatur durch, und wenn es notwendig ist, arbeitet man unter Erwärmung bis zur Rückflusstemperatur.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I, deren Herstellung weiter oben beschrieben wurde, können die üblichen Salze bilden, wie sie gewöhnlich in Medikamenten angewandt werden, wie z. B. Natriumsalze, Kaliumsalze, Kalziumsalze, Aluminiumsalze, Ammoniumsalze, Diethylaminsalze, Triethanolaminsalze und ähnliche.

Die Verbindungen der Formel I weisen eine Stereoisomerie auf. Die Stereoisomeren werden ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst; in den Verbindungen der Formel I sind ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe vorhanden.

#### Beispiel 1:

Herstellung von (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]-bis[2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] (Verbindung 1).

Zu einer Lösung von 3,1 g (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure in 80 ml Methanol werden unter Rühren 101 ml 0,1 N wässrige Kaliumtrijodidlösung tropfenweise zugefügt. Die so erhaltene Mischung wird während 10 Minuten bei Zimmertemperatur fortwährend gerührt und sodann wird das Methanol in Vakuum entfernt. Die abgetrennten Kristalle der erwünschten Verbindung werden abfiltriert. Die Ausbeute beträgt 2,9 g (93%).

Die Verbindungen, welche in den Tabellen I, II und III angeführt sind, wurden nach den gleichen Verfahrensweisen, wie oben beschrieben, hergestellt. In ähnlicher Weise werden die in der Folge aufgeführten Verbindungen nach der gleichen Verfahrensweise hergestellt:

\* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-benzyl-4-thiazolidincarbonsäure aus (4R)-2-Benzyl-3-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure: amorph.;  $[\alpha]_D^{25} - 151,0^\circ$  (c = 1,0, MeOH).

\* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(2-chlorphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(2-Chlorphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 133 bis 134°C;  $[\alpha]_D^{26} - 64,6^\circ$  (c = 1,0, MeOH).

\* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(4-chlorphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(4-Chlorphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure: amorph.;  $[\alpha]_D^{26} + 77,1^\circ$  (c = 1,0, MeOH).

5 \* (4R,4'R)-3,3'-[2,2'-Dithiobis(acetyl)]bis[2-(4-dichlorphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure aus (4R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-3-(2-mercaptoacetyl)-4-thiazolidincarbonsäure: amorph.;  $[\alpha]_D^{25} - 303,8^\circ$  (c = 0,3 MeOH).

10 \* (4R,4'R)-3,3'-[2,2'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(4-fluorphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(4-Fluorphenyl)-3-(2-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 199 bis 200°C;  $[\alpha]_D^{26} + 92,2^\circ$  (c = 1,0, MeOH).

15 \* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-(4-dimethylaminophenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(4-Dimethylaminophenyl)-3-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure: amorph.;  $[\alpha]_D^{25} + 4,2^\circ$  (c = 0,5, MeOH).

20 \* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-(4-acetaminophenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(4-Acetaminophenyl)-3-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 169 bis 173°C;  $[\alpha]_D^{25} + 126,0^\circ$  (c = 1,1, MeOH).

25 \* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(2-carboxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(2-Carboxyphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 207 bis 208°C (Zers.);  $[\alpha]_D^{25} + 236,5^\circ$  (c = 0,6, MeOH).

30 \* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(4-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure: amorph.;  $[\alpha]_D^{26} + 78,5^\circ$  (c = 1,0, MeOH).

35 \* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-(3-mercapto-2-methylpropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 134 bis 345°C (Zers.);  $[\alpha]_D^{24} + 179,0^\circ$  (c = 1,1, MeOH).

40 \* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure: amorph.;  $[\alpha]_D^{26} + 104,7^\circ$  (c = 1,0, MeOH).

45 \* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-(5-methylfuryl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-2-[2-(5-methylfuryl)-4-thiazolidincarbonsäure: Öl;  $[\alpha]_D^{25} + 78,1^\circ$  (c = 1,0, MeOH).

\* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-(3-pyridyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-2-(3-pyridyl)-4-thiazolidincarbonsäure: amorph.;  $[\alpha]_D^{25} - 13,5^\circ$  (c = 1,0, MeOH).

50 \* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-(4-pyridyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-2-(4-pyridyl)-4-thiazolidincarbonsäure: amorph.;  $[\alpha]_D^{23} + 64,0^\circ$  (c = 1,0, MeOH).

55 \* 1,1'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]bis-(5-phenyl-2-pyrrolidincarbonsäure] aus 1-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-5-phenyl-2-pyrrolidincarbonsäure: Smp. 138 bis 142,5°C;  $[\alpha]_D^{29} - 29,4^\circ$  (c = 1,0, MeOH).

60 \* 1,1-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[5-(4-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure] aus 1-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure: Smp. 154 bis 157°C.

#### Beispiel 2:

Herstellung von (4R)-3-(3-Bromopropanoyl)-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 55).

65 Zu einer Lösung von 22,5 g (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure und 21,2 g Natriumcarbonat in 200 ml Wasser, die in einem Eiswasserbad gekühlt wird, wird unter

Rühren 18,8 g 3-Brompropanoylchlorid tropfenweise hinzugefügt. Die so erhaltene Mischung wird dauernd während 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, sodann mit 2N wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung ausgesäuert und mit 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Essigsäureethylesters in Vakuum werden 100 ml Chloroform dem Rückstand zugefügt und die abgetrennten Kristalle werden abfiltriert, wodurch man 24,3 g (70%) des Produktes erhält. Das Produkt wird aus Methanol umkristallisiert, wodurch man die erwünschte Verbindung erhält mit einem Schmelzpunkt von 109 bis 115°C und im IR-Spektrum (aufgenommen in Nujol) treten die folgenden Signale auf: 3330, 1709, 1629, 1594, 1229, 1198, 1029 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 3:

Herstellung von (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]-bis[2-(2-hydroxyl)-4-thiazolidincarbonsäure] (Verbindung 1).

Eine Lösung von 6,9 g der Verbindung 55 in 15 ml Ethanol wird mit einer Lösung von 5 g Natriumthiosulfat in 7,5 ml Wasser vermischt. Die so erhaltene Mischung wird während 5 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt und schliesslich dampft man in Vakuum ab. Nach Zugabe von 50 ml Äther wird das Rohprodukt gesammelt, wodurch man 9,2 g des Bunte's Salzes erhielt. Die Lösung von 9,2 g des Bunte's Salzes in 40 ml 2N wässriger Kaliumhydroxydlösung wird während 1 Stunde erhitzt und schliesslich mit 2N wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert. Die niedergeschlagenen Kristalle der erwünschten Verbindung werden abfiltriert. Die Ausbeute beträgt 2,8 g (45%).

Diese Kristalle sind identisch mit denjenigen, welche in Beispiel 1 beschrieben wurden. Die Verbindungen, die in Tabelle 1 angeführt sind, werden nach der gleichen Verfahrensweise, wie oben beschrieben, hergestellt.

#### Beispiel 4:

Herstellung von (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]-bis[2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] (Verbindung 1).

Zu einer Lösung von 4,7 g (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure in 150 ml Essigsäureethylester wird unter Rühren eine Lösung von 5 ml Tetrachlorkohlenstoff, enthaltend 0,7 g Distickstofftetroxid, tropfenweise bei -20°C im Dunkeln hinzugefügt. Die so erhaltene Mischung wird bis zu 0°C erwärmt, und wobei man weiter rührt und man belässt bei dieser Temperatur während 2 Stunden; anschliessend werden 50 ml Eiswasser zugefügt. Die organische Schicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die abgeschiedenen Kristalle der erwünschten Verbindung werden abfiltriert. Die Ausbeute beträgt 2,9 g (62%).

Diese Kristalle sind identisch mit denjenigen, welche in Beispiel 1 beschrieben sind und die Verbindungen, welche in den Tabellen I und II dargestellt sind, werden nach der gleichen Verfahrensweise, wie oben hergestellt.

#### Beispiel 5:

Herstellung von (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(2S)-methylpropanoyl]]bis[2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] (Verbindung 2).

Zu einer Lösung von 2,3 g (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure und 2,1 g Natriumcarbonat in 20 ml Wasser, welche in einem Eis-Wasserbad gekühlt wird, wird unter Rühren tropfenweise 1,6 g (2S,2'S)-3,3'-Dithiobis(2-methylpropanoylchlorid), hergestellt aus Thionylchlorid und (2S,2'S)-

3,3'-Dithiobis-(2-methylpropansäure): Smp. 125 bis 126,5°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -220° (c=0,5, 0,5N wässrige Ammoniaklösung) hinzugefügt. Die so erhaltene Mischung wird dauernd während 1 Stunde gerührt und schliesslich mit 2N wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert. Die abgeschiedenen Kristalle der erwünschten Verbindungen werden abfiltriert. Die Ausbeute beträgt 3,0 g (90%).

Die in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen werden nach der gleichen Verfahrensweise, wie oben beschrieben, hergestellt. In ähnlicher Weise werden die in der Folge aufgeführten Verbindungen der genannten Verfahrensweise hergestellt.

\* (4R,4'R)-3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(S-acetyl-2-mercaptoethyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(S-Acetyl-2-mercaptoäthyl)-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 159°C (Zers.).

\* (4R,4'R)-3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(4-benzyloxy-carbonylaminophenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(4-Benzyloxy-carbonylaminophenyl)-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 147 bis 150°C (Zers.).

\* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-(3-benzoyloxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(3-Benzoyloxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 156°C (Zers.); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -105° (c=1,0, DMSO).

\* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis[(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-(4-benzyloxy-carbonyloxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(4-Benzyloxy-carbonyloxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 153°C (Zers.); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -87,5° (c=1,0, DMSO).

\* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 174 bis 175°C (Zers.); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -105,2° (c=0,6, DMSO).

\* (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(3-methoxy-4-pivaloyloxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R)-2-(3-Methoxy-4-pivaloyloxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure: Smp. 129 bis 130°C (Zers.); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -86,7° (c=1,0, DMSO).

#### Beispiel 6:

Herstellung von (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(2S)-2-methylpropanoyl]]bis[2-(4-methoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] (Verbindung 12).

Zu einer Lösung von 1,2 g (2S,2'S)-3,3'-Dithiobis(2-methylpropansäure) und 1,4 ml Triethylamin in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, die auf -10°C gekühlt wurde, wurde unter Rühren 1,3 ml Isobutylchlorameisensäureester tropfenweise zugefügt. Die so erhaltene Aufschlämmung wird kontinuierlich während 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und sodann wird eine Lösung von 2,4 g (4R)-2-(4-Methoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure und 1,4 ml Triethylamin in 3 ml Wasser und 10 ml Tetrahydrofuran zugefügt. Die so erhaltene Mischung wird während einer Stunde gerührt und schliesslich mit 0,5N wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert. Die abgetrennten Kristalle der erwünschten Verbindung werden abfiltriert. Die Ausbeute beträgt 1,6 g (47%).

Die Verbindungen, welche in den Tabellen I und II aufgeführt sind, werden nach der gleichen Verfahrensweise hergestellt, die oben beschrieben ist.

#### Beispiel 7:

Herstellung des Natriumsalzes von (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] (Verbindung 5).

Zu einer Lösung von 22,5 g (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure und 14,9 g Natriumcarbonat in 300 ml Wasser, die in einem Eis-Wasserbad gekühlt wird, wird unter Rühren 14,6 g 3,3'-Dithiodipropanoyldichlorid tropfenweise

zugegeben. Die so erhaltene Mischung wird kontinuierlich während 1 Stunde gerührt, anschliessend mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsalz getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in normaler wässriger Natriumhydroxydlösung gelöst und die so erhaltene Lösung wird mit normaler wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert.

Die abgetrennten Kristalle werden filtriert und man löst in normaler wässriger Natriumhydroxydlösung. Zu der so erhaltenen Lösung werden tropfenweise Isopropylalkohol zugefügt und sodann werden die abgeschiedenen Kristalle der erwünschten Kristalle abfiltriert. Die Ausbeute betrug 26,9 g (80%).

Dieses Natriumsalz wird in Wasser gelöst und sodann wird die erhaltene Lösung mit normaler wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert, wodurch man die freie Säure der erwünschten Verbindung erhält, welche identisch ist mit Verbindung 1, welche in Beispiel 1 beschrieben worden ist. Das Salz kann ebenso aus Natriumhydroxyd und Verbindung 1, welche nach einer anderen Verfahrensweise erhalten wurde, hergestellt werden.

Das Kaliumsalz (Verbindung 6) wird unter Anwendung von Kaliumhydroxyd anstelle von Natriumhydroxyd hergestellt.

#### Beispiel 8:

Herstellung von (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]-bis-[2-(2-Hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] (Verbindung 1).

Zu 1,6 g Natriumsulfid, gelöst in 30 ml 95%igem Ethanol, werden 0,7 g Schwefel unter Erhitzen auf Rückflusstemperatur zugefügt. Die so erhaltene Mischung wird gerührt, bis sich der Schwefel löst. Diese heisse Lösung wird zu der Lösung von 7,4 g der Verbindung 55, wie sie in Beispiel 2 erhalten wurde, und 0,9 g Natriumhydroxyd in 30 ml 95%igem Äthanol unter leichten Rückflussbedingungen zugefügt. Die erhaltene Lösung wird während 3 Stunden auf Rückflussbedingungen erhitzt, über Nacht stehen gelassen und schliesslich in Vakuum eingeeengt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser wird die zurückbleibende Lösung mit 2N wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert. Die abgeschiedenen Kristalle der erwünschten Verbindungen werden abfiltriert. Die Ausbeute beträgt 3,9 g (58%).

Diese Kristalle sind identisch mit denjenigen, welche in Beispiel 1 beschrieben worden sind. Die Verbindungen, welche in der Tabelle 1 aufgeführt werden, werden nach der gleichen Verfahrensweise, wie oben beschrieben, hergestellt.

#### Beispiel 9:

Herstellung von (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-propyldisulfanylpropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 34).

Zu einer Lösung von 3,1 g (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure in 30 ml normaler wässriger Natriumhydroxydlösung wird unter Rühren 3,6 g Natriumpropylthiosulfat, erhalten durch Abdampfen einer unter Rückfluss kochenden Lösung von Propylbromid und Natriumthiosulfat in Äthanol-Wasser-Lösung, während 2 Stunden und anschliessender Filtration nach Zugabe von Äthanol zum Rückstand und Abdampfen des Filtrates, zugesetzt. Die so erhaltene Lösung wird kontinuierlich während 1 Minute bei Zimmertemperatur gerührt und schliesslich mit 10%iger wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird durch Kolonnenchromatographie auf Silicagel gereinigt, wodurch man die erwünschte Verbindung in Form eines amorphen Pulvers erhielt. Die Ausbeute beträgt 1,2 g (31%).

Die Verbindungen, welche in den Tabellen IV und V aufgeführt sind, werden nach der gleichen Verfahrensweise, wie oben beschrieben, hergestellt. In ähnlicher Weise werden die in der Folge aufgeführten Verbindungen entsprechend dieser Verfahrensweise hergestellt:

- \* (4R)-3-[3-(2-Hydroxyäthyl)disulfanyl]propanoyl]-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure aus (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure.
- 10 \* (4R)-3-(3-Benzyl)disulfanylpropanoyl]-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure aus (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure.
- \* 1-(3-Allyl)disulfanylpropanoyl]-5-(2-hydroxyphenyl)-2-(pyrrolidincarbonssäure aus 5-(2-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercaptopropanoyl)-2-pyrrolidincarbonsäure.
- 15 \* 5-(2-Hydroxyphenyl)-1-[3-[(tetrahydrofurfuryl)disulfanyl]propanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure aus 5-(2-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercaptopropanoyl)-2-pyrrolidincarbonsäure.
- \* (4R)-3-[(2S)-3-Allyl]disulfanyl-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure aus (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure.
- 20 \* Äthyl (4R)-3-[(2S)-2-methyl-3-propyldisulfanylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonyl aus Äthyl (4R)-3-[(2S)-3-mercaptopropanoyl]-4-thiazolidincarbonyl.
- 25 \* (4R)-3-[(2S)-Methyl-3-octyldisulfanylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure aus (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure.
- \* (2S)-1-[(2S)-3-Allyl]disulfanyl-2-methylpropanoyl]prolin aus (2S)-1-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]prolin.
- 30 \* (2S)-1-[(2S)-3-Methyl-3-octyldisulfanylpropanoyl]prolin-ethylester aus (2S)-1-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]prolin-ethylester.

#### Beispiel 10:

35 Herstellung von (4R)-3-(3-Ethyl)disulfanylpropanoyl]-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 31).

Zu einer Lösung von 2,3 g Ethyldisulfanylameisensäuremethylester in 10 ml Methanol, erhalten aufgrund der Reaktion von Äthylmercaptan mit Carbomethoxysulfonylchlorid bei etwa 0°C während 1 Stunde in Methanollösung und anschliessender Destillation der erhaltenen Mischung, wird unter Rühren eine Lösung von 4,7 g (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure und 2,1 ml Triethylamin in 20 ml Methanol tropfenweise bei Zimmertemperatur zugefügt. Nach Zugabe wird die erhaltene Lösung sofort mit 2N wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert und 150 ml Essigsäureethylester und 50 ml Wasser werden zugegeben. Die organische Schicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird durch Chromatographie auf einer Kolonne mit Silicagel gereinigt und man erhält die erwünschte Verbindung in Form eines Öles. Die Ausbeute beträgt 1,2 g (33%).

Die Verbindungen, welche in den Tabellen IV und V aufgeführt sind, werden nach der gleichen Verfahrensweise, wie oben beschrieben, hergestellt.

#### Beispiel 11:

60 Herstellung von (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-octyldisulfanylpropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 36).

Eine Lösung von 2,3 g (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure und 2,9 g N-(Octylthio)phthalimid in 50 ml Ethanol, erhalten durch die Zugabe von Brom zu Dioctyldisulfid oder Octylmercaptan in Kohlenstofftetrachlorid bei 0°C und anschliessende Behandlung mit Phthalimid und Triethylamin in Tetrachlorkohlenstoff bei Zimmertemperatur während 2 Stunden und Entfernung des

Tetrachlorkohlenstoffes nach Waschen mit Wasser, wird während 1 Stunde bei Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Kühlen wird das Phthalimid abfiltriert, dann wird das Filtrat in Vakuum eingedampft und das zurückbleibende Öl wird auf einer mit Silicagel gepackten Chromatographiekolonne gereinigt, wodurch man die erwünschte Verbindung in Form eines Öles erhielt. Die Ausbeute betrug 1,2 g (26%).

Die Verbindungen, welche in den Tabellen IV und V aufgeführt sind, werden nach der gleichen Verfahrensweise, wie oben beschrieben, hergestellt.

#### Beispiel 12:

Herstellung von (4R)-3-[(2S)-3-[(4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-4-carboxythiazolidin-3-yl]carbonylethylthio]-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 40).

Zu einer Lösung von 2,4 g (4R)-3-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure in 60 ml normaler, wässriger Natriumhydroxydlösung werden unter Rühren 9,2 g des Bunte's Salzes, beschrieben in Beispiel 3, zugefügt. Die so erhaltene Lösung wird kontinuierlich während einer Minute bei Zimmertemperatur gerührt, mit wässriger 10%iger Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen anschliessend über Natriumsulfat getrocknet und in Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird durch Chromatographie auf einer mit Silicagel gepackten Kolonne gereinigt, wodurch man die erwünschte Verbindung in Form eines amorphen Pulvers erhält. Die Ausbeute betrug 0,8 g (14%).

#### Beispiel 13:

Herstellung von (4R)-3-[(2S)-3-[(4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-4-carboxythiazolidin-3-yl]carbonylethylthio]-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 40).

Zu einer Lösung von 1,9 g der Verbindung 1 in 6 ml normaler, wässriger Natriumhydroxydlösung wird eine Lösung von 0,7 g (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure in 3 ml normaler, wässriger Natriumhydroxydlösung unter Rühren zugefügt. Die so erhaltene Mischung wird kontinuierlich während 30 Minuten gerührt, mit normaler, wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert und mit 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird durch Chromatographie auf einer mit Silicagel gepackten Kolonne gereinigt, wodurch man die erwünschte Verbindung in Form eines amorphen Pulvers erhielt. Die Ausbeute betrug 0,2 g (12%).

Dieses Pulver ist identisch mit demjenigen, das in Beispiel 12 beschrieben wurde.

Die Verbindungen, welche in der Folge aufgeführt sind, können ebenfalls gemäss der gleichen oben angegebenen Verfahrensweise hergestellt werden:

\* (4R)-3-[3-[(2R)-2-Amino-2-carboxyethyl]dithio]-propanoyl]-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure aus (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(mercapto-propanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure und L-Cystin.

\* (4R)-3-[3-[1-(Carboxymethylcarbamoyl)ethylthio]-propanoyl]-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure aus (4R),4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl) bis 2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure und Tiopronin.

\* (4R)-3-[3-[1-Methyl-1-[(1R)-S-pivaloyl-1-carboxy-2-mercaptoethylcarbamoyl]ethylthio]propanoyl]-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure aus (4R),4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)bis 2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure und N-(2-Mercapto-2-methylpropanoyl)-S-pivaloyl-L-cystein: Smp. 115 bis 117°C;  $[\alpha]_D^{27} -25,7^\circ$  (c = 1,1, MeOH).

#### Beispiel 14:

Herstellung von (4R)-3-[3-(2-Carboxyethylsulfanyl)-propanoyl]-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 41).

Zu einer gerührten Lösung von 2,0 g (4R)-2-Hydroxyphenyl-4-thiazolidincarbonsäure und 1,7 ml Triethylamin in 15 ml wasserfreiem Aceton, werden 2,0 g Dithiodipropansäureanhydrid zugefügt. Die so erhaltene Mischung wird kontinuierlich während 40 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt und man extrahiert mit Essigsäureethylester nach Zugabe von 50 ml Wasser, welches eine kleine Menge Kaliumcarbonat enthielt. Die wässrige Schicht wird mit normaler, wässriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die zweite organische Schicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird durch Chromatographie auf einer mit Silicagel gepackten Kolonne gereinigt, wodurch man Kristalle der erwünschten Verbindung erhielt. Die Ausbeute beträgt 0,6 g (15%).

#### Beispiel 15:

Herstellung von Diethylester der (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)bis[2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure]- (Verbindung 51).

Zu 2,35 g (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure-ethylester: Smp. 75 bis 77°C;  $[\alpha]_D^{25} -105,1^\circ$  (c = 0,9, Methanol), erhalten durch Umsetzung von L-cysteinethylesterhydrochlorid mit Salicylaldehyd in Gegenwart von Triethylamin in Chloroform bei Zimmertemperatur während 2 Stunden und anschliessender Zugabe von Wasser und Abdampfen der organischen Schicht, welcher in 30 ml Wasser, 40 ml Tetrahydrofuran gelöst ist, werden 1,1 g Natriumcarbonat zugefügt. Zu der Mischung, welche gerührt und in einem Eis-Wasserbad gekühlt wird, werden 1,36 g 3,3'-Dithiodipropandichlorid tropfenweise zugefügt. Die erhaltene Mischung wird kontinuierlich während 30 Minuten gerührt und man extrahiert nach Zugabe von 100 ml Wasser mit Ether. Die organische Schicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wodurch man Kristalle der erwünschten Verbindung erhält. Die Ausbeute beträgt 2,3 g (68%).

Die Verbindungen, welche in der Tabelle IV aufgeführt sind, werden nach der gleichen Verfahrensweise, wie oben beschrieben, hergestellt.

#### Beispiel 16:

Herstellung von Bis[(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-methyl](4R,4'R)-3,3'-[3,3'-dithiobis(propanoyl)bis-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonylat] (Verbindung 49).

Zu einer gerührten Lösung von 3,12 g der Verbindung 1, die in Beispiel 1 erhalten wurde, in 15 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid werden 1,4 ml Triethylamin und 1,5 g Chlormethylpivalat zugegeben. Die so erhaltene Mischung wird kontinuierlich bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt und sodann giesst man in 30 ml Eis-Wasser ein, und extrahiert mit Ether. Die organische Schicht wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und in Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird durch Chromatographie auf einer mit Silicagel gepackten Kolonne gereinigt, wodurch man Kristalle der erwünschten Verbindung erhält. Die Ausbeute betrug 2,1 g (49%).

Die Verbindungen, welche in den Tabellen VI und VII aufgeführt sind, werden nach der gleichen Verfahrensweise, wie oben beschrieben, hergestellt. In ähnlicher Weise können die Verbindungen, welche in der Folge aufgeführt sind, nach der erwähnten Verfahrensweise hergestellt werden:

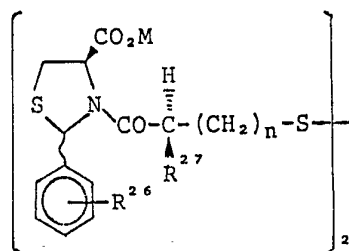


[2-(2-propanoyloxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure] aus (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure].

\*1,1'-[3,3'-Dithiobis(propanoyl)]bis[5-(2-acetoxyphenyl)-2-pyrrolicincarbonsäure] aus 1,1'-[3,3'-dithiobis(propanoyl)]bis[5-(2-acetoxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure].

Tabelle I

Symmetrische Disulfide:



Verbindungen Nr. 1 bis Nr. 22

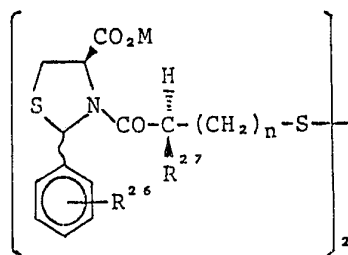
Verb. Nr.	R <sup>26</sup>	R <sup>27</sup>	n	M	Herst. gemäss Beisp. Nr.	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Lösungsmittel z. Umkristallisieren	[α] <sub>D</sub> (c, Lsgm., °C)	IR (Nujol, cm <sup>-1</sup> )	Rf-Wert (SiO <sub>2</sub> ) des entspr. Thiols
1	2-OH	H	1	H	1 3 4 5 6 8	93 45 62 85 52 58	187 (Zers.)	AcOEt	+165,1 (1,1, MeOH, 25)	3360, 1722, 1622, 1600, 1452, 1232 763	0.26 * <sup>1</sup> (0.45)
2	2-OH	CH <sub>3</sub>	1	H	1 3 5	91 38 90	154-157 (Zers.)	MeOH-H <sub>2</sub> O	+ 76,9 (1,0, MeOH, 23)	3200, 1723, 1634, 1601, 1304, 1236, 1212	0.34 * <sup>1</sup> (0.49)
3	2-OCOCH <sub>3</sub>	H	1	H	5 18	35 92	119-120 (Zers.) (amorph)		+116,9 (1,0, MeOH, 24)	1765, 1738, 1645, 1453, 1410, 1200, 1173, 1096, 762	
4	2-OH	H	2	H	1 6	70 31	110-124 (amorph)	MeOH-H <sub>2</sub> O	+141,4 (1,0, MeOH, 26)	3180, 1723, 1610, 1282, 1231, 1173, 1094	0.33 * <sup>3</sup> (0.58)
5	2-OH	H	1	Na	7	80	195 (Zers.)	H <sub>2</sub> O-i-PrOH	+175,1 (0,9, MeOH, 25)	3320 <sup>br</sup> , 1595, 1446, 1381	
6	2-OH	H	1	K	7	79	180 (Zers.)	H <sub>2</sub> O-i-PrOH	+164,9 (1,1, MeOH, 25)	3320 <sup>br</sup> , 1595, 1446, 1381	
7	H	H	1	H	1 5 8	61 53 56	97-102	EtOH-H <sub>2</sub> O	+109,0 (0,5, MeOH, 26)	1730, 1640, 1610, 1381	0.20 * <sup>2</sup> (0.41)
8	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	H	1 4 3	97 71 51	99-105 (amorph)		+114,2 (0,5, MeOH, 23)	1725, 1620, 1600, 820	0.51 * <sup>1</sup> (0.65)
9	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	H	1 5	93 76	120-125 (Zers.) (amorph)		+ 38,2 (0,5, MeOH, 25)	1738, 1635, 1523, 730	0.24 * <sup>1</sup> (0.50)
10	3-OH	H	1	H	1 5 8	87 80 59	88-116 (amorph)		+113,6 (0,5, MeOH, 23)	3320, 1720, 1625, 780, 750	0.32 * <sup>1</sup> (0.60)
11	2-OH, 5-Cl	CH <sub>3</sub>	1	H	1 5	100 91	147-155 (amorph)		+ 24,3 (0,5, MeOH, 23)	3320, 1735, 1650, 1610, 780	0.51 * <sup>1</sup> (0.67)



Tabelle I

Symmetrische Disulfide:

Verbindungen Nr. 1 bis Nr. 22



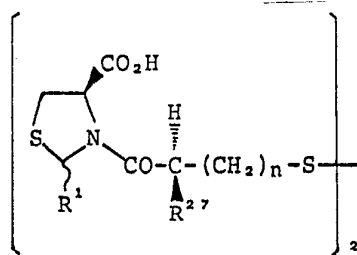
Verb. Nr.	R <sup>26</sup>	R <sup>27</sup>	n	M	Herst. gemäss Beisp. Nr.	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Lösungsmittel z. Umkristallisieren	[α] <sub>D</sub> (c, Lsgm., °C)	IR (Nujol, cm <sup>-1</sup> )	Rf-Wert (SiO <sub>2</sub> ) des entspr. Thiols
12	4-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	H	1 6	94 47	102–121 (amorph)		+ 32,6 (0,5, MeOH, 25)	1737, 1610, 1243, 842, 785	0.24 <sup>*1</sup> (0.56)
13	2-OH, 3-OCH <sub>3</sub>	H	1	H	1 3 5	76 29 59	117–131 (amorph)		+128,3 (0,5, MeOH, 23)	3400, 1720, 1635, 1605, 770, 745	0.23 <sup>*1</sup> (0.74)
14	3,4- OCH <sub>2</sub> O-	CH <sub>3</sub>	1	H	1 4	87 65	116–125 (amorph)		+ 37,3 (0,5, MeOH, 25)	1740, 1619, 1240, 1039, 930	0.29 <sup>*1</sup> (0.73)
15	2-OH	H	O	H	1 6	97 47	128–129 (Zers.)	MeOH- H <sub>2</sub> O	+231,4 (0,5, MeOH, 26)	3420, 1723, 1629, 1284, 1239, 1202, 1097	0.12 <sup>*3</sup> (0.39)
16	4-OCH <sub>3</sub>	H	1	H	1 5	100 82	85–104 (amorph)		+127,5 (1,0, MeOH, 26)	1740, 1635, 1610, 1177, 1030, 846	0.33 <sup>*1</sup> (0.55)
17	3,4,5- (OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	H	1 4	90 71	115–122 (amorph)		+ 76,5 (1,1, MeOH, 26)	1738, 1640, 1592, 1230, 1180, 1125, 1005	0.24 <sup>*1</sup> (0.42)
18	2-NO <sub>2</sub>	H	1	H	5	82	130–155 (amorph)		- 224,9 (0,5, MeOH, 25)	1725, 1630, 1515, 1345, 1190, 900, 730	0.08 <sup>*4</sup>
19	3-NO <sub>2</sub>	H	1	H	5 8	84 61	106–140 (amorph)		- 223,9 (0,5, MeOH, 25)	1720, 1630, 1518, 1347, 1195, 925, 730	0.06 <sup>*4</sup>
20	4-NO <sub>2</sub>	H	1	H	5	87	93–123 (amorph)		+130,1 (0,5, MeOH, 25)	1720, 1625, 1507, 1345, 860, 737	0.21 <sup>*4</sup>
21	2-OCH <sub>3</sub>	H	1	H	5	42	90–92,5 (amorph)		+161,3 (1,2, MeOH, 24)	1740, 1720, 1625, 1240, 1195, 1165, 1100, 1020, 760	
22 <sup>*5</sup>	2-OH, 5-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	1	H	5	85	141–150 (Zers.) (amorph)		+166,8 (1,0, MeOH, 26)	1725, 1625, 1590, 1380, 1155, 925	0.31 <sup>*6</sup>

<sup>\*1</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: AcOEt/EtOH = 40:1:1.<sup>\*2</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/AcOEt/EtOH/AcOH = 14:14:2:1.<sup>\*3</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/AcOH = 5:1:1.<sup>\*4</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: CHCl<sub>3</sub>/AcOEt/AcOH = 5:7:1.<sup>\*5</sup> Ausgangsmaterial: (4R)-2-(2-Hydroxy-5-sulfamoylphenyl)-4-thiazolidincarbonensäure: Smp. 200,5–202,5°C (Zers.); [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> –198,3° (c = 1,0, DMSO); IR (Nujol) 3320, 3230, 1610, 1590, 1333, 1155 cm<sup>-1</sup>.<sup>\*6</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH = 3:1:1.



Tabelle II

Symmetrische Disulfide:



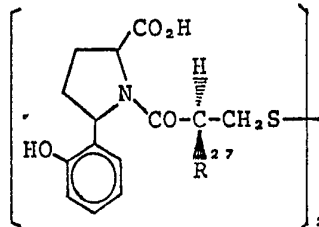
Verbindungen Nr. 23 bis Nr. 26

Verb. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>27</sup>	n	Herst. gemäss Beisp. Nr.	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Lösungsmittel z. Umkristallisieren	[α] <sub>D</sub> (c, Lsgm., °C)	IR (Nujol, cm <sup>-1</sup> )	Rf-Wert (SiO <sub>2</sub> ) des entspr. Thiols
23		CH <sub>3</sub>	1	1 4	95 76	106–109 (amorph)		– 128,0 (0,7, MeOH, 26)	1735, 1610	0.37 <sup>*1</sup> (0.47)
24		CH <sub>3</sub>	1	1 5	44 47	161–165	EtOH–H <sub>2</sub> O	– 227,0 (0,5, MeOH, 26)	1735, 1650, 1615, 785	0.26 <sup>*1</sup> (0.40)
25		CH <sub>3</sub>	1	1 6	67 39	94–105 (amorph)		– 32,7 (0,5, MeOH, 25)	1737, 1620, 1181, 1013	0.20 <sup>*2</sup> (0.62)
26		H	1	1 5	43 41	84–93 (amorph)		+123,7 (1,0, MeOH, 26)	1725, 1610, 1185	0.31 <sup>*2</sup> (0.50)

<sup>\*1</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/AcOEt/EtOH/AcOH = 14:14:2:1.<sup>\*2</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: AcOEt/EtOH/AcOH = 40:1:1.

Tabelle III

Symmetrische Disulfide:



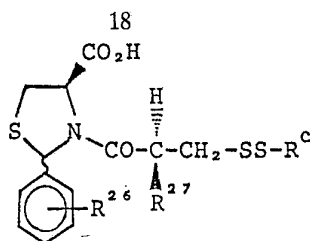
Verbindungen Nr. 27 bis Nr. 29

Verb. Nr.	R <sup>27</sup>	Herst. gemäss Beisp. Nr.	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Lösungsmittel z. Umkristallisieren	[α] <sub>D</sub> (c, Lsgm., °C)	IR (Nujol, cm <sup>-1</sup> )	Rf-Wert (SiO <sub>2</sub> ) des entspr. Thiols
27 <sup>*1</sup>	H	1	98	224,5–225,5 (Zers.)	MeOH–H <sub>2</sub> O	+37,5 (0,5, MeOH, 25)	1715, 1625, 1600, 1285, 1160, 1095, 940, 770	0.28 <sup>*4</sup> (0.58)
28 <sup>*2</sup>	H	1	98	222–223 (Zers.)	MeOH–H <sub>2</sub> O	– 37,5 (0,6, MeOH, 25)	1715, 1625, 1600, 1285, 1160, 1095, 940, 770	0.28 <sup>*4</sup> (0.58)
29 <sup>*3</sup>	CH <sub>3</sub>	1	97	203–210 (amorph)		– 60,4 (1,0, MeOH, 24)	3300, 1715, 1620, 1600, 720	0.32 <sup>*5</sup> (0.54)

<sup>\*1</sup> Ausgangsmaterial: α-(+)-5-(2-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercaptopropanoyl)-2-pyrrolidincarbonsäure: Smp. 197–198°C (Zers.); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +34,7° (c=0,5, MeOH); IR (Nujol) 3360, 1720, 1685, 1605, 1585, 1280, 1165, 760 cm<sup>-1</sup>.<sup>\*2</sup> Ausgangsmaterial: α-(–)-5-(2-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercaptopropanoyl)-2-pyrrolidincarbonsäure: Smp. 198–199°C (Zers.); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –35,3° (c=0,5, MeOH); IR (Nujol) 3360, 1720, 1685, 1605, 1585, 1280, 1165, 760 cm<sup>-1</sup>.<sup>\*3</sup> Ausgangsmaterial: α-5-(2-Hydroxyphenyl)-1-[(25)-3-mercaptopropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure: Smp. 241–242°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –22,0° (c=1,0, MeOH); IR (Nujol) 3310, 1720, 1613, 1599, 1460 cm<sup>-1</sup>.<sup>\*4</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: CHCl<sub>3</sub>/AcOEt/AcOH = 5:7:1.<sup>\*5</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: /AcOEt/EtOH/AcOH = 40:1:1.

Tabelle IV

Gemischte Disulfide:

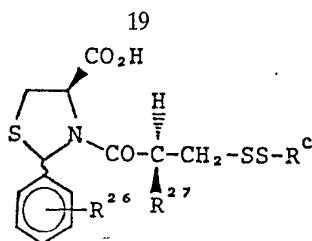


Verbindungen Nr. 30 bis Nr. 42

Verb. Nr.	R <sup>c</sup>	R <sup>26</sup>	R <sup>27</sup>	Herst. gemäss Beisp. Nr.	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Lösungsmittel z. Umkristallisieren	[α] <sub>D</sub> (c, Lsgm., °C)	IR (Nujol, cm <sup>-1</sup> )	Rf-Wert (SiO <sub>2</sub> ) des entspr. Thiols
30	CH <sub>3</sub>	2-OH	H	9 10	51 38	92 – 94	AcOEt	+119,5 (1,0, MeOH, 25)	3320, 1738, 1685, 1625, 1590, 1280, 1230, 755	0.48 <sup>*1</sup> (0.43)
31	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-OH	H	9 10 11	46 31 47	Öl		+134,2 (0,5, MeOH, 24)	(neat), 1725, 1621, 1415, 1283, 1236, 1093, 853, 760	0.56 <sup>*1</sup> (0.43)
32	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-OH, 5-Cl	CH <sub>3</sub>	9 10	40 29	Öl		+ 93,8 (0,3, MeOH, 24)	(neat), 1720, 1620, 1424, 1110, 824	0.56 <sup>*1</sup> (0.49)
33	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	9 11	67 45	98 –100	Ether	+ 88,9 (0,6, MeOH 24)	1743, 1617, 1407, 1299, 1230, 1202, 1032, 733	0.73 <sup>*1</sup> (0.70)
34	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-OH	H	9	31	65 – 80 (amorph)		+127,6 (0,5, MeOH, 25)	1720, 1625, 1230, 760	0.51 <sup>*1</sup> (0.43)
35	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-OH, 3-OCH <sub>3</sub>	H	9 11	58 35	Öl		+ 79,9 (0,5, MeOH, 25)	(neat), 1740, 1655, 1610, 1270, 1220, 760	0.61 <sup>*1</sup> (0.51)
36	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2-OH	H	9 11	29 26	Öl		+ 93,8 (0,5, MeOH, 24)	(neat), 1722, 1625, 1602, 1416, 1284, 1232, 1093, 854, 762	0.61 <sup>*1</sup> (0.43)
37	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	9	40	78 – 80		+ 24,4 (0,3, MeOH, 24)	1750, 1647, 1612, 1247, 1176, 1033, 847	0.65 <sup>*1</sup> (0.63)
38	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	2-OH	H	9	60	60 – 62	Ether	+132,0 (0,5, MeOH, 24)	1723, 1622, 1600, 1283, 1230, 1094, 920, 762	0.59 <sup>*1</sup> (0.43)
39		2-OH	H	9	22	168 –168,5 (Zers.)	EtOH– AcOEt	+133,9 (1,0, MeOH, 26)	3240, 1745, 1620, 1600 1380, 1240, 1030, 770	0.50 <sup>*1</sup> (0.43)
40		2-OH	H	12 13	14 12	84 –100 (amorph)		+ 12,6 (0,5, MeOH, 23)	3300, 1720, 1617, 1600, 1280, 1230, 760	0.56 <sup>*2</sup> (0.64) <sup>*4</sup> (0.70) <sup>*5</sup>
41	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	2-OH	H	14	6	150,5–151,5 (Zers.)	AcOEt– CHCl <sub>3</sub>	+ 83,8 (0,65, MeOH, 25)	3360, 1710, 1625,	0.36 <sup>*3</sup>

Tabelle IV

Gemischte Disulfide:



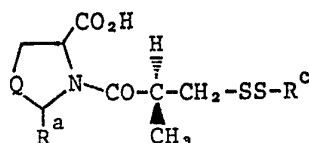
Verbindungen Nr. 30 bis Nr. 42

Verb. Nr.	R <sup>c</sup>	R <sup>26</sup>	R <sup>27</sup>	Herst. gemäß Beisp. Nr.	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Lösungsmittel z. Umkristallisieren	[α] <sub>D</sub> (c, Lsgm., °C)	IR (Nujol, cm <sup>-1</sup> )	Rf-Wert (SiO <sub>2</sub> ) des entspr. Thiols
42	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	2-OH	H	9	21	154,5–155 (Zers.)	EtOH–Isopropyl-ether	+ 78,4 (0,61, MeOH, 26)	3440, 3180, 1710, 1615 1595	0.24 <sup>*3</sup>

<sup>\*1</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: CHCl<sub>3</sub>/EtOH/AcOH = 10:1:1.<sup>\*2</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: n-BuOH/H<sub>2</sub>O = 4:1:1.<sup>\*3</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: CHCl<sub>3</sub>/AcOEt/AcOH = 5:7:1.<sup>\*4</sup> Rf-Wert des Ausgangsmaterials: (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure.<sup>\*5</sup> Rf-Wert des Ausgangsmaterials: Verbindung 1.

Tabelle V

Gemischte Disulfide:



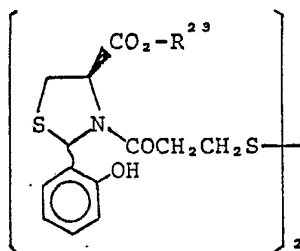
Verbindungen Nr. 43 bis Nr. 46

Verb. Nr.	R <sup>a</sup>	R <sup>c</sup>	Q	Herst. gemäß Beisp. Nr.	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Lösungsmittel z. Umkristallisieren	[α] <sub>D</sub> (c, Lsgm., °C)	IR (Nujol, cm <sup>-1</sup> )	Rf-Wert (SiO <sub>2</sub> ) des entspr. Thiols
43 <sup>*1</sup>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	S	9 10 11	87 79 82	95–97	AcOEt–c-Hexan	– 176,2 (0,5, MeOH, 25)	1720, 1605, 1262, 1228	0.56 <sup>*2</sup> (0.47)
44		n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub>	9 10 11	79 78 67	195–197	AcOEt–c-Hexan	– 55,1 (0,5, MeOH, 25)	1715, 1622, 1600, 1285, 1235, 775	0.58 <sup>*2</sup> (0.56)
45 <sup>*1</sup>	H		S	9	17	Öl		– 151,5 (0,9, MeOH, 25)	(neat), 1735, 1645, 1610, 1285, 1230	0.64 <sup>*2</sup> (0.47)
46	H		CH <sub>2</sub>	9	18	Öl		– 137,7 (0,5, MeOH, 25)	(neat), 1730, 1630, 1600, 1230	0.62 <sup>*2</sup> (0.47)

<sup>\*1</sup> Ausgangsmaterial: (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure.<sup>\*2</sup> Entwicklungs-Lösungsmittel: CHCl<sub>3</sub>/EtOH/AcOH = 10:1:1.

Tabelle VI

Ester:



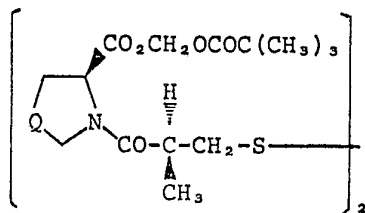
Verbindungen Nr. 47 bis Nr. 52

Verb. Nr.	R <sup>23</sup>	Herst. gemäß Beisp. Nr.	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Lösungsmittel z. Umkristallisieren	[α] <sub>D</sub> (c, Lsgm., °C)	IR (Nujol, cm <sup>-1</sup> )
47		17	81	105–111	CHCl <sub>3</sub> -Ether	+102,1 (1,0, Aceton, 25)	3300, 1783, 1755, 1727, 1651, 1157, 729
48		17	43	70–76 (amorph)		+ 73,6 (0,9, Aceton, 25)	3300, 1771, 1739, 1707, 1645, 1597, 1168, 720
49	CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	16	49	84–86	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	+115,0 (1,1, MeOH, 27)	3350, 1756, 1626, 1601, 1112, 993, 764
50		16	45	61–65 (amorph)		+139,8 (0,9, MeOH, 25)	3200, 1755, 1627, 1600, 1065, 762
51	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	15	68	195–201	DMF–H <sub>2</sub> O	+162,7 (0,5, DMF, 24)	3340, 1745, 1625, 1600, 1255, 1230, 766
52 <sup>*1</sup>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	15	60	182–184	AcOEt-Isopropyl-Ether	+143,7 (0,5, DMF, 24)	3340, 1743, 1626, 1600, 1190, 1172, 763

<sup>\*1</sup> Ausgangsmaterial: Butyl-(4R)-2-(2-hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarboxylat: Smp. 74–76°C; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> –96,5° (c=1,0, MeOH).

Tabelle VII

Ester:



Verbindungen Nr. 53 bis Nr. 54

Verb. Nr.	Q	Herst. gemäß Beisp. Nr.	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Lösungsmittel z. Umkristallisieren	[α] <sub>D</sub> (c, Lsgm., °C)	IR (Nujol, cm <sup>-1</sup> )
53	S	16	48	93–94	AcOEt–c-Hexan	– 214,0 (0,9, MeOH, 25)	1753, 1662, 1633, 1102, 990
54	CH <sub>2</sub>	16	58	86–87	Isopropyl-Ether	– 216,7 (1,0, MeOH, 25)	1748, 1627, 1160, 1130, 1115, 990

Tabelle VIII  
Elementaranalyse der Disulfide:

Verb. Nr.	Formel	Analyse (%) berechnet / (gefunden)			5 Verb. Nr.	Formel	Analyse (%) berechnet / (gefunden)		
		C	H	N			C	H	N
1	$C_{26}H_{28}N_2O_8S_4$	49,99 (50,10)	4,52 (4,52)	4,48 (4,54)	41	$C_{16}H_{19}NO_6S_3$	46,02 (45,89)	4,60 (4,59)	3,36 (3,33)
2	$C_{28}H_{32}N_2O_8S_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	49,47 (49,75)	5,19 (5,01)	4,12 (4,15)	10 42	$C_{16}H_{20}N_2O_5S_3$	46,13 (46,06)	4,85 (4,85)	6,73 (6,67)
15	$C_{24}H_{24}N_2O_8S_4 \cdot 3H_2O$	44,30 (44,09)	4,65 (4,83)	4,30 (4,20)	43	$C_{11}H_{19}NO_3S_3$	42,69 (42,80)	6,19 (6,16)	4,53 (4,58)
27	$C_{28}H_{32}N_2O_8S_2$	57,13 (57,02)	5,48 (5,54)	4,76 (4,77)	15 47	$C_{45}H_{40}N_4O_{12}S_4$	56,47 (56,35)	4,21 (4,33)	5,85 (5,90)
28	$C_{28}H_{32}N_2O_8S_2$	57,13 (56,91)	5,48 (5,54)	4,76 (4,71)	49	$C_{38}H_{48}N_2O_{12}S_4$	53,50 (53,65)	5,67 (5,68)	3,28 (3,22)
30	$C_{14}H_{17}NO_4S_3 \cdot C_4H_6O_2^{*1}$	48,30 (48,46)	5,63 (5,62)	3,13 (3,12)	20 51	$C_{30}H_{36}N_2O_8S_4$	52,92 (52,55)	5,33 (5,35)	4,11 (4,33)
39	$C_{18}H_{23}NO_5S_3$	50,33 (50,39)	5,40 (5,41)	3,26 (3,32)	25 52	$C_{34}H_{44}N_2O_8S_4$	55,41 (55,26)	6,02 (6,03)	3,80 (3,73)
					54	$C_{30}H_{48}N_2O_{10}S_2$	54,53 (54,46)	7,32 (7,32)	4,24 (4,33)

\*1  $C_4H_8O_2$  Essigsäureethylester

Tabelle IX  
NMR-Spectral-Daten der Disulfide:

Verb. Nr.	Chemische Verschiebungen (ppm relativ zu Tetramethylsilan)
1* <sup>1</sup>	2.60 (8H, m), 3.30 (4H, m), 4.63 (2H, dd, J = 6 und 8Hz), 6.33 (2H, s), 6.80 (6H, m), 7.80 (2H, m), 8.50–10.50 (4H, br).
3* <sup>1</sup>	2.30 (6H, s), 2.70 (8H, m), 3.40 (4H, m), 4.70 (2H, dd, J = 6 und 8Hz), 6.33 (2H, s), 7.17 (6H, m), 8.00 (2H, m), 8.50–10.50 (2H, br).
21* <sup>2</sup>	2.33–3.03 (8H, m), 3.07–3.50 (4H, m), 3.83 (6H, s), 4.88 (2H, t, J = 8Hz), 6.33 (2H, s), 6.67–7.17 (6H, m), 7.70–8.00 (2H, m), 8.58 (2H, s).
30* <sup>2</sup>	2.25 (3H, s), 2.47–3.03 (4H, m), 3.17–3.50 (2H, m), 5.02 (1H, t, J = 6Hz), 6.38 (1H, s), 6.67–7.10 (3H, m), 7.47–7.67 (1H, m), 8.08 (2H, br s).
37* <sup>2</sup>	0.82 (1H, d, J = 5Hz), 2.43–3.13 (3H, m), 3.20–3.50 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.90–5.37 (3H, m), 5.43–6.15 (1H, m), 6.30 (1H, s), 6.87, 7.44 (4H, A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> type, jedes d, J = 8Hz).
41* <sup>1</sup>	2.60–2.99 (8H, m), 3.15–3.20 (2H, m), 4.61 (1H, t, J = 8Hz), 6.31 (1H, s), 6.60–7.20 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 7Hz), 9.56 (1H, br s), 12.50 (2H, br s).
48* <sup>1</sup>	2.57 (4H, m), 3.30 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.47 (2H, m), 4.83 (1H, t, J = 6.3Hz), 6.37 (1H, s), 6.80–7.70 (9H, m).
50* <sup>1</sup>	1.20 (9H, s), 1.53 (3H, d, J = 6Hz), 2.57 (4H, m), 3.27 (2H, m), 4.93 (1H, t, J = 6.3Hz), 6.40 (1H, s), 6.87–7.82 (5H, m), 7.72 (1H, br s).

\*<sup>1</sup> gemessen in CDCl<sub>3</sub>.

\*<sup>2</sup> gemessen in DMSO-d<sub>6</sub>.

## Pharmakologischer Test 1

Seit dem es seit kurzem klar geworden ist, dass Verbindungen, welche das Angiotensin I-umwandelnde Enzym inhibieren, eine heilende Wirksamkeit sowohl gegen Renalhypertonie (blasser Bluthochdruck nach Volhard bzw. Widerstandhochdruck, nämlich durch einen humoralen Mechanismus wird das Gefäßsystem spastisch verkleinert) als auch gegenüber essentieller Hypertonie (roter Hochdruck nach Volhard, da meist eine rote Gesichtsfarbe besteht; er beruht unter anderem auf einer konstitutionellen Gefäßminderwertigkeit) aufweisen können, wurden die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I als gegen Bluthochdruck wirksame Mittel nach der folgenden Verfahrensweise untersucht.

## Methode:

Männliche Ratten des Stammes Wistar, die ein Gewicht von 200 bis 300 g aufwiesen, wurden verwendet. Unter Äthernarkose wurden Polyethylenkanülen in die Arteria Carotis und in eine Halsvene eingeführt. Die Kanüle, welche mit der Arteria Carotis verbunden war, wurde mit einem elektrischen Messwertnehmer verbunden, während die Kanüle, die mit der Halsvene verbunden war, mit einer Apparatur zur kontinuierlichen Infusion verbunden wurde.

Nach der vollständigen Erholung aus der Narkose wurde Angiotensin I intravenös in einer Dosis von 300 ng/kg mittels der Vorrichtung für die kontinuierliche Infusion infundiert und die Antwortfunktion des Druckes wurde mittels eines Schreibers (Polygraph, Nihon Kodens, RM-150) aufgezeichnet. Die erfindungsgemässen Verbindungen, welche in einer 0,5%igen Tragant-Lösung suspendiert waren, wurden oral in einer Dosis von 0,3 ml pro 100 g Körpergewicht verabreicht und die Druckantwortfunktion gegenüber dem intravenös infundierten Angiotensin I wurde in Abhängigkeit der Zeit gemessen. Die Inhibitoraktivität der erfindungsgemässen Verbindungen gegenüber dem Angiotensin I-umwandelnden Enzym wird ausgedrückt als Prozentsatz der Inhibition der Druckantwortfunktion gegenüber Angiotensin I. In der Tabelle X sind die Veränderungen der prozentuellen Inhibition der erfindungsgemässen Verbindungen in Abhängigkeit der Zeit dargestellt.

## Resultate:

In der Tabelle X sind die Resultate der pharmakologischen Tests dargestellt, wenn die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und Salze dieser Verbindungen als Bluthochdruck bekämpfende Mittel angewandt werden, dargestellt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen, wie auch die bekannten bluthochdruckbekämpfenden Mercaptoacylaminosäuren unterdrücken die Druckantwortfunktion gegenüber Angiotensin I bei oral behandelten im Vergleich zu unbehandelten Ratten, und der Mechanismus dieser Wirkung wird abgeleitet von der Inhibitorwirkung gegenüber dem Angiotensin I-umwandelnden Enzym. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind Derivate von Mercaptoacylaminosäuren, und sie zeigen vergleichbare Resultate bezüglich des unterdrückenden Effektes bezüglich der Druckantwortfunktion auf Angiotensin I, indem man diese Verbindungen oral verabreicht, und es hat sich herausgestellt, dass die erfindungsgemässen Verbindungen gut von den gastroenterellen (Magen-Darm) Wänden absorbiert werden und dass sie graduell bzw. schrittweise hydrolysiert werden, und zwar in dem Ausmass, wie sich das in ihrer Aktivität zeigt, so dass sie Vorteile aufweisen, als bluthochdruckbekämpfende Mittel, wie auch durch ihren Langzeiteffekt.

Tabelle X

Unterdrückende Wirkung der Disulfiden auf die Druckantwortfunktion gegenüber Angiotensin I:

Verb. Nr.	Dosis (mg/kg)	Inhibition (%) 25 (min.)	65 (min.)
1	1,0	45	55
1A <sup>*1</sup>	1,0	55	35
2	1,4	30	35
2A <sup>*2</sup>	1,4	40	30
3	1,0	15	55
27	1,3	65	55
27A <sup>*3</sup>	1,3	70	50
34	1,0	45	55
41	1,3	50	60
43	1,0	70	40
43A <sup>*4</sup>	1,0	50	30
37	1,0	60	35
37A <sup>*5</sup>	1,0	40	20
49	1,3	35	60

<sup>\*1</sup> entsprechendes Thiol: (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure.

<sup>\*2</sup> entsprechendes Thiol: (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure.

<sup>\*3</sup> entsprechendes Thiol:  $\alpha$ -(+)-5-(2-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercaptopropanoyl)-2-pyrrolidincarbonsäure.

<sup>\*4</sup> entsprechendes Thiol: (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure.

<sup>\*5</sup> entsprechendes Thiol: (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure.

## Pharmakologischer Test 2

Es ist bekannt, dass Aldosereduktase beim diabetischen Katarakt eine Rolle spielt, welcher eine der Diabeteskomplikationen ist, und dass dessen Auftreten verhindert und zurückgedrängt wird durch die Inhibition der Aldosereduktase (Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae, 80, 1362 (1976)). Folgende Verfahrensweise wurde für den vorliegenden Test verwendet.

## Methode:

Aldosereduktase wurde aus Rattenaugenlinsen isoliert und gereinigt nach der Verfahrensweise von Hoyman et al. [J. Biol. Chem., 240, 877 (1965)]. Die Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I wurde beurteilt durch die Messung der optischen Dichte gemäss der Verfahrensweise von J. H. Kinoshita's method [Invest. Ophthalm., 13, 713 (1974)]. Die Reaktionsmischung zur Messung der Aldosereduktase-Aktivität umfasste 3,01 ml [0,007 M Phosphat Pufferlösung (pH 6,2), 0,46 M Lithiumsulfat,  $5 \times 10^{-5}$  M NADPH,  $4 \times 10^{-4}$  M DL-Glycerinaldehyd, 10 U Aldosereduktase,  $10^{-4}$  bis  $10^{-10}$  M der Verbindung (I)] Totalvolumen und die Absorption dieser Lösung wurde bei 340 nm bestimmt.

## Resultate:

Auf Tabelle XI ist klar ersichtlich, dass die Konzentrationen der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I, welche eine 50%ige Inhibition der Aldosereduktase ( $IC_{50}$ ) bewirken in der Grössenordnung von  $10^{-6}$  bis  $10^{-9}$  M liegen und dass diese Verbindungen dementsprechend einen starken Aldosereduktase-Inhibitionseffekt zeigen.

Tabelle XI

Inhibitoraktivität der Disulfide gegenüber Aldosereductase:

Verb. Nr.	IC <sub>50</sub> (M)* <sup>1</sup>
1	$9.7 \times 10^{-8}$
2	$9.7 \times 10^{-8}$
3	$8.7 \times 10^{-7}$
4	$9.6 \times 10^{-8}$
7	$2.0 \times 10^{-7}$
8	$4.5 \times 10^{-7}$
10	$7.3 \times 10^{-7}$
11	$6.4 \times 10^{-7}$
15	$3.1 \times 10^{-7}$
24	$8.7 \times 10^{-7}$
34	$8.6 \times 10^{-7}$
39	$8.4 \times 10^{-7}$
41	$2.0 \times 10^{-8}$
Vergleichsvers.* <sup>2</sup>	$9.0 \times 10^{-8}$

\*<sup>1</sup> Molare Konzentration einer Verbindung, welche eine 50%ige Inhibition der Aldosereductase bewirkt.

\*<sup>2</sup> Quercitrin: siehe Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae, 80, 1369–1370 (1976).

## Stabilitätstest:

Die Stabilität der erfindungsgemässen Disulfidverbindungen wird mit derjenigen von Mercaptoacylaminosäuren in Ethanol oder in einer Phosphatpufferlösung (pH 7,0) verglichen.

Lagerungsbedingungen: bei Zimmertemperatur während eines Monats.

Resultat: Disulfidverbindungen sind stabiler als Mercaptoacylaminosäuren.

## Toxizitätstest:

Der Wert der akuten Toxizität der erfindungsgemässen Verbindung 1 beträgt LD<sub>50</sub> 15,000 mg/kg.

## Versuchstiere:

Männliche Mäuse des ddy-std.-Stammes (4 Wochen alt, mit einem Gewicht von 19 bis 21 g) wurden in Brutschränken mit einer konstanten Temperatur und Feuchtigkeit (23 ± 1°C, 55 ± 5%) gehalten und nach Fresslust mit einem granulierten Futter (CE-2, Clea Japan, Inc.) und Wasser nach Belieben während einer Woche gefüttert. Die Mäuse zeigten normales Wachstum und wurden für das Experiment ausgewählt.

## Verabreichungsverfahren:

Die Testverbindungen wurden in einer 0,5%igen Traganthlösung suspendiert und oral in einer Dosis von 0,5 ml pro 20 g Körpergewicht verabreicht.

Aufgrund der obigen pharmakologischen Tests hat es sich herausgestellt, dass die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I nützlich sind als bluthochdruckdämpfende Mittel mit einem Langzeiteffekt oder als Medikamente für die Therapie oder Prophylaxe von Diabeteskomplikationen. Im Falle, in welchem die erfindungsgemässen Verbindungen benützt werden zur Verminderung des Blutdruckes, können sie in Kombination mit Diuretika wie zum Beispiel Hydroflumethiazid, Furosemid und Bumetanid wie auch mit anderen bluthochdruckbekämpfenden Mitteln zusammen verabreicht werden. Die Verbindungen können entweder oral oder parenteral verabreicht werden. Die Dosierungsformen sind Tabletten, Kapseln, Granulate, Pulver, Suppositorien, Injektionsformen und ähnliches. Bei der Behandlung von Bluthochdruck können die Formulierungen gegebenenfalls nicht nur allgemeine Excipienten enthalten, sondern auch andere bluthochdruckbekämpfende Mittel wie zum Beispiel Reserpin, α-Methyldopa, Guanethidin, Clonidin, Hydralazin

und ähnliche oder auch β-Adrenergine blockierende Mittel, wie zum Beispiel Propranolol, Alprenolol, Pindolol, Bufetolol, Bupranolol, Bunitrolol, Practolo, Oxprenolol, Indenolol, Timolol, Bunolol und ähnliche.

Andererseits können die erfindungsgemässen Verbindungen, wenn sie für die Verhinderung oder Linderung von diabetischen Komplikationen eingesetzt werden, vor allem in Dosierungsformen wie Tabletten, Kapseln, Granulate, Pulver, Suppositorien, Injektionslösungen, Augentropfen, Augensalben und ähnlichen, angewandt werden. Diese Formulierungen können allgemeine Excipienten enthalten.

Die Dosis wird abhängig, vom Symptom der Dosierungsform und ähnlichem gewählt. Jedoch kann eine übliche tägliche Dosierung zwischen 1 und 5000 mg und vorzugsweise zwischen 10 und 1000 mg in einer oder einigen wenigen unterteilten Dosen betragen.

## Beispiele für Formulierungen:

## (1) Orale Verabreichungsform

## (a) Tabletten:

Verbindung 1	30 mg
Lactose	150 mg
Kristalline Cellulose	50 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Total	240 mg

Verbindung 27	30 mg
Lactose	150 mg
Kristalline Cellulose	40 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Total	230 mg

Verbindung 9	30 mg
Lactose	150 mg
Kristalline Cellulose	50 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Total	240 mg

Verbindung 2	150 mg
Lactose	60 mg
Kristalline Cellulose	30 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Total	250 mg

Verbindung 7	150 mg
Lactose	60 mg
Kristalline Cellulose	30 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Total	250 mg

Die Tabletten können mit üblichen filmbildenden Beschichtungsmitteln überzogen werden und weiterhin auch mit Zuckerbeschichtungen.

## (b) Granulate:

Verbindung	30 mg
Polyvinylpyrrolidon	25 mg
Lactose	385 mg <sup>10</sup>
Hydroxypropylcellulose	50 mg
Talk	10 mg
Total	500 mg

15

Verbindung 1	30 mg
Polyvinylpyrrolidon	25 mg <sup>20</sup>
Lactose	385 mg
Hydroxypropylcellulose	50 mg
Talk	10 mg
Total	500 mg <sup>25</sup>

Verbindung 9	30 mg <sup>30</sup>
Polyvinylpyrrolidon	25 mg
Lactose	385 mg
Hydroxypropylcellulose	50 mg
Talk	10 mg
Total	500 mg <sup>35</sup>

## (c) Pulver:

Verbindung 49	30 mg
Lactose	500 mg
Stärke	440 mg <sup>45</sup>
Colloidales Siliziumoxid	30 mg
Total	1000 mg

50

Verbindung 27	30 mg
Lactose	500 mg
Stärke	440 mg <sup>55</sup>
Colloidales Siliziumoxid	30 mg
Total	1000 mg

60

Verbindung 9	300 mg
Lactose	230 mg
Stärke	440 mg <sup>65</sup>
Colloidales Siliziumoxid	30 mg
Total	1000 mg

Verbindung 1	300 mg
Lactose	230 mg
Stärke	440 mg
Colloidales Siliziumoxiol	30 mg
Total	1000 mg

## (d) Kapseln:

Verbindung 27	30 mg
Lactose	102 mg
Kristalline Cellulose	56 mg
Colloidales Siliziumoxid	2 mg
Total	190 mg

Verbindung 43	30 mg
Lactose	102 mg
Kristalline Cellulose	56 mg
Colloidales Siliziumoxiol	2 mg
Total	190 mg

Verbindung 1	30 mg
Glycerin	349,98 mg
Butyl-p-hydroxybenzoat	0,02 mg
Total	380 mg

Verbindung 9	30 mg
Glycerin	349,98 mg
Butyl-p-hydroxybenzoat	0,02 mg
Total	380 mg

Verbindung 2	200 mg
Glycerin	179,98 mg
Butyl-p-hydroxybenzoat	0,02 mg
Total	380 mg

## (2) Injektionslösung:

1 bis 30 mg der Verbindung 6 enthalten in 1 ml der wässrigen Lösung (pH 6,5 bis 7,0).

## (3) Augentropfen:

Folgende Formulierung ist in 5 ml der wässrigen Lösung (pH 6,0) enthalten:

Verbindung 9	50 mg
Propyl-p-hydroxybenzoat	0,7 mg
Methyl-p-hydroxybenzoat	1,3 mg
Natriumhydroxid	geeignete Menge



## (4) Augensalbe:

Die folgende Zusammensetzung ist in 1 g enthalten:	
Verbindung 2	20 mg
Weisse Vaseline	889,8 mg <sup>5</sup>
Mineralöl	100 mg
Butyl-p-hydroxybenzoat	0,2 mg

## (5) Suppositorien:

Die folgende Zusammensetzung ist in 1 g enthalten:	
Verbindung 1	50 mg
Polyethylenglycol 1000	800 mg
Polyethylenglycol 4000	150 mg