



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002828**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **2-(mercapto-1-oxoalkyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuren en hun derivaten.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07D217/26, A61K31/47.
- ⑦1 Aanvrager: Morton-Norwich Products, Inc. te Norwich, New York, Ver.St.v.Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8002828.
- ②2 Ingediend 14 mei 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 16 mei 1979.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangs-aanvraag: 39317 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 18 november 1980.

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

Titel: 2-(mercapto-1-oxoalkyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuren en hun derivaten.

De uitvinding betreft 2-(mercapto-1-oxoalkyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuren met de formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 waterstof, acetyl of benzoyl, R_2 en R_3 waterstof of methoxy, n is 1 of 2 en m is 0 of 1 voorstellen, alsmede hun zouten of esters.

- 5 Deze verbindingen zijn goede remmers van het enzym dat verantwoordelijk is voor de omzetting van het decapeptide Angiotensine I in het octapeptide Angiotensine II. Dit laatste is een stof, die sommige vormen van te hoge bloeddruk veroorzaakt.

- 10 Kort geleden is ontdekt, dat een stof, die de reactie, waarbij Angiotensine II ontstaat, d.w.z. de bovengenoemde omzetting, onderbreekt, een bruikbaar en effectief middel is voor het bestrijden van te hoge bloeddruk, veroorzaakt door genoemde stof.

- Ontdekt is, dat de onderhavige verbindingen een duidelijke activiteit bezitten bij het remmen van het enzym, dat Angiotensine I omzet. Zo blijken bij in vitro-proeven de activiteiten van deze verbindingen zeer hoog. Zij remmen b.v. de zuivere omzettingssenzymen, geïsoleerd uit konijnenlongweefsels reeds in een concentratie van 3 tot 13×10^{-8} mol per liter. Zij zijn dus goede remstoffen voor Angiotensine I omzettende enzymen.

- 20 De onderhavige verbindingen zijn niet alleen actief in vitro. Bij orale toediening werd een van de dosis afhankelijk antihypertensief effect waargenomen bij ratten met te hoge bloeddruk door acute aortasamentrekking. Dergelijke orale doses, b.v. een suspensie in een 0,5% 's Methoceloplossing van 16-200 mg/kg bleken een duidelijke ED₃₀ te hebben (berekende orale dosering voor een verlaging van de gemiddelde arteriële bloeddruk met 30 mm Hg).

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

Voorbeeld I

- 30 (S)(+)-2-(3-benzoylthio-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur

- (S) (-)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur (35g, 0,197 mol) werd gesuspendeerd in 197,5 cm³ 1 N natronloog in een driehalskolf van 1 liter, voorzien van twee druppeltrechters, een mechanische roerder en gekoeld in een ijs-waterbad. Aan deze gekoelde oplossing werd 33,86 g (0,197 mol) 3-broompropionylchloride en 98,76 cm³ 2 N natronloog gelijk-

tijdig uit de beide druppeltrechters onder goed roeren toegevoegd. Het reactiemengsel werd hierna 3,5 uur bij kamertemperatuur geroerd. Na afloop hiervan werd een oplossing van kaliumthiobenzoaat (34,82 g, 0,197 mol) in 175 cm³ water toegevoegd en wel druppelsgewijze onder goed roeren, waarna het reactiemengsel nog een nacht bij kamertemperatuur werd nageroerd.

Dit reactiemengsel werd gekoeld in een ijs-waterbad en met 6 N zoutzuur op pH 2 gebracht. Een dik residu sloeg uit de waterige oplossing neer. Dit residu werd uit de waterlaag geëxtraheerd met 3 x 250 cm³ chloroform. De chloroformextracten werden gecombineerd, gewassen met 3 x 150 cm³ 10%^{en} HCl, 3 x 150 cm³ H₂O, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en het filtraat onder verminderde druk tot een dikke olie drooggedampt, welke daarna nog ca. 30 minuten onder een hoog vacuum^{werd} gehouden om de restjes oplosmiddel te verwijderen.

De dikke olie werd op een stoombad onder hexaan verwarmd, waarbij zich een vaste stof vormde. Dit vaste materiaal werd afgefiltreerd en 1 uur met ether aangewreven. Vervolgens werd wederom afgefiltreerd, het neerslag met ether gewassen en gedroogd tot een uiteindelijk gewicht van 37,73 g (51%) met smpt. 137-141°C.

Anal. ber. voor C₂₀H₁₉NO₄S: C = 65.02%; H = 5.18%; N = 3.79%.
 gev.: C = 64,61%; H = 5,21%; N = 3,71%.

Voorbeeld II

(S)(+)-2-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur

(S)(+)-2-(3-benzoylthio-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur (7,3 g) werd gesuspendeerd in 21,4 cm³ geconcentreerd ammonia en 200 cm³ water. De verkregen suspensie werd 1 uur onder stikstof bij 0°C geroerd en daarna 4 uren bij kamertemperatuur. Hierna werd de verkregen oplossing driemaal met 150 cm³ ethylacetaat gewassen. De waterige oplossing werd vervolgens gekoeld op 0°C en met 6 N zoutzuur op pH 2 aangezuurd bij aanwezigheid van een tweede laag ethylacetaat. De lagen werden gescheiden en de waterlaag driemaal geëxtraheerd met 100 cm³ ethylacetaat. De gecombineerde ethylacetaatvloeistoffen werden met magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd tot een viskeuze olie, die vast werd bij aan-

wrijven met ether; opbrengst 4,2 g. Herkristalliseren uit ethylacetaat en hexaan leverde een produkt met een smeltpunt van 151-155°C. Rf 0,59 (silicagel; tolueen, azijnzuur; 75:25); $[\alpha]_D^{20} + 29,6^\circ$ (c, 0,5, MeOH).

5 Voorbeeld III

(S)(+)-2-broomacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur

(S)(-)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur (20 g) werd opgelost in een oplossing van 113 cm³ 1 N natronloog en 150 cm³ water. Deze oplossing werd gekoeld in een ijs-waterbad en 22,78 g broomacetyl-
10 bromide en 2 N natronloog (56,5 cm³) gelijktijdig onder goed roeren toegevoegd. Na 3 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel gekoeld in een ijs-waterbad en met 6 N zoutzuur op pH 2 aangezuurd. Na nog 15 minuten roeren werd het neerslag afgefiltreerd en met ether
15 gewassen. Dit produkt werd in ethylacetaat opgelost en gewassen met 10% zoutzuur, pekkel en water. Na drogen met magnesiumsulfaat werd de ethylacetaatoplossing gefiltreerd en in vacuo drooggedampt. Het residu werd herkristalliseerd uit ethylacetaat/hexaan tot 6,2 g produkt met smpt. 145-147°C; Rf 0,52 (silicagel; tolueen, azijnzuur; 75:25); $[\alpha]_D^{20} + 13,7^\circ$ (c, 1, DMF).
20

20 Voorbeeld IV

(S) 2-benzoylthioacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur

(S)(+)-2-broomacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur (19,78 g) werd opgelost in 100 cm³ dimethylformamide. Een oplossing van
25 11,7 g kaliumthiobenzoaat in 100 cm³ dimethylformamide werd druppelsgewijze in 15 minuten toegevoegd en de verkregen oplossing 3 uren bij kamertemperatuur geroerd. Hierna werd het reactiemengsel in vacuo geconcentreerd en het residu tweemaal azeotroop afgedestilleerd met 150 cm³ xyleen waarbij een viskeus olievormig produkt van 21 g werd
30 verkregen; Rf 0,70 (silicagel; CHCl₃, MeOH; 9:1). Dit produkt werd verder gekarakteriseerd als zijn dicyclohexylaminezout. (S) 2-benzoylthioacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur (24 g) werd daartoe opgelost in 100 cm³ acetonitrile en onder roeren 12,33 g dicyclohexylamine druppelsgewijze daaraan toegevoegd. Na 30 minuten
35 roeren van het reactiemengsel werd dit gekoeld op 5°C en een nacht aldus

bewaard. Na filtreren en herkristalliseren uit acetonitrile werd 19,5 g produkt verkregen; smpt. 142-144°C; Rf 0,43 (silicagel; CHCl₃, MeOH; 9:1); $\bar{M}_D^{20} + 9.1^\circ$ (c, 1, toluen).

Voorbeeld V

5 (S)(+)-2-mercaptoacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur

(S) 2-benzoylthioacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur (21 g) werd opgelost in een oplossing van 50 cm³ geconcentreerde ammonia en 40 cm³ water. De verkregen oplossing werd onder stikstof geroerd terwijl met een ijs-waterbad werd gekoeld, terwijl daarna nog 1 uur bij kamertemperatuur werd nageroerd. Hierna werd het gevormde benzamide afgefiltreerd en het filtraat driemaal met 75 cm³ ethylacetaat gewassen. De waterfase werd vervolgens met 6 N zoutzuur op pH 2 gebracht en met drie porties 100 cm³ ethylacetaat geëxtraheerd. Deze ethylacetaatextracten werden gecombineerd met magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuum
15 geconcentreerd tot een vast produkt, dat met ether werd aangewreven en gedroogd tot 12,2 g produkt. Herkristalliseren uit acetonitrile leverde een kristallijn materiaal met een smpt. van 145-148°C; Rf 0,50 (silicagel; toluen, azijnzuur; 75:25); $\bar{M}_D^{20} + 29.9^\circ$ (c, 0,5. MeOH).

20 Voorbeeld VI

(S) 1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur tert.butylester

(S)(-)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur (96 g) werd opgelost in een mengsel van 1200 cm³ water en 330 cm³ 2 N natronloog. Deze oplossing werd gekoeld in een ijs-waterbad en onder goed roeren
25 94,2 cm³ benzylchlorformiaat en 330 cm³ 2 N natronloog druppelsgewijs toegevoegd. Na afloop hiervan werd het reactiemengsel 2 uren bij 0°C en 2 uren bij kamertemperatuur geroerd. De verkregen oplossing werd viermaal met 250 cm³ ether geëxtraheerd en de waterlaag met 6 N zoutzuur op pH 2 gebracht bij aanwezigheid van een tweede laag ethylacetaat. De lagen werden gescheiden en de waterlaag driemaal met 300 cm³
30 ethylacetaat geëxtraheerd. De gecombineerde extracten werden driemaal met 100 cm³ pekkel gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd tot een olie, die bij een nacht staan bij 5°C vast werd; opbrengst 162 g. Dit produkt werd herkristalliseerd uit ethylacetaat en hexaan; smpt. 140-142°C; Rf 0,42 (silicagel; toluen, azijnzuur; 9:1); $\bar{M}_D^{20} + 23.8^\circ$ (c, 1,0, EtOH).
35

8002828

Een mengsel van het verkregen (S)(+)-1,2,3,4-tetrahydro-2-fenyl-2-methoxycarbonyl-3-isochinolinecarbonzuur (124,5 g), 1700 cm³ methyleenchloride en 6 cm³ geconcentreerd zwavelzuur werd geroerd en verzadigd met isobuteengas gedurende een periode van 7 uren.

5 Het mengsel werd daarna een nacht bij kamertemperatuur nageroerd. Na afloop hiervan werd een oplossing van 60 g natriumcarbonaat en 500 cm³ water snel druppelend toegevoegd. Na afloop hiervan werden de lagen gescheiden en de methyleenchloridelag driemaal met 500 cm³ water gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo

10 geconcentreerd tot een viskeuze olie; opbrengst 121,8 g, Rf 0,52 (silicagel; tolueen, azijnzuur; 9:1).

Een geroerd mengsel van de verkregen (S) 1,2,3,4-tetrahydro-2-fenyl-2-methoxycarbonyl-3-isochinolinecarbonzuur-t.butylester (122 g), 10% palladium op koolkatalysator (5,0 g) en 800 cm³ ethanol

15 werd 24 uur bij kamertemperatuur in een waterstofatmosfeer geroerd. Na afloop hiervan werd de katalysator afgefiltreerd en het filtraat in vacuo ingedampt tot een viskeuze olie. Deze olie werd opgelost in 500 cm³ ethanol en aan deze oplossing een oplossing van 26,2 g fosforigzuur in 1000 cm³ ether en 700 cm³ water toegevoegd. De

20 lagen werden gescheiden en de waterlaag behandeld met 22,4 g natriumhydroxide. Vervolgens werd geëxtraheerd en wel driemaal met 250 cm³ ether. De gecombineerde ethervloeistoffen werden met magnesiumsulfaat gedroogd en daarna in vacuo geconcentreerd. Het verkregen residu werd in vacuum gedestilleerd tot (S) 1,2,3,4-

25 tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur-t.butylester (30 g opbrengst), kpt. 158-159°C (3,0 mm); Rf 0,65 (silicagel; CHCl₃, MeOH, azijnzuur; 8.5:1.0:0.5).

Voorbeeld VII

(3S)(+)-2-(3-acetylthio-2-methyl-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-

30 isocholine-3-carbonzuur-t.butylester

Aan een geroerde oplossing van 22,7 g dicyclohexylcarbodiimide en (S) 1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur-t.butylester (50,7 g) in 180 cm³ methyleenchloride werd bij 0°C 17,8 g 3-acetylthio-2-methylpropaanzuur in 5 minuten toegevoegd. Het

35 verkregen mengsel werd 1 uur bij 0°C en 16 uren bij kamertemperatuur

geroerd. Hierna werd het neerslag afgefiltreerd en driemaal met 100 cm³ methyleenchloride gewassen. Het filtraat en de wasvloeistoffen werden gecombineerd en tweemaal gewassen met 100 cm³ 10% citroenzuur, 100 cm³ pekkel, tweemaal met 100 cm³ 5%'s natriumbicarbonaatoplossing en nog
 5 eenmaal met 100 cm³ pekkeloplossing. Na drogen met magnesiumsulfaat en concentreren in vacuo werd een viskeuze olie verkregen; deze woog 42 g; Rf 0,59 (silicagel; EtOH, CHCl₃; 5:95); $\bar{M}_D^{20} + 0,96^\circ$ (c, 1, MeOH).

Voorbeeld VIII

10 (3S)(-)-2-(3-acetylthio-2-methyl-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur

Een oplossing van 180 cm³ anisool en 375 cm³ trifluorazijnzuur werd toegevoegd aan 32 g (3S)(+)-2-(3-acetylthio-2-methyl-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur-t.butylester. De verkregen
 15 oplossing werd periodiek geroerd terwijl hij bij kamertemperatuur gedurende 1 uur was weggezet en door een droogbuisje tegen vocht uit de lucht was beschermd. Na afloop hiervan werd het reactiemengsel in vacuo drooggedampt tot een olie die in 400 cm³ ethylacetaat en 5% natriumbicarbonaatoplossing (250 cm³) werd opgelost. Het mengsel
 20 werd goed geschud en de lagen gescheiden. De waterlaag werd aangezuurd met 6 N zoutzuur tot pH 2 bij aanwezigheid van een tweede laag ethylacetaat terwijl in een ijs-waterbad werd gekoeld. De ethylacetaatlaag werd afgescheiden, met magnesiumsulfaat gedroogd en drooggedampt tot een viskeuze olie; opbrengst 27,4 g. Rf: twee overlappende vlekken
 25 bij 0,35 en 0,45 (silicagel; ethanol, CHCl₃; 1:9); $\bar{M}_D^{20} - 13,0^\circ$ (c, 1, MeOH).

Dit produkt werd verder gekarakteriseerd in de vorm van zijn dicyclohexylaminezout. 23,4 g van de boven verkregen viskeuze olie werd opgelost in 150 cm³ ether en onder roeren een oplossing van 13,75
 30 cm³ dicyclohexylamine in 50 cm³ ether druppelsgewijze bij 0°C toegevoegd. Na 1 uur roeren bij 0°C werd het reactiemengsel 28 dagen bij 5°C weggezet. Het produkt werd hierna gefiltreerd; opbrengst 14 g, smpt. 166-169° (ontl.); Rf 0,71 (silicagel; n-butanol, methanol, water; 2:1:1); $\bar{M}_D^{20} - 30,4^\circ$ (c, 0,5, MeOH).

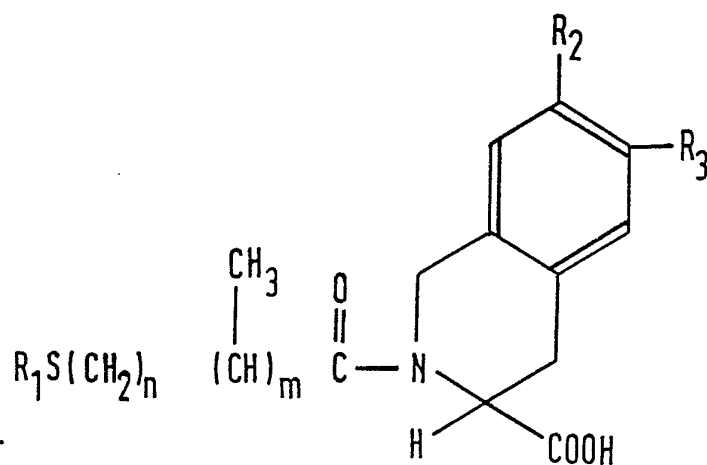
35 Voorbeeld IX

2-(benzoylthioacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinoline-
3-carbonzuur

1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinoline-3-carbonzuur-
hydrochloride (21,0 g) werd opgelost in 1 N natronloog (154 cm³)
5 en daarna onder mechanisch roeren met 8,83 g chlooracetylchloride
en 2 N natronloog (38,4 cm³) behandeld. Het reactiemengsel werd 3
uren bij kamertemperatuur geroerd en daarna 13,5 g kaliumthio-
benzoaat in 168 cm³ water toegevoegd en het verkregen mengsel 18 uren
bij kamertemperatuur geroerd. Deze oplossing werd met 17 cm³ 6 N
10 zoutzuur aangezuurd tot pH 2, 10 minuten geroerd en daarna gefil-
treerd. Na wassen met water en drogen bij kamertemperatuur werd
een geel vast materiaal verkregen. Dit produkt werd herkristalliseerd
uit ethylacetaat; opbrengst 15,3 g; smpt. 170-172°C; Rf 0,58 (silica-
gel; chloroform; azijnzuur, methanol; 57:1:3).

CONCLUSIES:

1. Verbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 waterstof, acetyl of benzoyl; R_2 en R_3 waterstof of methoxy; n is 1 of 2 en m is 0 of 1 voorstellen alsmede hun zouten en esters.
- 2.
- 5 2. (S-)(+)-2-(3-benzoylthio-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur.
3. (S)(+)-2-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur.
4. (S)(+)-2-mercaptoacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbon-
10 zuur.
5. (3S)(-)-2-(3-acetylthio-2-methyl-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carbonzuur.
6. 2-benzoylthioacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinoline-3-carbonzuur.
- 15 7. Geneesmiddel met daarin een verbinding volgens conclusies 1-6.



8002828