



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 207/16
A 61 K 31/40

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪ **641 776**

⑲ Gesuchsnummer: 7121/79

⑲ Inhaber:
Santen Pharmaceutical Co., Ltd.,
Higashiyodogawa-ku/Osaka (JP)

⑳ Anmeldungsdatum: 02.08.1979

⑳ Erfinder:
Jun-ichi Iwao, Takarazuka-shi/Hyogo (JP)
Masayuki Oya, Higashiyodogawa-ku/Osaka (JP)
Eishin Kato, Matsubara-shi/Osaka (JP)
Yoichi Kawashima, Higashiyodogawa-ku/Osaka (JP)
Hiroshi Masuda, Konohana-ku/Osaka (JP)
Tadashi Iso, Tondabayashi-shi/Osaka (JP)
Takehisa Chiba, Kyoto (JP)

㉑ Priorität(en): 02.08.1978 JP 53-94721

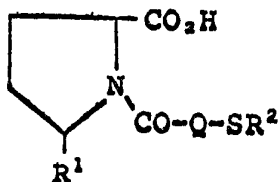
㉒ Patent erteilt: 15.03.1984

㉓ Patentschrift veröffentlicht: 15.03.1984

㉓ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ In der 5-Stellung substituierte Pyrrolidincarbonsäuren, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

⑤⑤ Derivate von in der 5-Stellung substituierten Pyrrolidin-2-carbonsäuren der Formel I

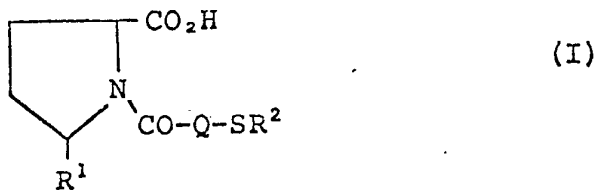


und deren Salze besitzen eine blutdrucksenkende Wirkung und können als Wirkstoff von entsprechenden pharmazeutischen Präparaten verwendet werden. In den Verbindungen der Formel I besitzen die Substituenten die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die Herstellung erfolgt, indem man in eine entsprechende, am Stickstoffatom unsubstituierte Pyrrolidin-2-carbonsäure durch Acylierung den entsprechenden Mercapto-substituierten Acylrest einführt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindung der Formel I



in welcher

R^1 für einen Mercapto-niederalkylrest, Acylmercapto-niederalkylrest, höheren Alkylrest, höheren Alkenylrest, Cycloalkylrest, Aralkylrest, Aralkenylrest, einen Phenylrest, einen Furylrest, Thienylrest, Imidazolylrest, Pyridylrest, Naphthylrest, Benzofurylrest, Benzothienylrest, Indolylrest, substituierten Höheralkylrest, substituierten Höheralkenylrest, substituierten Cycloalkylrest, substituierten Aralkylrest, substituierten Aralkenylrest, substituierten Phenylrest, substituierten Furylrest, substituierten Thienylrest, substituierten Imidazolylrest, substituierten Pyridylrest, substituierten Naphthylrest oder substituierten Indolylrest steht, wobei der Substituent oder die Substituenten die Bedeutung von niederen Alkylgruppen, Hydroxyniederalkylgruppen, Hydroxygruppen, Mercaptogruppen, Niederalkoxygruppen, Niederalkylendioxygruppen, Acyloxygruppen, Acylmercaptogruppen, Halogenatomen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Niederalkylaminogruppen, Acylaminogruppen oder Carboxygruppen aufweisen,

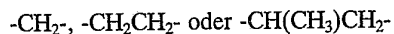
R^2 ein Wasserstoffatom oder den Benzoylrest bedeutet, und Q für einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder einen entsprechenden Alkenylrest oder Alkinylrest mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

bzw. Salze der Verbindungen der Formel I.

2. Verbindung der Formel I gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in ihr R^1 ein Phenylrest oder ein Hydroxyphenylrest ist, beziehungsweise Salz der Verbindungen der Formel I.

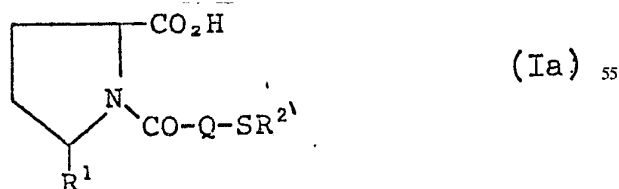
3. Verbindung nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass in ihr der Rest R^1 der Phenylrest, der 2-Hydroxyphenylrest oder der 4-Hydroxyphenylrest ist.

4. Verbindung nach einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in ihr Q eine Gruppierung ist, welche die folgenden Strukturen



besitzt.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia



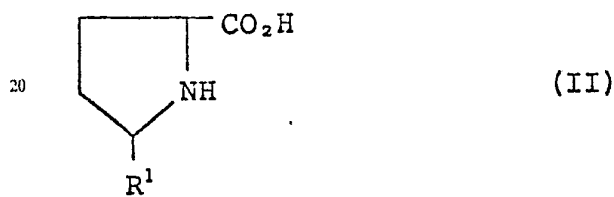
bzw. von Salzen dieser Verbindungen der Formel Ia, in welchen R^1 für einen Mercapto-niederalkylrest, Acylmercaptoniederalkylrest, höheren Alkylrest, höheren Alkenylrest, Cycloalkylrest, Aralkylrest, Aralkenylrest, einen Phenylrest, einen Furylrest, Thienylrest, Imidazolylrest, Pyridylrest, Naphthylrest, Benzofurylrest, Benzothienylrest, Indolylrest, substituierten Höheralkylrest, substituierten Höheralkenylrest, substituierten Cycloalkylrest, substituierten Aralkylrest, substituierten Aralkenylrest, substituierten Phenylrest,

rest, substituierten Furylrest, substituierten Thienylrest, substituierten Imidazolylrest, substituierten Pyridylrest, substituierten Naphthylrest oder substituierten Indolylrest steht, wobei der Substituent oder die Substituenten die Bedeutung von niederen Alkylgruppen, Hydroxyniederalkylgruppen, Hydroxygruppen, Mercaptogruppen, Niederalkoxygruppen, Niederalkylendioxygruppen, Acyloxygruppen, Acylmercaptogruppen, Halogenatomen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Niederalkylaminogruppen, Acylaminogruppen oder Carboxygruppen aufweisen,

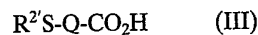
 R^2 den Benzoylrest bedeutet und

Q für einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder einen entsprechenden Alkenylrest oder Alkinylrest mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Säure der Formel II

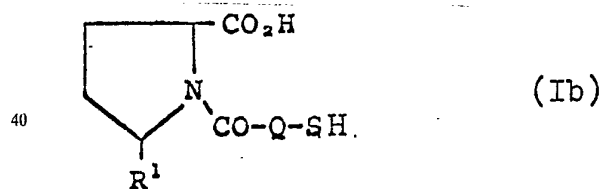


worin R^1 die gleiche Bedeutung aufweist wie in Formel Ia, mit einem funktionellen Derivat einer Alkancarbonsäure der Formel III



umsetzt, wobei in dieser Formel R^2 und Q die gleiche Bedeutung besitzen wie in Formel Ia und die erhaltenen Verbindungen der Formel Ia in freier Form oder in Form von deren Salzen isoliert.

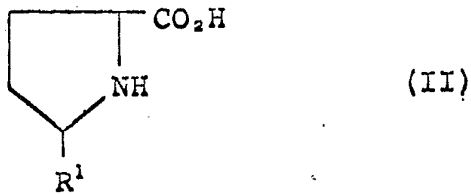
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib



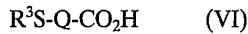
in welcher

R^1 für einen Mercapto-niederalkylrest, Acylmercaptoniederalkylrest, höheren Alkylrest, höheren Alkenylrest, Cycloalkylrest, Aralkylrest, Aralkenylrest, einen Phenylrest, einen Furylrest, Thienylrest, Imidazolylrest, Pyridylrest, Naphthylrest, Benzofurylrest, Benzothienylrest, Indolylrest, substituierten Höheralkylrest, substituierten Höheralkenylrest, substituierten Cycloalkylrest, substituierten Aralkylrest, substituierten Aralkenylrest, substituierten Phenylrest, substituierten Furylrest, substituierten Thienylrest, substituierten Imidazolylrest, substituierten Pyridylrest, substituierten Naphthylrest oder substituierten Indolylrest steht, wobei der Substituent oder die Substituenten die Bedeutung von niederen Alkylgruppen, Hydroxyniederalkylgruppen, Hydroxygruppen, Mercaptogruppen, Niederalkoxygruppen, Niederalkylendioxygruppen, Acyloxygruppen, Acylmercaptogruppen, Halogenatomen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Niederalkylaminogruppen, Acylaminogruppen oder Carboxygruppen aufweisen und für einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder einen entsprechenden Alkenylrest oder Alkinylrest mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

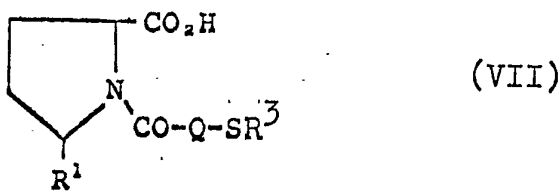
bzw. Salze der Verbindungen der Formel Ib, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Säure der Formel II



worin R^1 die gleiche Bedeutung aufweist wie in Formel Ib, mit einem funktionellen Derivat einer Alkancarbonsäure der Formel VI

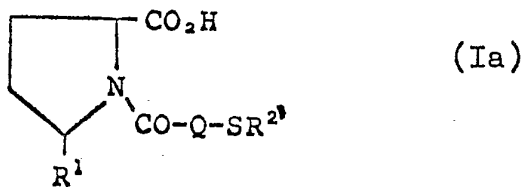


worin R^3 eine die Mercaptogruppe schützende Benzoylgruppe, Benzylgruppe, Alkylgruppe oder Phenylcarbamoylgruppe ist und Q die gleiche Bedeutung besitzt wie in Formel Ib, zu einer Verbindung der Formel VII



umsetzt und aus dieser Verbindung die Mercaptoschutzgruppe durch Hydrolyse oder Reduktion abspaltet und die erhaltene Verbindung der Formel Ib in freier Form oder in Form von deren Salzen isoliert.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia



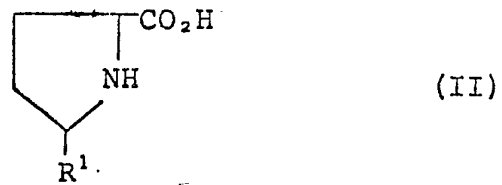
in welcher

R^1 für einen Mercapto-niederalkylrest, Acylmercaptaniederalkylrest, höheren Alkylrest, höheren Alkenylrest, Cycloalkylrest, Aralkylrest, Aralkenylrest, einen Phenylrest, einen Furylrest, Thienylrest, Imidazolylrest, Pyridylrest, Naphthylrest, Benzofurylrest, Benzothierylrest, Indolylrest, substituierten Höheralkylrest, substituierten Höheralkenylrest, substituierten Cycloalkylrest, substituierten Aralkylrest, substituierten Aralkenylrest, substituierten Phenylrest, substituierten Furylrest, substituierten Thienylrest, substituierten Imidazolylrest, substituierten Pyridylrest, substituierten Naphthylrest oder substituierten Indolylrest steht, wobei der Substituent oder die Substituenten die Bedeutung von niederen Alkylgruppen, Hydroxyniederalkylgruppen, Hydroxygruppen, Mercaptogruppen, Niederalkoxygruppen, Niederalkylendioxygruppen, Acyloxygruppen, Acylmercaptogruppen, Halogenatomen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Niederalkylaminogruppen, Acylaminogruppen oder Carboxygruppen aufweisen,

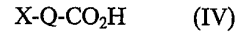
R^2 den Benzoylrest bedeutet, und

Q für einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder einen entsprechenden Alkenylrest oder Alkinylrest mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

bzw. Salzen der Verbindungen der Formel Ia, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Säure der Formel II



worin R^1 die gleiche Bedeutung besitzt wie in Formel Ia, mit einem funktionellen Derivat einer Halogenalkansäure der Formel IV

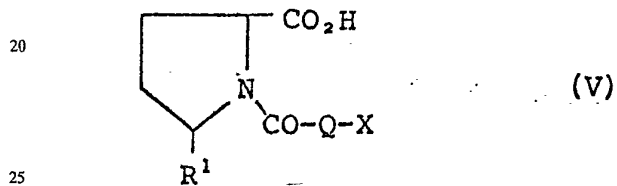


in welcher

X ein Halogenatom ist und

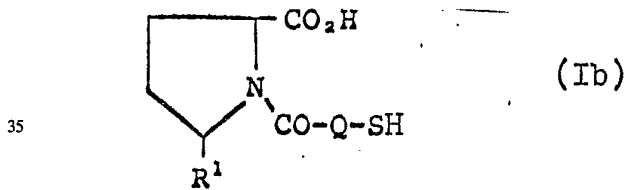
Q die gleiche Bedeutung aufweist wie in Formel Ia,

umsetzt, und die so erhaltene Halogenverbindung der Formel V



einer Umsetzung mit Thiobenzoessäure unterwirft und die Verbindung der Formel Ia in freier Form oder in Form von deren Salzen isoliert.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib

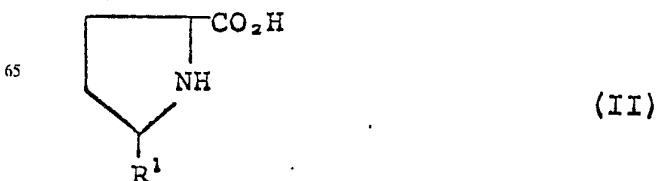


in welcher

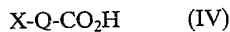
R^1 für einen Mercapto-niederalkylrest, Acylmercaptaniederalkylrest, höheren Alkylrest, höheren Alkenylrest, Cycloalkylrest, Aralkylrest, Aralkenylrest, einen Phenylrest, einen Furylrest, Thienylrest, Imidazolylrest, Pyridylrest, Naphthylrest, Benzofurylrest, Benzothierylrest, Indolylrest, substituierten Höheralkylrest, substituierten Höheralkenylrest, substituierten Cycloalkylrest, substituierten Aralkylrest, substituierten Aralkenylrest, substituierten Phenylrest, substituierten Furylrest, substituierten Thienylrest, substituierten Imidazolylrest, substituierten Pyridylrest, substituierten Naphthylrest oder substituierten Indolylrest steht, wobei der Substituent oder die Substituenten die Bedeutung von niederen Alkylgruppen, Hydroxyniederalkylgruppen, Hydroxygruppen, Mercaptogruppen, Niederalkoxygruppen, Niederalkylendioxygruppen, Acyloxygruppen, Acylmercaptogruppen, Halogenatomen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Niederalkylaminogruppen, Acylaminogruppen oder Carboxygruppen aufweisen,

Q für einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder einen entsprechenden Alkenylrest oder Alkinylrest mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

bzw. Salzen der Verbindungen der Formel Ib, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Säure der Formel II



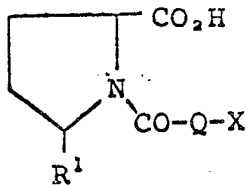
worin R^1 die gleiche Bedeutung besitzt wie in Formel Ib, mit einem funktionellen Derivat einer Halogenalkansäure der Formel IV



in welcher

X ein Halogenatom ist und

Q die gleiche Bedeutung besitzt wie in Formel Ib, umsetzt, und die so erhaltene Halogenverbindung der Formel V

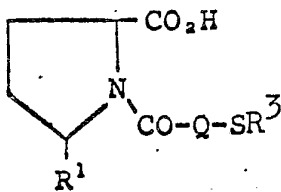


(V)

einer Umsetzung mit einer Verbindung der Formel



worin R^3 eine Benzoylgruppe, Benzylgruppe, Alkylgruppe oder Phenylcarbamoylgruppe ist, unterwirft, und aus den gebildeten Verbindungen mit geschützter Mercaptogruppe der Formel VII



(VII)

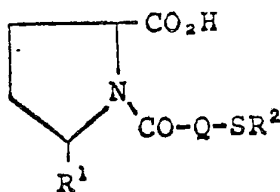
die Schutzgruppe durch Hydrolyse oder Reduktion abspaltet und die erhaltenen Verbindungen der Formel Ib in freier Form oder in Form von deren Salzen isoliert.

9. Pharmazeutisches Präparat zur Verminderung des Blutdruckes, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I gemäss Patentanspruch 1 oder ein Salz der Verbindung der Formel I enthält.

10. Pharmazeutisches Präparat nach Patentanspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es als weitere Komponente ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder ein pharmazeutisch annehmbares Einbettungsmittel enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft Derivate von in der 5-Stellung substituierten 2-Pyrrolidincarbonsäuren und Salze dieser Verbindungen. Es zeigte sich, dass diese Substanzen eine blutdrucksenkende Wirkung besitzen und dementsprechend in pharmazeutischen Präparaten als blutdrucksenkende Wirkstoffe, beispielsweise als antihypertensive Mittel, eingesetzt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind in der 5-Stellung substituierte 2-Pyrrolidincarbonsäuren der Formel I



(I)

in welcher

R^1 für einen Mercapto-niederalkylrest, Acylmercaptioniederalkylrest, höheren Alkylrest, höheren Alkenylrest, Cycloalkylrest, Aralkylrest, Aralkenylrest, einen Phenylrest, einen

Furylrest, Thienylrest, Imidazolylrest, Pyridylrest, Naphthylrest, Benzofurylrest, Benzothienylrest, Indolylrest, substituierten Höheralkylrest, substituierten Höheralkenylrest, substituierten Cycloalkylrest, substituierten Aralkylrest, substituierten Aralkenylrest, substituierten Phenylrest, substituierten Furylrest, substituierten Thienylrest, substituierten Imidazolylrest, substituierten Pyridylrest, substituierten Naphthylrest oder substituierten Indolylrest steht, wobei der Substituent oder die Substituenten die Bedeutung von niederen Alkylgruppen, Hydroxyniederalkylgruppen, Hydroxygruppen, Mercaptogruppen, Niederalkoxygruppen, Niederalkylendioxygruppen, Acyloxygruppen, Acylmercaptogruppen, Halogenatomen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Niederalkylaminogruppen, Acylaminogruppen oder Carboxygruppen aufweisen, ein Wasserstoffatom oder den Benzoylrest bedeutet, und Q für einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder einen entsprechenden Alkylrest oder Alkylrest mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

bzw. Salze der Verbindungen der Formel I.

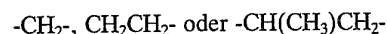
In den Verbindungen der Formel I bedeutet Q vorzugsweise einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen, insbesondere einen Rest, welcher die folgenden Formeln $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, oder $-CH(CH_3)CH_2-$ aufweist.

Wenn in der vorliegenden Beschreibung Alkylreste, Alkenylrest oder Alkylrest erwähnt werden, so handelt es sich dabei um gesättigte oder ungesättigte geradkettige oder verzweigt-kettige Reste mit 1-6 Kohlenstoffatomen. Wenn in der Beschreibung Höheralkylreste oder Alkenylreste erwähnt werden, dann sind darunter sowohl die genannten gesättigten als auch entsprechenden ungesättigten Reste zu verstehen, wobei diese geradkettig oder verzweigt-kettig sein können und vorzugsweise 7-20 Kohlenstoffatome aufweisen.

Beispiele für Acylrest sind der Acetylrest, der Pivaloylrest, substituierte oder unsubstituierte Benzoylreste, Benzoyloxycarbonylreste und ähnliche Reste. Beispiele für Aralkylreste sind der Benzylrest oder ähnliche Reste.

In der Verbindungen der Formel I sind bevorzugte Bedeutungen des Restes R^1 ein Phenylrest oder ein Hydroxyphenylrest und auch Salze dieser bevorzugten Verbindungen der Formel I sind speziell bevorzugt. Von diesen genannten Resten R^1 sind der Phenylrest, der 2-Hydroxyphenylrest und der 4-Hydroxyphenylrest speziell bevorzugt.

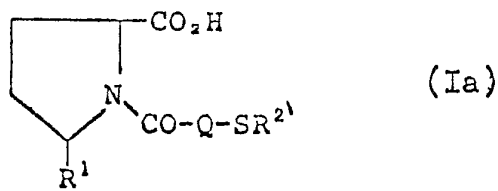
Ferner ist in den erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I Q vorzugsweise eine Gruppierung, welche die folgenden Strukturen



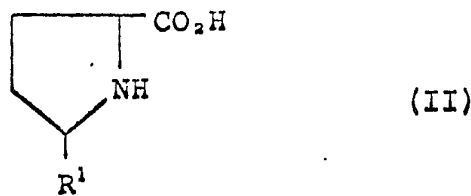
besitzt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I werden mit Vorteil hergestellt, indem man eine entsprechende am Stickstoffatom unsubstituierte 2-Pyrrolidincarbonsäure an diesem Stickstoffatom mit einem funktionellen Derivat einer solchen Alkancarbonsäure acyliert, deren Mercaptogruppe geschützt ist und bei der Herstellung von solchen Verbindungen der Formel I, in denen R^2 ein Wasserstoffatom ist, diese Schutzgruppe abspaltet. Dieses Herstellungsverfahren kann auch zweistufig geführt werden, indem man zunächst die Acylierung mit einem funktionellen Derivat einer entsprechenden Halogenalkansäure durchführt und anschliessend dann das halogenhaltige Zwischenprodukt unter Einführung einer entsprechend geschützten Thio-Gruppe umsetzt und bei Herstellung von Verbindungen der Formel I mit R^2 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms diese Schutzgruppe anschliessend abspaltet.

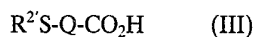
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia



bzw. von Salzen dieser Verbindungen der Formel Ia, wobei in der Formel Ia R^{2'} ein Benzoylrest ist und R¹ und Q die gleiche Bedeutung aufweisen, wie in der weiter vorne angegebenen Formel I, wobei dieses Herstellungsverfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Säure der Formel II

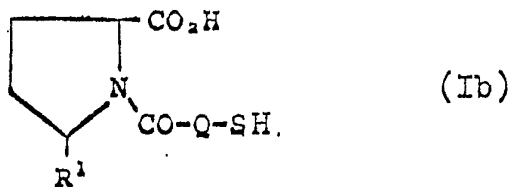


worin R¹ die gleiche Bedeutung aufweist wie in Formel Ia, mit einem funktionellen Derivat einer Alkancarbonsäure der Formel III



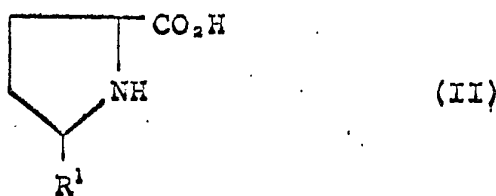
umsetzt, wobei in dieser Formel R^{2'} und Q die gleiche Bedeutung besitzen wie in Formel Ia und die erhaltenen Verbindungen der Formel Ia in freier Form oder in Form von deren Salzen isoliert.

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib



in welcher R¹ und Q die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel I, bzw. von Salzen der Verbindungen der Formel Ib.

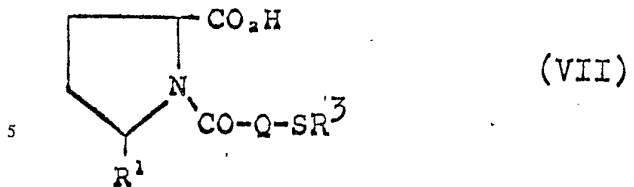
Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Säure der Formel II



worin R¹ die gleiche Bedeutung aufweist wie in Formel Ib, mit einem funktionellen Derivat einer Alkancarbonsäure der Formel VI



worin R³ eine die Mercaptogruppe schützende Benzoyl-, Benzyl-, Alkyl- oder Phenylcarbamoylgruppe ist und Q die gleiche Bedeutung besitzt wie in Formel Ib, zu einer Verbindung der Formel VII



umsetzt, und aus dieser Verbindung die Mercaptoschutzgruppe durch Hydrolyse oder Reduktion abspaltet und die erhaltene Verbindung der Formel Ib in freier Form oder in Form von deren Salzen isoliert.

Bei diesen Herstellungsverfahren kann als funktionelles Derivat der Alkancarbonsäure der Formel III, bzw. der Alkancarbonsäure der Formel VI irgend ein entsprechendes aktivierendes funktionelles Derivat eingesetzt werden, beispielsweise ein gemischtes Säureanhydrid, ein symmetrisches Säureanhydrid, ein Säurechlorid oder ein entsprechender aktiver Ester.

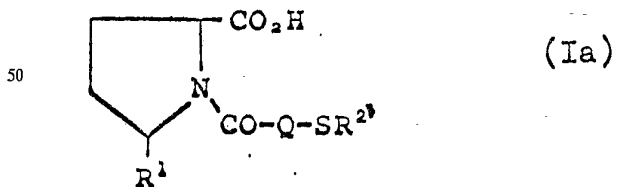
Im allgemeinen wird bei diesen Herstellungsverfahren zunächst die Säure der Formel III, bzw. die Säure der Formel VI in das entsprechende aktive Derivat übergeführt und anschliessend erfolgt dann die Umsetzung mit der Säure der Formel II.

Bei dem ersten dieser beschriebenen Verfahren erhält man direkt das entsprechende Endprodukt der Formel Ia, in welchem die Mercaptogruppe benzoiliert ist.

Im zweiten der beschriebenen Herstellungsverfahren erhält man zunächst ein Zwischenprodukt der Formel VII, das eine entsprechende geschützte Mercaptogruppe aufweist und diese wird dann durch Hydrolyse oder Reduktion abgespalten und man erhält so die entsprechenden Verbindungen der Formel Ib, die eine ungeschützte Mercaptogruppe aufweisen. Die Hydrolyse zur Abspaltung der Schutzgruppe kann eine saure Hydrolyse sein oder eine Hydrolyse unter alkalischen Bedingungen. Als Beispiele für Säuren, die zur Durchführung einer sauren Hydrolyse geeignet sind, seien Chlorwasserstoffsäure, Paratololsulfonsäure oder ähnliche Säuren genannt. Als Beispiele für Basen, die zur Durchführung einer basischen Hydrolyse geeignet sind, seien Natriumhydroxid, Ammoniak oder ähnliche Basen genannt.

Eine reduktive Abspaltung der Schutzgruppe aus den Verbindungen der Formel VII kann durch katalytische Reduktion durchgeführt werden, beispielsweise unter Verwendung von Palladium-auf-Kohle oder ähnlichen Katalysatoren. Eine reduktive Abspaltung der Schutzgruppe kann jedoch auch durchgeführt werden, indem man die Verbindungen der Formel VII mit einem Alkalimetall in flüssigem Ammoniak behandelt.

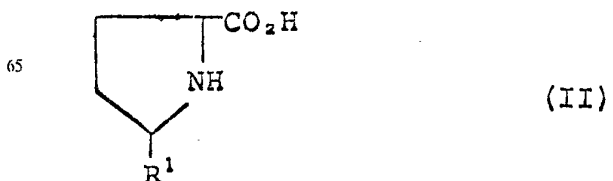
Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia



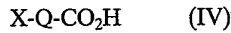
in welcher R^{2'} den Benzoylrest bedeutet und R¹ und Q die gleiche Bedeutung aufweisen wie in der weiter vorne angeführten Formel I,

bzw. von Salzen der Verbindungen der Formel Ia,

wobei dieses Herstellungsverfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Säure der Formel II



worin R^1 die gleiche Bedeutung besitzt wie in Formel Ia mit einem funktionellen Derivat einer Halogenalkansäure der Formel IV

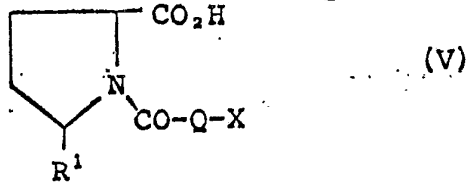


in welcher

X ein Halogenatom ist und

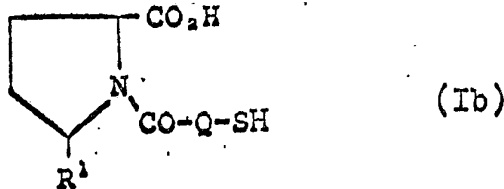
Q die gleiche Bedeutung aufweist wie in Formel Ia,

umsetzt, und die so erhaltene Halogenverbindung der Formel V

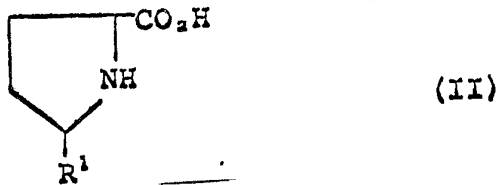


einer Umsetzung mit Thiobenzoessäure unterwirft und die Verbindung der Formel Ia in freier Form oder in Form von deren Salzen isoliert.

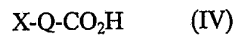
Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib



in welcher R^1 und Q die gleiche Bedeutung aufweisen wie in der weiter vorne angegebenen Formel I, bzw. von Salzen der Verbindungen der Formel Ib, wobei dieses Herstellungsverfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Säure der Formel II



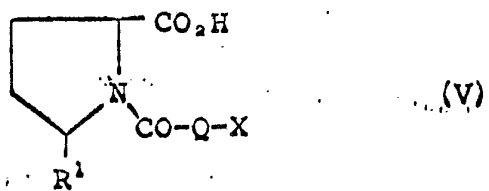
worin R^1 die gleiche Bedeutung besitzt wie in Formel Ib, mit einem funktionellen Derivat einer Halogenalkansäure der Formel IV



in welcher

X ein Halogenatom ist und

Q die gleiche Bedeutung besitzt wie in Formel Ib, umsetzt, und die so erhaltene Halogenverbindung der Formel V

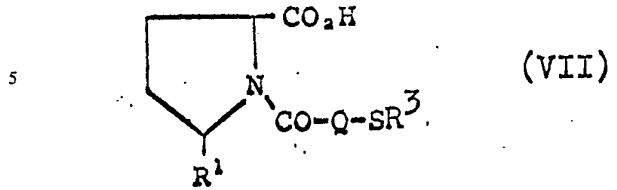


einer Umsetzung mit einer Verbindung der Formel



worin R^3 eine Benzoylgruppe, Benzylgruppe, Alkyl- oder Phenylcarbamoylgruppe ist, unterwirft, und aus den gebildeten

Verbindungen mit geschützter Mercaptogruppe der Formel VII



die Schutzgruppe durch Hydrolyse oder Reduktion abspaltet und die erhaltenen Verbindungen der Formel Ib in freier Form oder in Form von deren Salzen isoliert.

In diesem zuletzt beschriebenen Verfahren kann als Mercaptoverbindung, die mit der Halogenverbindung der Formel V angesetzt wird, beispielsweise Thiobenzoessäure oder Benzylmercaptan verwendet werden.

Ferner kann bei diesem zuletzt beschriebenen Herstellungsverfahren die hydrolytische Abspaltung oder reduktive Abspaltung der Mercaptoschutzgruppe R^3 aus den Zwischenprodukten der Formel VII in der gleichen Weise durchgeführt werden, wie die weiter vorne im Zusammenhang mit der entsprechenden Abspaltung der Schutzgruppe bereits beschrieben wurde.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I sind Mercaptoacylaminosäuren, bzw. am Schwefelatom mit einer Benzoylgruppe substituierte Mercaptoacylaminosäuren bzw. entsprechende Salze.

Die Mercaptoacylaminosäuren besitzen eine hemmende Wirkung gegen das Angiotensin umwandelnde Enzym, und sie sind deshalb als Mittel mit antihypertensiver Wirkung geeignet. Die am Schwefelatom substituierten Mercaptoacylaminosäuren setzen durch enzymatische Spaltung oder chemische Spaltung die Mercaptoacylaminosäuren frei, wenn sie an den Menschen oder ein Tier verabreicht werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein pharmazeutisches Präparat zur Verminderung des Blutdruckes, das dadurch gekennzeichnet ist, dass es als Wirkstoff mindestens eine erfindungsgemässe Verbindung der Formel I oder ein Salz einer Verbindung der Formel I enthält.

Im allgemeinen enthalten derartige pharmazeutische Präparate als weitere Komponente ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder ein pharmazeutisch annehmbares Einbettungsmittel.

Als Salze der Verbindungen der Formel I werden vorzugsweise solche hergestellt, die nicht toxisch sind und die dementsprechend direkt zur Herstellung von entsprechenden pharmazeutischen Präparaten verwendet werden können. Als Beispiele für derartige Salze seien Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Aluminiumsalze, Ammoniumsalze, Diäthylaminsalze, Triäthanolaminsalze und ähnliche Salze genannt.

Die Verbindungen der Formel I weisen eine Stereoisomerie auf, weil sie ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen. Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I umfassen Mischungen der stereoisomeren Formen und auch die entsprechenden reinen Formen.

Die Erfindung sei nun anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung der 1-[(2S)-S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-5-phenyl-2-pyrrolidincarbonsäure

22,8 g an dem 5-Phenyl-2-pyrrolidincarbonsäure-Hydrochlorid und 41,7 ml an Triäthylamin werden in 700 ml an wasserfreiem Aceton gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 24,3 g an dem (2S)-S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoylchlorid tropfenweise unter Rühren und unter Eiskühlung zu. Nachdem alles beigegeben ist wird die Mischung unter Eiskühlung während 1 h gerührt, und anschliessend bei Zimmertemperatur während einer weiteren Stunde. Zu dieser Mischung setzt man 5,7 ml an Essigsäure zu

und der gebildete Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum konzentriert und das dabei gebildete Öl wird dann in 500 ml Essigsäureäthylester aufgelöst. Die organische Schicht wird mit Wasser und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann engt man im Vakuum ein, wobei man 53,8 g eines Öles erhält. Das Öl wird durch Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei man 30,2 g der im Titel genannten Verbindung, entsprechend einer Ausbeute von 76 % der Theorie erhält. Diese Verbindung besitzt, gelöst in Methanol, eine optische Drehung von $[\alpha]_D^{20}$ $-45,6^\circ$ ($c = 1,0$).

Das Infrarotspektrum, aufgenommen in Chloroform, ergibt die folgenden Werte: 1725, 1650, 1580, 910 cm^{-1} .

Beispiel 2

Herstellung der 1-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-5-phenyl-2-pyrrolidin-carbonsäure

20 g an der 1-[(2S)-S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-5-phenyl-2-pyrrolidin-carbonsäure werden in 50 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 100 ml an konzentriertem Ammoniak zu und rührt die Mischung bei Zimmertemperatur während 1½ h. Der Überschuss an Ammoniak und Methanol wird im Vakuum entfernt, und der dabei erhaltene Rückstand mit Essigsäureäthylester gewaschen. Die wässrige Schicht wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und man extrahiert mit Essigsäureäthylester. Die erhaltene organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man konzentriert dann im Vakuum, wobei man die im Titel genannte Verbindung in einer Menge von 8,5 g, entsprechend 58 % der theoretischen Ausbeute, erhält. Diese Verbindung besitzt nach dem Umkristallisieren aus Essigsäureäthylester einen Schmelzpunkt von 138,0 bis 142,5°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol ($c = 1,0$) beträgt $[\alpha]_D^{20} -29,4^\circ$.

In diesem Fall und in sämtlichen folgenden Fällen wird das Infrarotspektrum immer in Nujol aufgenommen, und die Werte sind in cm^{-1} angegeben, sofern nicht ausdrücklich andere Angaben gemacht werden. Im vorliegenden Fall lagen die Absorptionen bei 2650, 1740, 1600, 750, 705.

Beispiel 3

Herstellung der α - und der β -1-(S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl)-5-(2-Hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure

12,2 g an dem 5-(2-Hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure-Hydrochlorid und 9,6 g an Natriumcarbonat werden in 200 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung setzt man 11,4 g an dem S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoylchlorid tropfenweise unter Rühren und unter Eiskühlung zu. Sobald das gesamte Säurechlorid beigegeben ist rührt man die Mischung 1 h lang unter Eiskühlung und eine weitere Stunde lang bei Zimmertemperatur. Die erhaltene Reaktionslösung wird mit Essigsäureäthylester gewaschen, mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei man Kristalle der α -Säure erhält. Diese Kristalle werden auf einem Filter gesammelt und die Ausbeute daran beträgt 9,4 g, entsprechend 47 % der theoretischen Ausbeute.

Das dabei gewonnene Filtrat wird im Vakuum eingengt, und durch eine Chromatographie auf einer Silicagelsäule gereinigt. Man erhält dabei eine Ausbeute von 2,4 g an der β -Säure, entsprechend 12 % der theoretischen Ausbeute.

Die Daten für die α -Säure und die β -Säure sind die folgenden:

	α -Säure	β -Säure
Schmelzpunkt:	210–211°C (Umkristallisiert aus Essigsäureäthylester und Methanol)	–
Infrarotspektrum:	3200, 1742, 1722, 1655, 1615, 1595, 1450, 1236, 1204, 912	1740, 1658, 1625, 1240, 1209, 915 (unverdünnt, cm^{-1})
Rf-Werte bei der Dünnschichtchromatographie: (a)	0,28	0,38

(a) = Die Dünnschichtchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel durchgeführt und das Laufmittel war eine Mischung aus Benzol + Essigsäureäthylester + Essigsäure im Mischungsverhältnis von 25:25:1.

Beispiel 4

Herstellung der α - und der β -5-(2-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercapto-2-methylpropanoyl)-2-pyrrolidincarbonsäure

Verfahren I:
4,0 g an der α -1-(S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl)-5-(2-Hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure, die nach dem Verfahren gemäss Beispiel 3 erhalten wurde, wurden in 50 ml Methanol aufgelöst. Zu dieser Lösung setzte man 50 ml an konzentriertem Ammoniak zu und rührte die Mischung bei Zimmertemperatur während 1½ h. Der Überschuss an Ammoniak und Methanol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit Essigsäureäthylester gewaschen. Die wässrige Schicht wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert, wobei man die α -Säure in einer Ausbeute von 2,5 g, entsprechend 85 % der theoretischen Ausbeute, erhält.

Verfahren II:
2,0 g an der β -1-(S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl)-5-(2-Hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure, die nach dem Verfahren gemäss Beispiel 3 erhalten wurde, werden in 20 ml Methanol aufgelöst. Zu dieser Lösung setzt man 20 ml an konzentriertem Ammoniak zu und dann wird die Mischung in der gleichen Weise behandelt, wie dies oben für das Verfahren I beschrieben ist. Man erhält dabei die β -Säure in einer Ausbeute von 1,2 g, entsprechend 82 % der theoretischen Ausbeute.

Die Werte für die α -Säure und die β -Säure werden in der Folge angegeben.

	α -Säure	β -Säure
Schmelzpunkt:	213–214°C (umkristallisiert aus Essigsäureäthylester und Benzol)	209–210°C (umkristallisiert aus Essigsäureäthylester und Benzol)
Infrarotspektrum:	3160, 1720, 1618, 1598, 1450	3180, 1718, 1620, 1600, 1450
Rf-Wert bei der Dünnschichtchromatographie: (b)	0,38	0,38

(b) = Die Dünnschichtchromatographie wurde auf Silicagel ausgeführt, wobei man als Laufmittel eine Mischung aus Essigsäureäthylester + Äthanol + Essigsäure im Mischungsverhältnis von 40:1:1 verwendet.

Beispiel 5

Herstellung der α - und β -1-(S-Benzoyl-3-mercaptopropanoyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure

Zu einer Mischung aus 12,2 g an dem 5-(4-Hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure-Hydrochlorid und 9,6 g an Natriumcarbonat in 250 ml Wasser und 100 ml Äther setzt man 11,4 g an dem S-Benzoyl-3-mercaptopropanoyl-chlorid tropfenweise unter Rühren und unter Eiskühlung zu. Sobald das gesamte Material beigegeben ist rührt man die Mischung unter Eiskühlung während 1 h und dann anschliessend bei Zimmertemperatur während einer weiteren Stunde. Dann wird die Reaktionslösung unter Verwendung von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingengt, wobei man Kristalle der α -Säure erhält. Diese Kristalle werden auf einem Filter gesammelt und die Ausbeute an ihnen beträgt 6,2 g, entsprechend 31 % der theoretischen Ausbeute.

Das erhaltene Filtrat wird im Vakuum eingengt und durch Chromatographie auf einer Silicagelsäule gereinigt. Man erhält dabei die α -Säure in einer Ausbeute von 3,6 g, entsprechend 18 % der theoretischen Ausbeute.

In der folgenden Tabelle werden die Werte für die α -Säure und die β -Säure zusammengestellt.

	α -Säure	β -Säure
Schmelzpunkt:	164–166°C (umkristallisiert aus Essigsäureäthylester + Methanol)	–
Infrarotspektrum:	3170, 1714, 1654, 1611, 1206, 908	3340, 1750, 1653, 1207, 814 (unverdünnt, cm ⁻¹)
Rf-Wert bei der Dünnschichtchromatographie: (a)	0,22	0,33

(a) = Bei der Dünnschichtchromatographie wurden die gleichen Bedingungen angewandt wie in Beispiel 3.

Beispiel 6

Herstellung der α - und der β -5-(4-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercaptopropanoyl)-2-pyrrolidincarbonsäure

Verfahren I:

4,0 g an der α -1-(S-Benzoyl-3-mercaptopropanoyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure, die nach dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren erhalten wurde, wurden in 50 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung setzte man 50 ml an konzentriertem Ammoniak zu. Die Mischung wurde in der gleichen Weise behandelt, wie dies in Beispiel 2 beschrieben ist, wobei man die α -Säure in einer Ausbeute von 2,2 g, entsprechend 74 % der Theorie, erhielt.

Verfahren II:

2,0 g an der β -1-(S-Benzoyl-3-mercaptopropanoyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure, die nach dem Verfahren gemäss Beispiel 5 erhalten wurde, wurden in 20 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung setzte man 20 ml an konzentriertem Ammoniak zu und behandelte die Mischung in der gleichen Weise wie dies in Beispiel 2 beschrieben ist, wobei man die β -Säure in einer Ausbeute von 0,8 g, entsprechend 54 % der theoretischen Ausbeute erhielt.

In der folgenden Tabelle sind die Werte für die α -Säure und die β -Säure zusammengestellt.

	α -Säure	β -Säure
Schmelzpunkt:	154–157°C (umkristallisiert aus Essigsäureäthylester und Benzol)	–
Infrarotspektrum:	3300, 1746, 1594, 1239, 1188	3240, 1710, 1610, 1210 (unverdünnt, cm ⁻¹)
Rf-Wert bei der Dünnschichtchromatographie: (a)	0,21	0,19

(a) = Bei der Durchführung der Dünnschichtchromatographie wurden die gleichen Platten und das gleiche Laufmittel verwendet wie in Beispiel 3.

Beispiel 7

Herstellung der α - und der β -1-[(2S)-S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-5-(2-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure

12,2 g an dem 5-(2-Hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure-Hydrochlorid und 9,6 g an Natriumchlorid wurden in 200 ml Wasser aufgelöst. Zu dieser Lösung setzte man 12,1 g an dem (2S)-S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoylchlorid tropfenweise unter Rühren und unter Eiskühlung zu. Sobald alles Material beigegeben war, wurde die Mischung unter Eiskühlung 1 h lang gerührt und anschliessend bei Zimmertemperatur während einer weiteren Stunde. Die so erhaltene Reaktionslösung wurde mit Essigsäureäthylester gewaschen, mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Essigsäureäthylester ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei man Kristalle der α -Säure erhält. Diese Kristalle werden durch Filtrieren auf einem Filter isoliert, und dabei erhält man eine Ausbeute von 9,2 g an diesen Kristallen, entsprechend 44 % der theoretischen Ausbeute. Das so erhaltene Filtrat wird im Vakuum eingengt und durch Chromatographie auf einer Silicagelsäule gereinigt. Man erhält dabei die β -Säure in einer Ausbeute von 2,6 g, entsprechend 13 % der theoretischen Ausbeute.

Die Werte für diese α -Säure und diese β -Säure sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

	α -Säure	β -Säure
Schmelzpunkt:	204–205°C (umkristallisiert aus Essigsäureäthylester und Benzol)	–
[α] _D ²⁵ :	–16,5° (c = 1,0, Methanol)	–41,6° (c = 1,0, Methanol)
Infrarotspektrum:	3310, 1713, 1668, 1621, 1598, 1446, 1209, 907	1739, 1655, 1620, 1600, 1450, 1208, 915 (unverdünnt, cm ⁻¹)
Rf-Wert bei der Dünnschichtchromatographie: (b)	0,60	0,68

(b) = Die bei der Dünnschichtchromatographie angewandten Platten und das Laufmittel waren das gleiche wie in Beispiel 4.

Beispiel 8

Herstellung der α - und der β -5-(2-Hydroxyphenyl)-1-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure

Verfahren I:

4,1 g an der α -1-[(2S)-S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-5-(2-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure, die nach dem in Beispiel 7 beschriebenen Verfahren erhalten wurde, wurden in 50 ml Methanol aufgelöst. Zu dieser Lösung setzte man 50 ml an konzentriertem Ammoniak zu und behandelte die Mischung in der gleichen Weise wie dies in Beispiel 4 beschrieben ist. Man erhielt dabei die α -Säure in einer Ausbeute von 2,8 g, entsprechend 90 % der theoretischen Ausbeute.

Verfahren II:

2,1 g an der β -1-[(2S)-S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-5-(2-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure, die nach dem Verfahren gemäss Beispiel 7 erhalten wurde, wurden in 25 ml Methanol aufgelöst. Zu dieser Lösung setzte man 25 ml an konzentriertem Ammoniak zu und die so erhaltene Mischung wird in der gleichen Weise behandelt wie dies in Beispiel 4 beschrieben ist, wobei man die β -Säure in einer Ausbeute von 1,1 g, entsprechend 71 % der theoretischen Ausbeute erhält.

Die Werte für die α -Säure und die β -Säure sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

	α -Säure	β -Säure
Schmelzpunkt:	241–242°C (umkristallisiert aus Essigsäureäthylester und Methanol)	233–234°C (umkristallisiert aus Essigsäureäthylester und Benzol)
$[\alpha]_D^{25}$:	–22,0° (c = 1,0, Methanol)	–56,8° (c = 1,0, Methanol)
Infrarotspektrum:	3310, 1720, 1613, 1599, 1460	3320, 1723, 1616, 1600, 1462
Rf-Wert bei der Dünnschichtchromatographie: (b)	0,54	0,55

(b) = Die Platten und das Laufmittel bei der Dünnschichtchromatographie waren gleich wie in Beispiel 4.

Beispiel 9

Herstellung der α_1 -, β_1 -, α_2 - und β_2 -1-(S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure

35,8 g an der (\pm)-2-(2-Hydroxyphenyl)-5-pyrrolidincarbonsäure wurden mit 34,5 g an dem (–)-1,2-Diphenyläthylamin umgesetzt, wobei man das Salz der Diastereoisomeren erhielt. Dieses Salz wurde aus Äthanol fraktioniert umkristallisiert, wobei man das (–)-2-(2-Hydroxyphenyl)-5-pyrrolidincarbonsäure-(–)-1,2-Diphenyläthylaminsalz in einer Ausbeute von 20,0 g, entsprechend 57 % der theoretischen Ausbeute. Dieses Salz besass einen Schmelzpunkt von 193–194°C und eine optische Drehung, aufgenommen in Äthanol (c = 1,0) von $[\alpha]_D^{25}$ –90,0°.

Das nach dem Auskristallisieren des oben genannten Salzes im Filtrat zurückbleibende restliche Salz wird fraktioniert aus Chloroform umkristallisiert, wobei man das (+)-2-(2-Hydroxyphenyl)-5-pyrrolidincarbonsäure-(+)-1,2-Diphenyläthylaminsalz in einer Ausbeute von 18,0 g, entsprechend 51 % der theoretischen Ausbeute erhielt. Dieses Salz besass einen Schmelzpunkt von 138–140°C und eine optische Drehung, aufgenommen in Methanol (c = 1,2) von $[\alpha]_D^{26}$ –20,3°.

Jedes dieser Salze wird mit Natriumhydroxid behandelt, wobei man einerseits das Natriumsalz der (–)-2-(2-Hydroxyphenyl)-5-

pyrrolidincarbonsäure in einer Ausbeute von 10,6 g mit einem Zersetzungsschmelzpunkt von 250°C und höher liegend erhielt. Dieses Natriumsalz besass eine optische Drehung, aufgenommen in Wasser (c = 0,6), von $[\alpha]_D^{27}$ –249,5°.

Das zweite erhaltene Salz war das Natriumsalz der (+)-2-(2-Hydroxyphenyl)-5-pyrrolidincarbonsäure, und dieses wurde in einer Ausbeute von 7,9 g erhalten und besass einen Zersetzungsschmelzpunkt von 250°C und höher. Seine optische Drehung, aufgenommen in Wasser (c = 0,6), betrug $[\alpha]_D^{26}$ +249,4°.

Verfahren I:

6,82 g des Natriumsalzes der (–)-2-(2-Hydroxyphenyl)-5-pyrrolidincarbonsäure werden in 120 ml an 0,5-normaler Chlorwasserstoffsäure gelöst und unter Verwendung von 300 mg an Platinoxid hydriert, wobei man das (–)-5-(2-Hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure-Hydrochlorid erhält.

Die gesamte Menge des so erhaltenen Produktes wird in einer Mischung von 10,62 g an Triäthylamin, 300 ml Aceton und 15 ml an Wasser aufgelöst. Zu dieser Reaktionsmischung setzt man 6,9 g an dem S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoylchlorid tropfenweise unter Rühren und unter Eiskühlung zu. Sobald das gesamte Material zugesetzt ist, wird die Mischung bei Zimmertemperatur 1 h lang gerührt und dann unter Verwendung von Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Das Aceton wird entfernt und die Mischung wird dann mit Essigsäureäthylester ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man ein Öl erhält. Dieses Öl wird abgetrennt und durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei man die α_1 -Säure in einer Ausbeute von 5,91 g erhält.

Eine weitere Fraktion wird mit Dicyclohexylamin umgesetzt, wobei man das Dicyclohexylaminsalz der β_1 -Säure in einer Ausbeute von 0,48 g erhält. In der folgenden Tabelle sind die Daten für die α_1 -Säure und das Dicyclohexylaminsalz der β_1 -Säure zusammengestellt.

	α_1 -Säure	Dicyclohexylaminsalz der β_1 -Säure
Schmelzpunkt:	89–92°C (Zers.)	191–192°C
$[\alpha]_D^{25}$:	+47,4° (c = 1,0, Methanol)	–11,2° (c = 0,5, Methanol)
Infrarotspektrum:	3400, 1750, 1660, 1575, 1200, 1175, 905	3300, 1655, 1630, 1555, 1400, 1195, 910
Rf-Wert bei der Dünnschichtchromatographie: (a)	0,59	0,57

(a) = Die Dünnschichtchromatographie wurde auf Silicagelplatten durchgeführt, wobei als Laufmittel eine Mischung aus Essigsäureäthylester + Chloroform + Essigsäure im Mischungsverhältnis 7:5:1 verwendet wurde.

Verfahren II:

6,82 g des Natriumsalzes der (+)-2-(2-Hydroxyphenyl)-5-pyrrolidincarbonsäure werden in der gleichen Weise behandelt, wie dies im obigen Verfahren I beschrieben wurde, und dabei erhält man die α_2 -Säure in einer Ausbeute von 4,7 g und das Dicyclohexylaminsalz der β_2 -Säure in einer Ausbeute von 0,15 g.

Die Ergebnisse für die α_2 -Säure und das Dicyclohexylaminsalz der β_2 -Säure sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

	α_2 -Säure	Cyclohexylaminsalz der β_2 -Säure
Schmelzpunkt:	91–93°C (Zers.)	192–193,5°C
$[\alpha]_D^{25}$	–49,8° (c = 0,9, Methanol)	+11,6° (c = 0,5, Methanol)
Infrarotspektrum:	3400, 1750, 1660, 1575, 1200, 1175, 905	3300, 1655, 1630, 1555, 1400, 1195, 910
Rf-Wert bei der Dünnschicht- chromatogra- phie (a)	0,59	0,57

(a) = Die Dünnschichtchromatographie wurde in der gleichen Weise durchgeführt, wie dies bei dem Verfahren I dieses Beispiels 9 erläutert ist.

Beispiel 10

Herstellung von α_1 - und α_2 -5-(2-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercapto-
propanoyl)-2-pyrrolidincarbonsäure

Verfahren I:

1,0 g an der α_1 -1-(S-Benzoyl-3-mercapto-
propanoyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure werden in 10 ml konzentriertem Ammoniak gelöst. Die Mischung wird bei Zimmertemperatur 1 h lang gerührt. Anschliessend wird der Ammoniak entfernt und dann wird die Mischung mit Essigsäureäthylester gewaschen. Die wässrige Schicht wird unter Verwendung von Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Essigsäureäthylester ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Man erhält dabei die α_1 -Säure in einer Ausbeute von 0,58 g.

Verfahren II:

1,0 g an der α_2 -1-(S-Benzoyl-3-mercapto-
propanoyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-2-pyrrolidincarbonsäure werden in der gleichen Weise behandelt, wie dies im obigen Verfahren I beschrieben ist, und man erhält dabei die α_2 -Säure in einer Ausbeute von 0,58 g.

Die Messergebnisse für die erhaltene α_1 -Säure und α_2 -Säure werden in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

	α_1 -Säure	α_2 -Säure
Schmelzpunkt:	197–198°C (Zers.) (umkristallisiert aus Essigsäureäthylester und Cyclohexan)	198–199°C (Zers.) (umkristallisiert aus Essigsäureäthylester und Cyclohexan)
$[\alpha]_D^{25}$	+34,7° (c = 0,5, Methanol)	–35,3° (c = 0,5, Methanol)
Infrarotspektrum:	3360, 1720, 1685, 1605, 1585, 1280, 1165, 760	3360, 1720, 1685, 1605, 1585, 1280, 1165, 760
Rf-Wert bei der Dünnschicht- chromatogra- phie (a)	0,58	0,58

(a) = Die Dünnschichtchromatographie wurde in der gleichen Weise durchgeführt, wie dies in Beispiel 9, Verfahren I, beschrieben ist.

Die starke blutdrucksenkende Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und deren Salzen wird klar, indem man die pharmakologische Wirkung von bisher bekannten blutdrucksenkenden Mitteln mit den erfindungsgemässen Mitteln vergleicht.

Das Angiotensin-umwandelnde Enzym wandelt ein biologisch inaktives Decapeptid, nämlich Angiotensin I, in ein aktives Octapeptid, nämlich Angiotensin II, um. Ein Hemmstoff für dieses Angiotensin-umwandelnde Enzym hat sich als geeignet herausgestellt, um als antihypertensives Medikament, d. h. als blutdrucksenkendes Mittel eingesetzt zu werden. Aufgrund der obigen Erläuterungen wurde die pharmakologische Aktivität der erfindungsgemässen Verbindungen bezüglich ihrer Hemmwirkung gegen dieses Enzym untersucht.

Pharmakologischer Test 1

Als Verfahren zur Bestimmung der Aktivität des Angiotensin-umwandelnden Enzymes sind eine biologische Prüfung bekannt, die auf einem Zusammenziehen eines isolierten glatten Muskels beruht, oder die Prüfung der Veränderung des Blutdruckes von Tieren mit normalem Blutdruck. Eine weitere biochemische Testmethode besteht darin, dass man das Enzym bestimmt, welches aus der Lunge oder anderen Organen der Tiere isoliert wurde. Alle diese Testverfahren sind bekannt, wobei die beiden zuerst genannten sich als vorteilhafter herausgestellt haben als das zuletzt genannte, um die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II in vivo festzustellen.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde daher die biologische Prüfung durchgeführt, die darin besteht, dass man die Zusammenziehung eines isolierten Darmes (isoliertes Ileum) der Meerschweinchen durch die Einwirkung von Angiotensin I feststellte.

Messung der Hemmwirkung gegenüber dem Angiotensin-umwandelnden Enzym

Ein isolierter Darm des Meerschweinchen wurde in einem Bad zur Aufbewahrung von lebenden Organen suspendiert, wobei dieses Bad 20 ml an der Lösung von Tyrode enthielt, eine Temperatur von 30°C aufwies und mit einer Mischung aus 95 % O_2 + 5 % CO_2 begast wurde. Die Zusammenziehung, die durch die Zugabe von Angiotensin I, und zwar einer Menge von 0,1 μ g/ml, hervorgerufen wird, wurde in Zeitabständen von 10 min aufgezeichnet, wobei man zu der Aufzeichnung einen Recticorder der Firma Nihon Kodon verwendete. Die Aufzeichnung erfolgte während 90 sek unter Verwendung einer FD-Aufnahme (FD pick up; ST-1T-H, Nihon Kodon).

Die zu testenden Verbindungen wurden dem Bad 5 min vor der Zugabe des Angiotensins I zugesetzt.

Die hemmende Wirkung gegenüber dem Angiotensin-umwandelnden Enzym wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Hemmwirkung} = \frac{A-B}{A} \times 100$$

In dieser Formel bedeuten die verwendeten Symbole das folgende:

A = Intensität der Zusammenziehung unter Einwirkung von Angiotensin I vor der Zugabe der zu testenden Verbindung.

B = Intensität der Zusammenziehung unter Einwirkung von Angiotensin I nach der Zugabe der zu testenden Verbindung.

Aufgrund der Tatsache, dass Kininase II, welche das Bradykinin, welches eine zusammenziehende Wirkung auf den isolierten Darm des Meerschweinchen ausübt, zerstört, nimmt man an, dass dieses identisch mit dem Angiotensin-umwandelnden Enzym ist. Eine Erhöhung der durch Bradykinin hervorgerufenen Zusammenziehung des Dünndarmes des Meerschweinchen durch die Zugabe der zu testenden Verbindung wurde geprüft, indem man Bradykinin in einer Konzentration von 0,005 μ g/ml anstelle des Angiotensins I in dem oben erwähnten Versuch einsetzte.

Die bei dem Test unter Verwendung von Angiotensin I und bei der Verwendung von Bradykinin erzielten Ergebnisse sind im

Anschluss an den pharmakologischen Test 2 in der Tabelle I zusammengestellt. Es sei hier nur kurz erwähnt, dass alle getesteten Verbindungen sowohl die durch Angiotensin I hervorgerufene Zusammenziehung hemmten, als auch die Wirkung des Ansprechens auf Bradykinin erhöhten.

Pharmakologischer Test 2:

Die Aktivität des Angiotensin-umwandelnden Enzymes wurde spektrophotometrisch nach demjenigen Verfahren bestimmt, das in Biochem. Pharmacol., 20, 1637 (1971) beschrieben ist.

Bei diesem Verfahren wird die Absorption der Hippursäure bestimmt, die freigesetzt wird, indem man das Substrat Hippuryl-L-histidyl-L-leucin, welches als HHL abgekürzt wird, in Anwesenheit eines Angiotensin-umwandelnden Enzymes bebrütet, das aus der Lunge von Kaninchen extrahiert wurde.

Zur Bestimmung der Hemmwirkung auf das Angiotensin-umwandelnde Enzym wurde eine Reaktionsmischung verwendet, welche die folgende Zusammensetzung besass: 100 mMol Phosphatpuffer eines pH-Wertes von 8,3 300 mMol Natriumchlorid

5 mMol Hippuryl-L-histidyl-L-leucin
10⁻³ bis 10⁻⁹ Mol Enzym-inhibitor

4 mU (Millieinheiten) Enzym

0,25 ml dieser Reaktionsmischung wurden bei 37° C während 30 min bebrütet, und dann wurde die Reaktion unterbrochen, indem man 0,25 ml an 1-normaler Chlorwasserstoffsäure zusetzte. Zu dieser Lösung gab man 1,5 ml an Essigsäureäthylester zu, um die gebildete Hippursäure auszuschütteln. 1,0 ml der Essigsäureäthylesterschicht wurden abgetrennt und zur Trockene eingedampft, und der dabei erhaltene Rückstand wurde in 1,0 ml an Wasser aufgelöst. Die Absorption dieser Lösung wurde bei einer Wellenlänge von 228 nm bestimmt.

Die hemmende Wirkung des Angiotensin umwandelnden Enzymes wurde durch die folgende Formel berechnet:

$$\text{Prozent Hemmung} = \frac{A-B}{A} \times 100$$

In der obigen Formel bedeuten die verwendeten Symbole das folgende:

A = Die Absorption der Reaktionslösung vor der Zugabe der Verbindung,

B = Die Absorption der Reaktionslösung nach der Zugabe der Verbindung.

Diejenige Konzentration der getesteten Verbindung, die eine 50%ige Hemmung des Angiotensin-umwandelnden Enzymes bewirkt, wird als IC₅₀ bezeichnet.

Die Lösung, welche die Verbindungen in einer Konzentration im Bereich von 1 × 10⁻³ molar bis 1 × 10⁻⁹ molar enthielten, wurden bebrütet und der Prozentsatz der Hemmung bei jeder Konzentration wurde nach der oben angegebenen Formel berechnet, und dann wurde auch die IC₅₀-Konzentration der Verbindung, die also zu einer 50%igen Hemmung der Enzymaktivität führte, bestimmt. Auch die bei diesem Test erzielten Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle I zusammengestellt.

In der folgenden Tabelle sind die getesteten Verbindungen mit A bis E und Z bezeichnet. Dabei sind die Verbindungen A bis E erfindungsgemässe Verbindungen und haben die folgende Bedeutung:

Verbindung A: α-5-(2-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercaptopropionyl)-2-pyrrolidincarbonsäure

Verbindung B: α-5-(4-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercaptopropionyl)-2-pyrrolidincarbonsäure

Verbindung C: α-5-(2-Hydroxyphenyl)-1-[(2S)-3-mercaptopropionyl]-2-pyrrolidincarbonsäure

Verbindung D: β-5-(2-Hydroxyphenyl)-1-[(2S)-3-mercaptopropionyl]-2-pyrrolidincarbonsäure

Verbindung E: α-5-(2-Hydroxyphenyl)-1-(3-mercaptopropionyl)-2-pyrrolidincarbonsäure.

Bei der Verbindung Z handelt es sich um eine bereits bekannte Verbindung, und zwar ist die Verbindung Z die

5 (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidin-carbonsäure.

Tabelle I

10 Hemmende Wirkung gegenüber dem Angiotensin-umwandelnden Enzym

Verbindung	Angiotensin I IC ₅₀ * (M)	Bradykinin AC ₅₀ ** (M)	Angiotensin-umwandelndes Enzym IC ₅₀ *** (M)
15 A	1,7×10 ⁻⁷	1,8×10 ⁻⁹	5,6×10 ⁻⁷
B	4,8×10 ⁻⁷	9,8×10 ⁻⁹	4,4×10 ⁻⁷
C	1,6×10 ⁻⁷	2,9×10 ⁻⁹	1,1×10 ⁻⁶
D	1,5×10 ⁻⁷	2,6×10 ⁻⁹	1,2×10 ⁻⁶
20 E	7,6×10 ⁻⁸	9,5×10 ⁻¹⁰	6,5×10 ⁻⁸
Z	1,7×10 ⁻⁷	2,6×10 ⁻⁹	2,6×10 ⁻⁷

*In der zweiten Spalte der Tabelle wird die Konzentration an der fraglichen Verbindung angegeben, die zu einer 50%igen Hemmung der zusammenziehenden Wirkung des Angiotensines I gegenüber dem Darm des Meerschweinchens führt.

**In der dritten Spalte wird die Konzentration der getesteten Verbindung angegeben, die zu einer 50%igen Verstärkung der zusammenziehenden Wirkung des Bradykinins gegenüber dem Darm des Meerschweinchens führt.

***In der letzten Spalte der Tabelle I wird die Konzentration der getesteten Verbindung angegeben, die zu einer 50%igen Hemmung des Angiotensin-umwandelnden Enzymes führt.

35 Toxizitäts-Test

Die akute Toxizität der Verbindung A ist gering, d. h. sie hat einen LD₅₀-Wert im Bereich von 1000–1250 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

40 Experimente mit Tieren:

Männliche Mäuse des ddy-std-Stammes, die 4 Wochen alt waren und ein Gewicht im Bereich von 19–21 g besaßen, wurden in einen Zuchtraum eingebracht, in dem eine konstante Temperatur von 23 ± 1° C und eine konstante Feuchtigkeit von 55 ± 5 % herrschte. An die Tiere wurde so viel Futter verabreicht, wie sie wollten, und zwar das pelletierte Futter mit der Bezeichnung CE-2 der Firma Clea Inc., Japan. Die Tiere konnten auch so viel Wasser zu sich nehmen wie sie wollten. Man liess die Tiere unter diesen Bedingungen 1 Woche lang wachsen und diejenigen Mäuse, die ein normales Wachstum zeigten, wurden zur Durchführung der Versuche ausgewählt.

Methode der Verabreichung

55 Die zu testenden Verbindungen wurden in einer 0,5%igen Traganthlösung suspendiert und an die Tiere intraperitoneal in einer Dosis von 0,5 ml pro 20 g Körpergewicht verabreicht.

Aus den obigen pharmakologischen Tests sieht man, dass die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I nützliche blutdrucksenkende Mittel, und zwar antihypertensive Mittel sind. Die erfindungsgemässen Verbindungen können in Kombination mit harntreibenden Mitteln, also Diuretika, verabreicht werden, wie dies bei bisher bekannten antihypertensiven Mitteln üblicherweise gemacht wird.

65 Die Verbindungen können in verschiedenen Dosierungsformen angewandt werden, und Beispiele dafür sind Tabletten, Kapseln, Granulate, Pulver, Suppositorien, injizierbare Formulierungen und ähnliche. Bei der Behandlung von zu hohem Blutdruck können die eingesetzten Präparate zusätzlich zu den

erfindungsgemässen Verbindungen üblicherweise verwendete feste oder flüssige Verdünnungsmittel enthalten, und gegebenenfalls auch noch weitere, bisher bekannte antihypertensive Mittel, wie zum Beispiel Reserpin, α -Methyldopa, Guanethidin, Clonidin, Hydralazin und ähnliche Medikamente.

Die Dosierung wird je nach den aufgetretenen Symptomen, der angewandten Dosierungsform und in Abhängigkeit von anderen Bedingungen gewählt. Üblicherweise ist jedoch eine tägliche Dosis anzuwenden, die im Bereich von 1 bis 5000 mg, vorzugsweise 10 bis 1000 mg, liegt, wobei die Dosis in einer einzigen Verabreichung oder in einigen täglich zu verabreichenden Einzeldosen gegeben werden kann.

In der Folge werden Beispiele für pharmazeutische Formulierungen gegeben, welche erfindungsgemässe Verbindungen enthalten.

(1) Dosierungsformen zur oralen Verabreichung

A) Tabletten

Aus den in der Folge angegebenen Bestandteilen wurden in den angegebenen Mengen Tabletten hergestellt:

Verbindung A	30 mg
Lactose	150 mg
Kristalline Cellulose	50 mg
Calcium-carboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtgewicht	240 mg

Tablette

Bestandteil	Menge
Verbindung A	150 mg
Lactose	60 mg
Kristalline Cellulose	30 mg
Calcium-carboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtgewicht	250 mg

Tablette

Bestandteil	Menge
Verbindung E	50 mg
Lactose	120 mg
Kristalline Cellulose	60 mg
Calcium-carboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtgewicht	240 mg

Tablette

Bestandteil	Menge
Verbindung E	100 mg
Lactose	95 mg
Kristalline Cellulose	45 mg
Calcium-carboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtgewicht	250 mg

Die aus den obigen Bestandteilen erhaltenen Tabletten können mit üblichen Filmbeschichtungen beschichtet werden und gegebenenfalls ausserdem mit einer Zuckerbeschichtung.

B) Herstellung von Granulaten:

In der Folge werden Mischungen angegeben, die zu Granulaten verarbeitet werden:

Bestandteil	Menge
Verbindung A	30 mg
Polyvinylpyrrolidon	25 mg
Lactose	385 mg
Hydroxypropylcellulose	50 mg
Talkum	10 mg
Gesamtgewicht	500 mg

Granulat

Bestandteil	Menge
Verbindung E	150 mg
Polyvinylpyrrolidon	20 mg
Lactose	280 mg
Hydroxypropylcellulose	40 mg
Talkum	10 mg
Gesamtgewicht	500 mg

C) Herstellung von Pulver:

In der Folge werden pulverförmige Formulierungen angegeben, welche unter Verwendung der angeführten Mischungen hergestellt wurden.

Bestandteil	Menge
Verbindung A	30 mg
Lactose	500 mg
Stärke	440 mg
Kolloidale Kieselsäure	30 mg
Gesamtgewicht	1000 mg

Bestandteil	Menge
Verbindung A	300 mg
Lactose	230 mg
Stärke	440 mg
Kolloidale Kieselsäure	30 mg
Gesamtgewicht	1000 mg

Bestandteil	Menge
Verbindung E	250 mg
Lactose	240 mg
Stärke	480 mg
Kolloidale Kieselsäure	30 mg
Gesamtgewicht	1000 mg

D) Herstellung von Kapseln

In der Folge werden Mischungen angegeben, welche in Kapseln eingefüllt werden und so an die Patienten verabreicht werden.

Bestandteil	Menge
Verbindung A	30 mg
Lactose	102 mg
Kristalline Cellulose	56 mg
Kolloidale Kieselsäure	2 mg
Gesamtgewicht	190 mg

Kapsel

Bestandteil	Menge
Verbindung E	100 mg

		Kapsel	
Bestandteil	Menge	Bestandteil	Menge
Lactose	60 mg	Verbindung E	30 mg
Kristalline Cellulose	38 mg	Glycerin	349,98 mg
Kolloidale Kieselsäure	2 mg	⁵ p-Hydroxybenzoesäure-butylester	0,02 mg
<hr/>		<hr/>	
Gesamtgewicht	200 mg	Gesamtgewicht	380 mg
Kapsel			
Bestandteil	Menge	(2) Pharmazeutische Formulierungen, die durch Injektion verabreicht werden A) Derartige Formulierungen wurden hergestellt, die 1 bis 30 mg entweder der Verbindung A oder der Verbindung E in 1 ml einer wässrigen Lösung enthielten, welche einen pH-Wert im Bereich von 6,5 bis 7,0 aufwies.	
Verbindung A	200 mg ¹⁰		
Glycerin	179,98 mg		
p-Hydroxybenzoesäure-butylester	0,02 mg		
<hr/>			
Gesamtgewicht	380 mg		