



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 161523 B

(21) Patentansøgning nr.: 4625/81

(51) Int.Cl.⁵ C 07 K 5/06

(22) Indleveringsdag: 20 okt 1981

(41) Alm. tilgængelig: 24 apr 1982

(44) Fremlagt: 15 jul 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 23 okt 1980 US 199886

28 apr 1981 US 258484

(71) Ansøger: *Schering Corporation; 2000 Galloping Hill Road; Kenilworth; New Jersey 07033, US

(72) Opfinder: Bernard Ray *Neustadt; US, Elijah Herman *Gold; US, Elizabeth Melva *Smith; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive eller racemiske dipeptidderivater eller farmaceutisk acceptable salte heraf

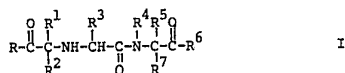
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 5235/79, 4343/81, 1482/81
DK pat. nr. 157011, 157851

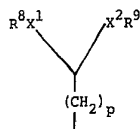
(57) Sammendrag:

4625-81

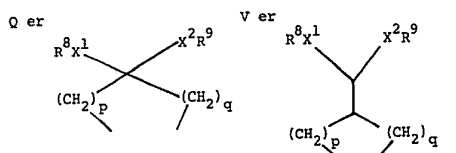
Carboxyalkyldipeptider med formlen



hvor R og R⁶ f.eks. er hydroxy, lavere alkoxy eller aryl-lavere-alkoxy, R¹ f.eks. er hydrogen, alkyl, lavere alkoxy eller aryloxy, R² og R⁷ er ens eller forskellige og er hydrogen eller lavere alkyl, R³ f.eks. er hydrogen, lavere alkyl eller phenyl-lavere-alkyl, R⁴ og R⁵ er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og Z, eller R⁴ og R⁵ tilsammen danner en gruppe repræsenteret af Q, U, V, Y, D eller E, hvor Z er

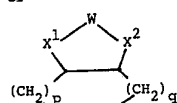


hvor X¹ og X² hver især er O, S eller CH₂, R⁸ og R⁹ hver især er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkylnyl, C₃-C₈-cycloalkyl, hydroxy-lavere-alkyl, eller -(CH₂)_nAr, hvori n er 0, 1, 2 eller 3, eller R⁸ og R⁹ tilsammen danner en bro W, hvor W er en enkeltbinding eller en methylenbro eller en substitueret methylenbro, når mindst ét af X¹ og X² er methylen, eller W er en alkyl- eller substitueret alkylbro med 2 eller 3 carbonatomer, med det forbehold at mindst ét af R⁴ og R⁵ er Z,

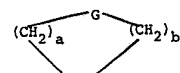


hvor p og q er 0, 1 eller 2,

U er

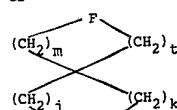


Y er

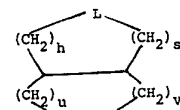


hvor G er oxygen, svovl eller CH₂, a er 2, 3 eller 4, og b er 1, 2, 3, 4 eller 5, idet a + b er 5, 6 eller 7,

D er

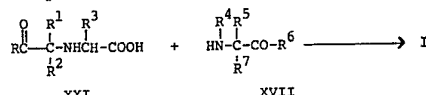


E er



hvor F og L hver især er O eller S, j og k hver er 0, 1 eller 2, idet j + k er 1, 2 eller 3, m er 1, 2 eller 3, og t er 1, 2 eller 3, idet m + t er 2, 3 eller 4, u og v hver er 0, 1 eller 2, idet u + v er 1 eller 2, og h og s hver er 1 eller 2, idet h + s er 2 eller 3, eller farmaceutiske acceptable salte heraf, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder, f.eks. ved kondensation af

en aminosyre XXI med en aminosyre XVII



XXI

XVII

Forbindelserne I og deres farmaceutisk acceptable salte er nyttige som inhibitorer for angiotensinomdannende enzym og som antihypertensive midler.

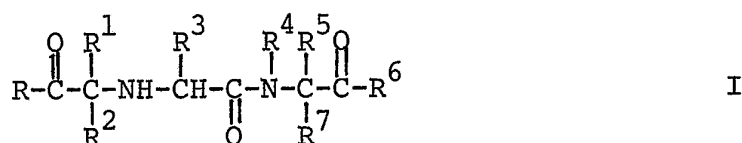
DK 161523 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte optisk aktive eller racemiske carboxyalkyldipeptider med den i krav 1 angivne almene formel I eller deres farmaceutisk acceptable salte, hvilke forbindelser er nyttige som inhibitorer af angiotensinomdannende enzym og som antihypertensive midler.

I beskrivelserne til de tidligere, men ikke offentliggjorte danske patentansøgninger nr. 4343/81 og 1482/81 er der beskrevet octahydroindol-indeholdende carboxyalkyldipeptider til anvendelse som antihypertensive midler.

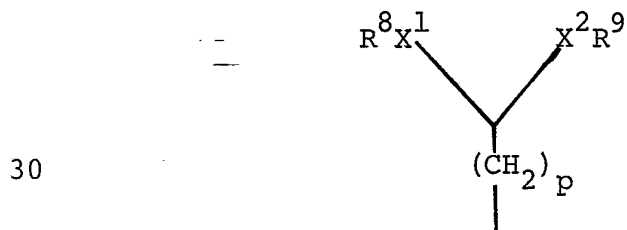
Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 5235/79 kendes visse, med de her omhandlede forbindelser beslægtede, prolin-indeholdende carboxyalkyldipeptider til anvendelse som antihypertensive midler. De her omhandlede forbindelser er ikke-indol-indeholdende carboxyalkyldipeptider, der har vist sig at være effektive i lavere doser end de kendte forbindelser.

De omhandlede forbindelser er forbindelser med formelen



eller farmaceutisk acceptable salte heraf, i hvilken formel R og R⁶ er ens eller forskellige og betegner hydroxy, lavere alkoxy, lavere alkenyloxy, di-lavere-alkylamino-lavere-alkoxy (f.eks. dimethylaminoethoxy), acylamino-lavere-alkoxy (f.eks. acetylaminoethoxy), acyloxy-lavere-alkoxy (f.eks. pivaloyloxyethoxy), aryloxy (f.eks. phenoxy), aryl-lavere-alkoxy (f.eks. benzyloxy), amino, lavere alkylamino, di-lavere-alkylamino, hydroxyamino, aryl-lavere-alkylamino (f.eks. benzylamino), én gang substitueret aryloxy eller én gang substitueret aryl-lavere-alkoxy, hvori substituenten er methyl, halogen eller methoxy; R¹ betegner hydrogen, alkyl med 1-10 carbonatomer, herunder forgrenede og cycliske og umættede (f.eks. allyl) alkylgrupper, eller én gang substitueret lavere alkyl, hvori substi-

tuenten er hydroxy, lavere alkoxy, aryloxy (f.eks. phen-
oxy), substitueret aryloxy, heteroaryloxy, substitueret
heteroaryloxy, amino, lavere alkylamino, di-lavere-al-
kylamino, acylamino, arylamino, substitueret arylamino,
5 guanidino, imidazolyl, indolyl, lavere alkylthio, aryl-
thio (f.eks. phenylthio), substitueret arylthio, carbo-
xy, carbamoyl, lavere alkoxycarbonyl, aryl (f.eks. phe-
nyl eller naphthyl), substitueret aryl, aralkyloxy, sub-
stitueret aralkyloxy, aralkylthio eller substitueret ar-
10 alkylthio, hvor aryl- eller heteroaryldelen i nævnte
substituerede aryloxy-, heteroaryloxy-, arylamino-, aryl-
thio-, aryl-, aralkyloxy- eller aralkylthiogrupeer er
substitueret med en gruppe valgt blandt halogen, lavere
alkyl, hydroxy, lavere alkoxy, amino, aminomethyl, carb-
15 oxy, cyano og sulfamoyl; R^2 og R^7 er ens eller forskel-
lige og betegner hydrogen eller lavere alkyl; R^3 er hy-
drogen, lavere alkyl, phenyl-lavere-alkyl, aminomethyl-
phenyl-lavere-alkyl, hydroxyphenyl-lavere-alkyl, hydro-
xy-lavere-alkyl, acylamino-lavere-alkyl (f.eks. benzoyl-
20 amino-lavere-alkyl eller acetylamino-lavere-alkyl), a-
mino-lavere-alkyl, dimethylamino-lavere-alkyl, guanidi-
no-lavere-alkyl, imidazolyl-lavere-alkyl, indolyl-lave-
re-alkyl eller lavere alkylthio-lavere-alkyl; R^4 og R^5
er ens eller forskellige og betegner hydrogen, lavere
25 alkyl eller Z, eller R^4 og R^5 tilsammen danner en gruppe
repræsenteret af Q, U, V, Y, D eller E, hvor Z er



30 hvori X^1 og X^2 uafhængigt af hinanden er O, S eller CH_2 ,
 R^8 og R^9 uafhængigt af hinanden er lavere alkyl, lavere
alkenyl, lavere alkynyl, cycloalkyl med 3-8 carbonatomer,
35 hydroxy-lavere-alkyl eller $-(CH_2)_n Ar$, hvor n er 0, 1, 2
eller 3, og Ar er usubstitueret eller substitueret phe-
nyl, furyl, thienyl eller pyridyl, hvori nævnte substi-
tuerede phenyl-, furyl-, thienyl- eller pyridylgrupper

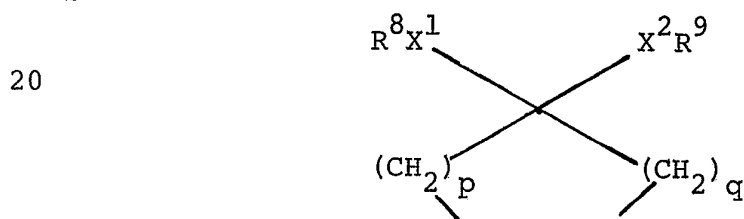
er substitueret med mindst én gruppe, som er uafhængigt valgt blandt C_1 - C_4 -alkyl, lavere alkoxy, lavere alkylthio, halogen, CF_3 og hydroxy, eller R^8 og R^9 tilsammen danner en bro W, hvor W er en enkeltbinding eller en

5 methylenbro eller en substitueret methylenbro, når mindst ét af X^1 og X^2 er methylen, eller W er en alkylen- eller substitueret alkylenbro med 2 eller 3 carbonatomer, hvorhos nævnte substituerede methylenbro eller nævnte substituerede alkylenbro har 1 eller 2 ens eller forskellige

10 substituenten valgt blandt lavere alkyl-, aryl- og aryl-lavere-alkylgrupper, og p er 0, 1 eller 2; med det forbehold, at hvis R^4 og R^5 tilsammen ikke danner en gruppe repræsenteret af Q, U, V, Y, D eller E, da gælder at mindst ét af R^4 og R^5 er Z, med det forbehold at hvis

15 R^4 er Z, og p er 0, er X^1 og X^2 begge methylen, og med det forbehold at hvis X^1 og X^2 begge er methylen, danner R^8 og R^9 en alkylenbro W;

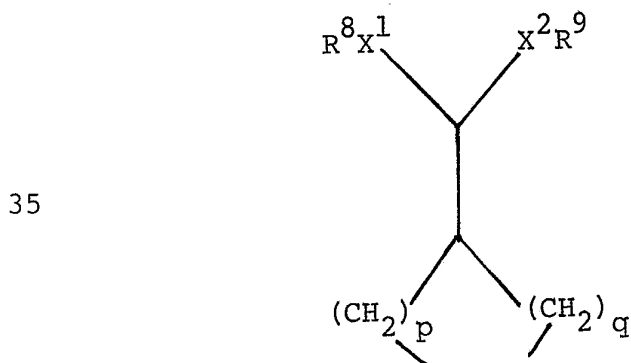
Q er



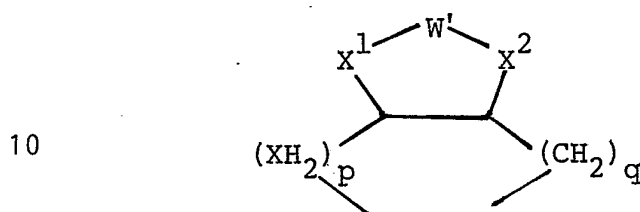
hvor R^8 , R^9 , p, X^1 og X^2 har de ovennævnte betydninger,

25 og q er 0, 1 eller 2, med det forbehold at summen af p og q er 1, 2 eller 3, med det forbehold at hvis p er 0, er X^1 og X^2 methylen, og med det forbehold at hvis X^1 og X^2 er methylen, så danner R^8 og R^9 tilsammen en bro W, hvor W har den ovennævnte betydning;

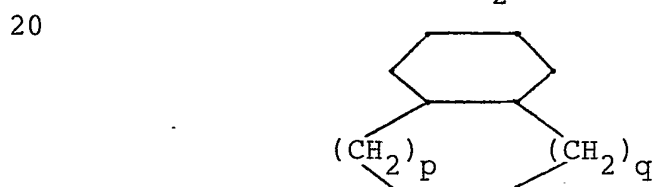
30 V er



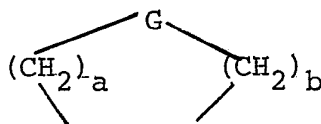
hvor R^8 , R^9 , p , q , X^1 og X^2 har de ovennævnte betydninger, med det forbehold at summen af p og q er 1, 2 eller 3, og med det forbehold at hvis X^1 og X^2 er CH_2 , så danner R^8 og R^9 tilsammen en bro W , hvor W har den ovennævnte betydning;
 U er



hvor W' betyder en enkeltbinding eller en eventuelt én eller to gange substitueret alkylbro med 1-3 carbon-
 15 atomer, hvor substituenterne er valgt blandt lavere alkyl-, aryl- og aryl-lavere-alkylgrupper, og X^1 , X^2 , p og q har de ovennævnte betydninger, med det forbehold at summen af p og q er 1 eller 2, og med det forbehold at hvis p er 0, er X^1 CH_2 , og idet U ikke kan være



hvor p er 0 eller 1, og q er 1;
 25 Y er



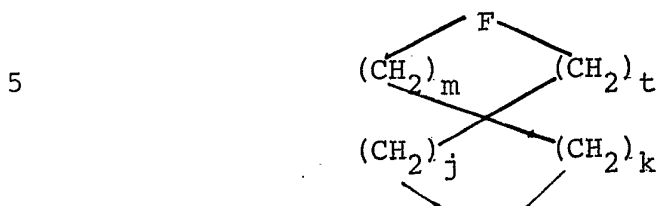
30 hvor G er oxygen, svovl eller CH_2 , a er 2, 3 eller 4, og b er 1, 2, 3, 4 eller 5, med det forbehold at summen af a og b er 5, 6 eller 7, eller

G er CH_2 , a er 0, 1, 2 eller 3, og b er 0, 1, 2 eller 3, med det forbehold at summen af a og b er 1, 2 eller
 35 3, og at R^1 er lavere alkyl substitueret med aralkyl-thio eller aralkyloxy (dvs. gruppen Y kan kun være

5

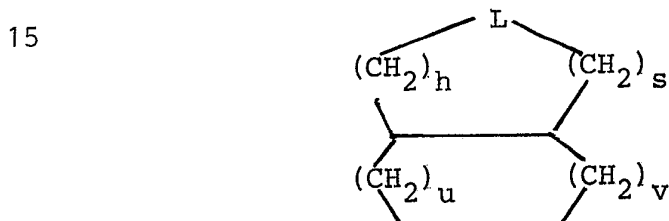
en 2-, 3- eller 4-carbonkæde, når R^1 er lavere alkyl
substitueret med aralkylthio eller aralkyloxy);

D er



hvor F er O eller S, j er 0, 1 eller 2, k er 0, 1 eller
10 2, med det forbehold at summen af j og k er 1, 2 eller
3, og m er 1, 2 eller 3, og t er 1, 2 eller 3, med det
forbehold at summen af m og t er 2, 3 eller 4;

E er

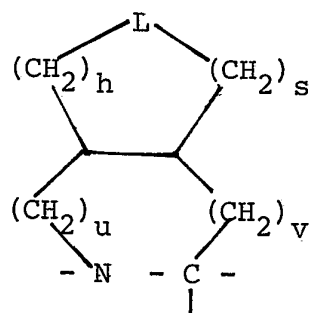
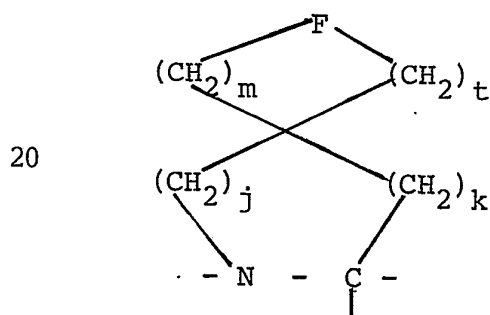
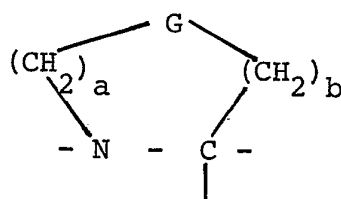
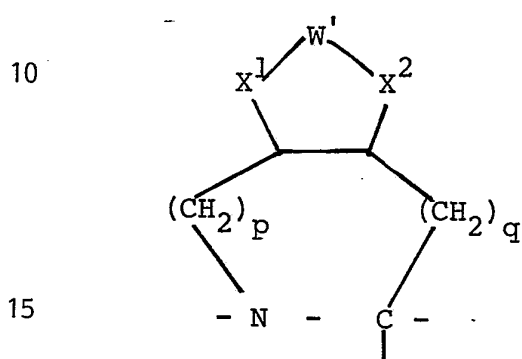
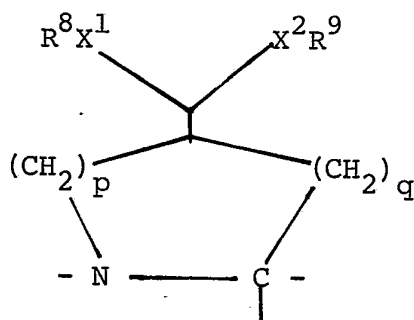
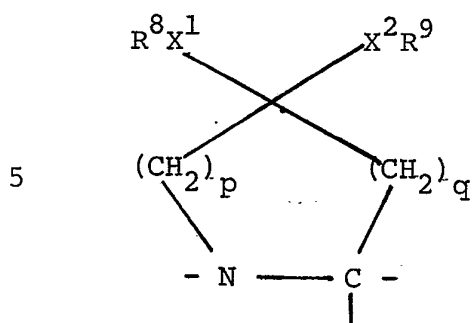


20 hvor L er O eller S, u er 0, 1 eller 2, v er 0, 1 eller
2, med det forbehold at summen af u og v er 1 eller
2, og h er 1 eller 2, og s er 1 eller 2, med det forbe-
hold at summen af h og s er 2 eller 3,

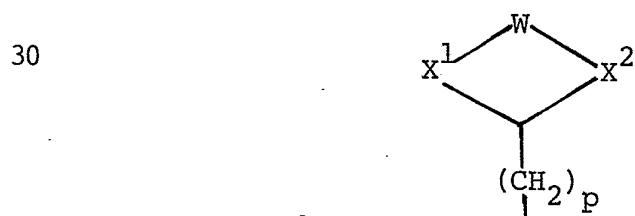
hvorhos acyl i ovenstående definitioner indbefatter

25 $-OC-R^{12}$, hvor R^{12} er lavere alkyl, lavere alkenyl eller
aryl, og heteroaryl indbefatter pyridyl, thienyl, furyl,
indolyl, benzthienyl, imidazolyl og thiazolyl.

Som det vil ses af den ovennævnte beskrivelse af
de omhandlede forbindelser, når R^4 og R^5 danner en grup-
30 pe Q, U, V, Y, D eller E, danner disse grupper sammen med
det nitrogenatom, hvortil R^4 er knyttet, og det carbona-
tom, hvortil R^5 er knyttet, forskellige ringsystemer.
Blandt disse ringsystemer kan der anføres følgende:



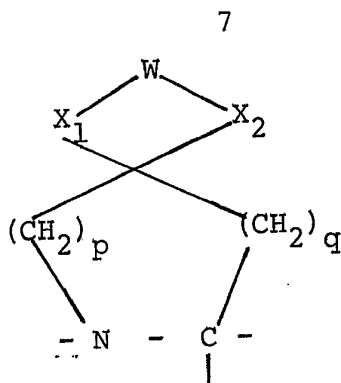
25 De ovennævnte grupper R^8 og R^9 , der optræder i grupperne Z, Q og V, kan også danne ringsystemer. Når R^8 og R^9 i gruppen Z således f.eks. danner en bro W som beskrevet ovenfor, dannes følgende ringsystem:



Når R^8 og R^9 i gruppen Q danner en bro W som beskrevet ovenfor, dannes følgende ringsystem:

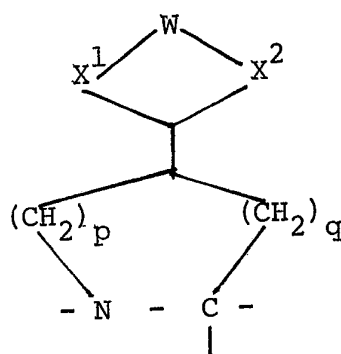
35

5



Når R^8 og R^9 i gruppen V danner en bro W som be-
 10 skrevet ovenfor, dannes følgende ringsystem:

15



Hver af ringene i de ovenfor viste strukturer vil
 20 have mindst fire led. Værdierne af p , q , m , t , j , k , h ,
 s , n og v og den valgte definition for W i de ovenfor
 tegnede ringe vil bestemme, hvorvidt nogen af de oven-
 nævnte ringe vil have 5 eller 6 eller flere led.

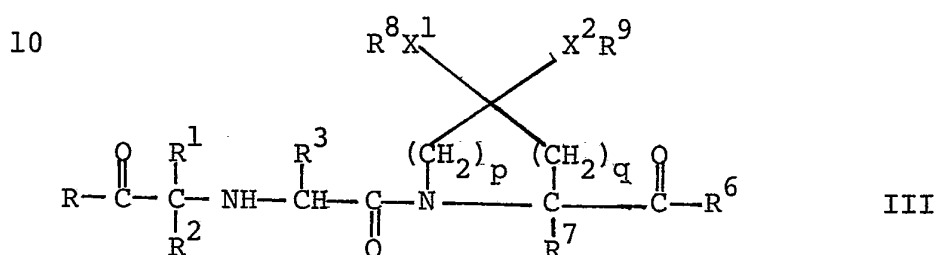
En gruppe af forbindelser fremstillet ifølge op-
 25 findelsen er således forbindelser med formelen I, hvori R^4 og
 R^5 er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og Z, hvor Z,
 R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og R^7 har de ovennævnte betydninger;
 navnlig forbindelser, hvori det ene af R^4 og R^5 er Z, og
 det andet af R^4 og R^5 er hydrogen eller lavere alkyl.
 30 Blandt disse forbindelser kan der fremhæves visse grup-
 per af forbindelser:

- .) forbindelser, hvori X^1 og X^2 er methylen, R^8 og R^9
 tilsammen danner W, og p og W har de ovennævnte betydning-
 ger, navnlig forbindelser, hvori p er 0;
- 35 .) forbindelser, hvori X^1 og X^2 er methylen, p er 0 eller
 1, og R^8 og R^9 tilsammen danner en alkylbro med 3 car-
 bonatomer;

.) forbindelser, hvori X^1 og X^2 er S, og R^8 , R^9 og p har de ovennævnte betydninger, navnlig forbindelser, hvori p er 1, og R^8 og R^9 tilsammen danner W, hvor W har ovennævnte betydning og fortrinsvis er en alkylbro med 3 carbonatomer;

.) forbindelser, hvori X^1 og X^2 er O, R^8 og R^9 er lavere alkyl, og p har den ovennævnte betydning.

En anden gruppe forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er forbindelser med formlen



15 hvori R^8 , R^9 , X^1 , X^2 , p og q har de ovennævnte for gruppen Q anførte betydninger, og hvori R, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og R^7 har de ovennævnte betydninger.

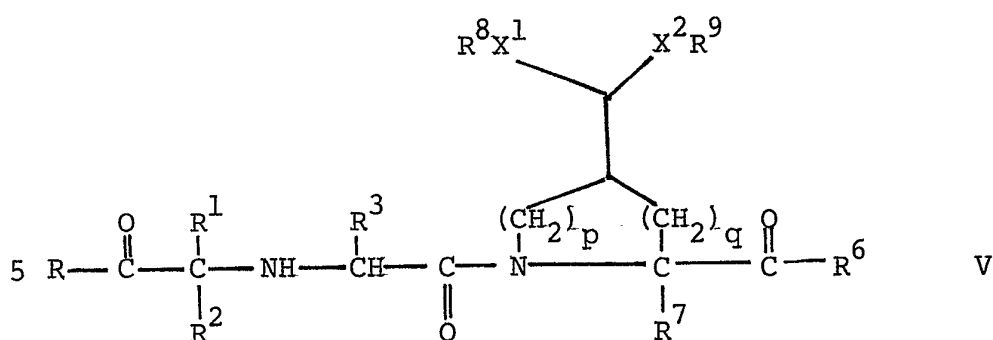
Eksempler på forbindelser med formlen III er

20 .) forbindelser, hvori X^1 og X^2 er methylen, R^8 og R^9 tilsammen danner broen W, og p, q og W har de ovennævnte betydninger, navnlig forbindelser, hvori W er en ethylenbro; hvori p og q hver er 1, eller hvori p er 0, og q er 2;

25 .) forbindelser, hvori X^1 og X^2 er S, og R^8 , R^9 , p og q har de ovennævnte betydninger, navnlig forbindelser, hvori R^8 og R^9 tilsammen danner en ethylenbro, og p og q har de ovennævnte betydninger, idet de fortrinsvis hver er 1, eller p er 1, og q er 2.

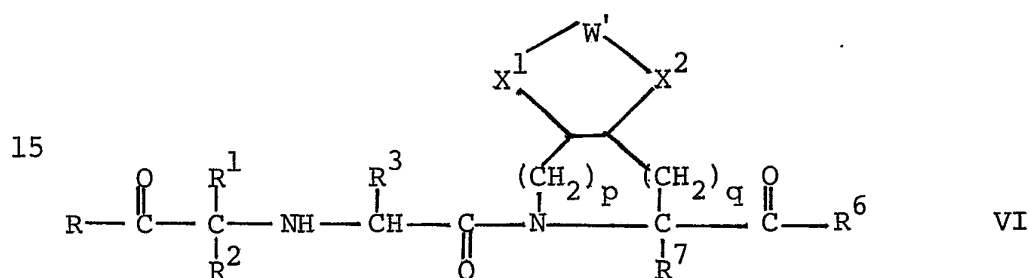
30 En yderligere gruppe af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er forbindelser med formlen

9



hvori R^8 , R^9 , X^1 , X^2 , p og q har de ovenfor for gruppen V anførte betydninger, og hvori R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og R^7 har de ovennævnte betydninger.

10 En yderligere gruppe af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er forbindelser med formlen



15 hvori X^1 , X^2 , W' , p og q har de ovenfor for gruppen U anførte betydninger, og R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og R^7 har de
20 ovennævnte betydninger.

Eksempler på forbindelser med formlen VI er

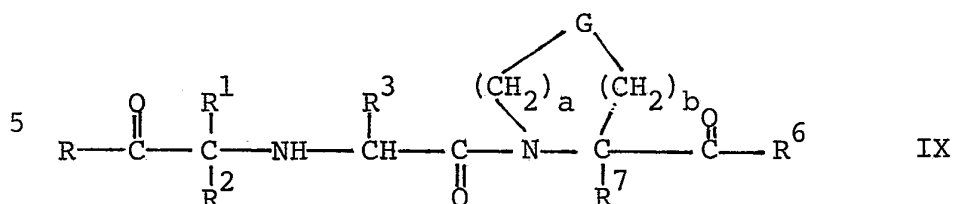
.) forbindelser, hvori X^1 og X^2 er methylen, og W' er methylen, og p og q har de ovennævnte betydninger, navn-
25 lig forbindelser, hvori p er 0, og q er 1, og hvori p er 0, og q er 2;

.) forbindelser, hvori X^1 og X^2 er methylen, og W' er ethylen, og p og q har de ovennævnte betydninger, navnlig
forbindelser, hvori p er 1, og q er 0, og hvori p er 0,
30 og q er 2;

.) forbindelser, hvori X^1 og X^2 er methylen, og W' er trimethylen, og p og q har de ovennævnte betydninger, navnlig forbindelser, hvori p er 0, og q er 1;

.) forbindelser, hvori X^1 og X^2 er 0, W' er methylen, og
35 p og q har de ovennævnte betydninger.

En yderligere gruppe af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er forbindelser med formlen

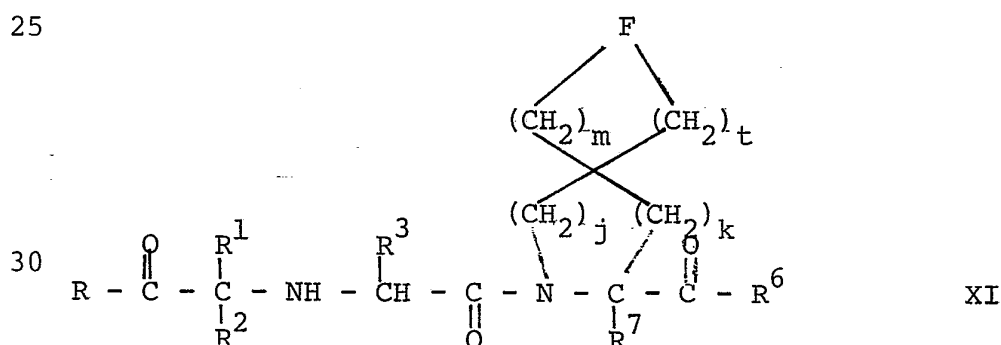


hvor i G, a og b har de ovenfor for gruppen Y anførte betydninger, og R, R¹, R², R³, R⁶ og R⁷ har de ovennævnte betydninger.

Eksempler på forbindelser med formlen IX er

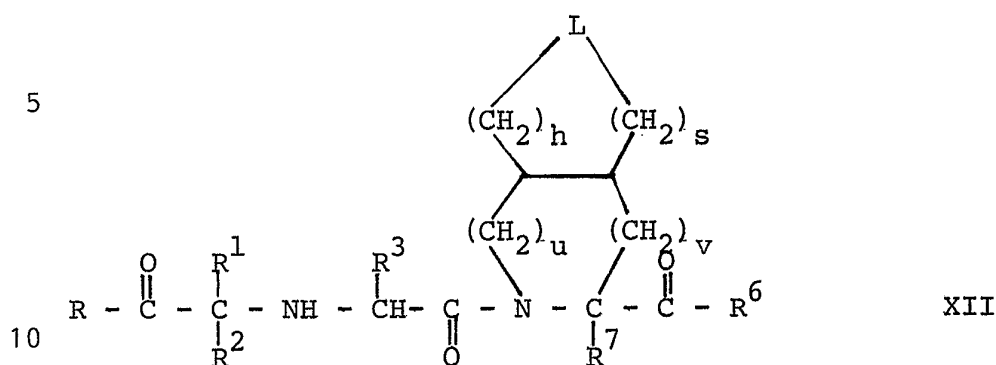
- .) forbindelser, hvori G er oxygen eller svovl, a er 2, 3 eller 4, og b er 1, 2, 3, 4 eller 5, med det forbehold at summen af a og b er 5, 6 eller 7, navnlig 5;
- 15 .) forbindelser, hvori G er CH₂, a er 2, 3 eller 4, og b er 1, 2, 3, 4 eller 5, med det forbehold at summen af a og b er 5, 6 eller 7, fortrinsvis 5;
- .) forbindelser, hvori G er CH₂, a er 0, 1, 2 eller 3, b er 0, 1, 2 eller 3, med det forbehold at summen af a og b er 1, 2 eller 3, og at R¹ er lavere alkyl substitueret med aralkylthio eller aralkyloxy, hvorhos summen af a og b fortrinsvis er 2.

En yderligere gruppe af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er forbindelser med formlen



hvor i F, m, t, j og k har de ovenfor for gruppen D anførte betydninger, og R, R¹, R², R³, R⁶ og R⁷ har de ovennævnte betydninger. Spiro-gruppen er fortrinsvis afledet af spirononan eller spirodecan, navnlig fra spiro[4,4]nonan eller spiro[4,5]decan.

En yderligere gruppe af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er forbindelser med formelen



hvor L , h , s , u og v har de ovenfor for gruppen E anførte betydninger, og R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og R^7 har de ovennævnte betydninger, idet den kondenserede ringgruppe

15 fortrinsvis er hexahydrofuro[3,4- b]pyrrol-, -hexahydrothieno[3,4- b]pyrrol, octahidropyrano[3,4- b]pyrrol eller -octahydrothiopyrano[3,4- b]pyrrol-.

I de ovenfor beskrevne forbindelser kan R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og R^7 eksemplificeres som følger:

- 20 .) R^1 er substitueret lavere alkyl, hvori substituenten er usubstitueret eller lavere-alkyl-substitueret aryl, aralkyloxy eller aralkylthio, og R^1 er navnlig substitueret lavere alkyl, hvori substituenten er aralkyloxy eller aralkylthio, navnlig benzyloxy eller benzylthio;
- 25 .) R og R^6 er ens eller forskellige og er hydroxy eller lavere alkoxy, idet R navnlig er hydroxy, methoxy eller ethoxy, og R^6 navnlig er hydroxy, ethoxy eller benzyl-oxy;
- .) R^2 og R^7 er hydrogen;
- 30 .) R^3 er hydrogen, lavere alkyl eller phenyl-lavere-alkyl, navnlig hydrogen, methyl eller benzyl.

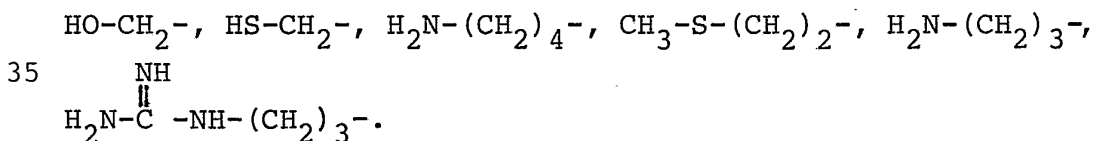
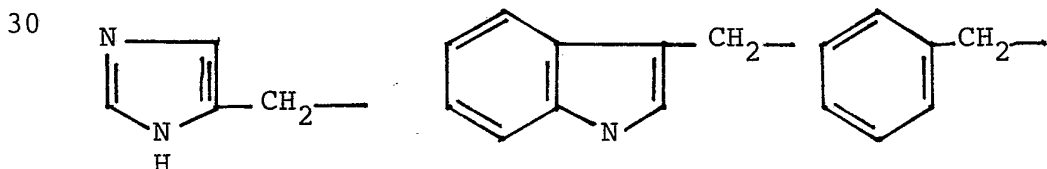
Foretrukne underklasser af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er aminoacyl-azabicycloalkancarboxylsyre, mere foretrukket alanyl-azabicycloalkancarboxylsyre og mest foretrukket N-(alkoxycarbonyl-alkyl-alanyl)-azabicycloalkancarboxylsyre.

35

Andre foretrukne underklasser af forbindelser fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse er

N-(alkoxycarbonyl-aralkyloxyalkyl)-dipeptider og N-(alkoxycarbonyl-aralkylthioalkyl)-dipeptider. Særlig foretrukne er N-(alkoxycarbonyl-aralkylthioalkyl)-alanyl-aminosyrer, og mest foretrukne er N-(alkoxycarbonyl-aralkylthioalkyl)-alanyl-azacycloalkancarboxylsyrer og de tilsvarende azabicycloalkancarboxylsyrer.

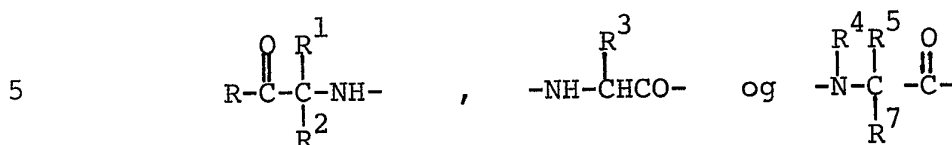
De ovennævnte forbindelser med formelen I som defineret ovenfor indbefatter alle mulige stereoisomere. Acyl indbefatter $-\text{OC}-\text{R}^{12}$, hvori R^{12} er lavere alkyl, lavere alkenyl eller aryl. De lavere alkyl-, lavere alkenyl- eller lavere alkynylgrupper repræsenterer, med mindre andet er angivet, en vilkårlig af de forskellige grupper, herunder ligekædede og forgrenede carbonhydridgrupper med fra 1 til 6 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl eller vinyl, allyl, butenyl og lignende. Cycloalkylgrupper (indeholdende 3-8 carbonatomer) indbefatter grupper med og uden bro. De af en vilkårlig af de ovennævnte forskellige grupper repræsenterede aralkylgrupper har fra 1 til 4 carbonatomer i alkyl delen deraf og indbefatter f.eks. benzyl, p-methoxybenzyl og lignende. Halogen betyder chlor, brom, iod eller fluor. Aryl betegner, når det forekommer i en af grupperne, phenyl eller naphthyl, med mindre andet er angivet. Heteroarylgrupper indbefatter, hvori de optræder, f.eks. pyridyl, thienyl, furyl, indolyl, benzthienyl, imidazolyl og thiazolyl. Som eksempler på de R^1 - og R^3 -substituerede lavere alkyldele kan der nævnes sådanne grupper som



I forbindelserne med formelen I kan de carbonatomer, hvortil R^1 , R^3 og R^5 er knyttede, være asymmetriske.

Forbindelserne forekommer følgelig i diastereoisomere former eller blandinger heraf.

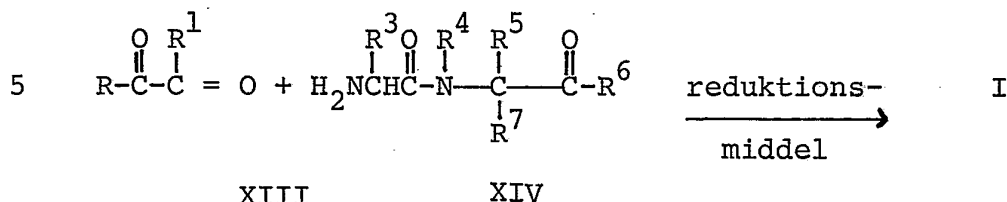
Aminosyredelstrukturerne, dvs.



i formel I foretrækkes i den konfiguration, som mest ligner konfigurationen af naturlige L-aminosyrer. Sædvanligvis tillægges naturlige L-aminosyrer S-konfigurationen. En bemærkelsesværdig undtagelse er den naturlige aminosyre L-cystein, der tillægges R-konfigurationen.

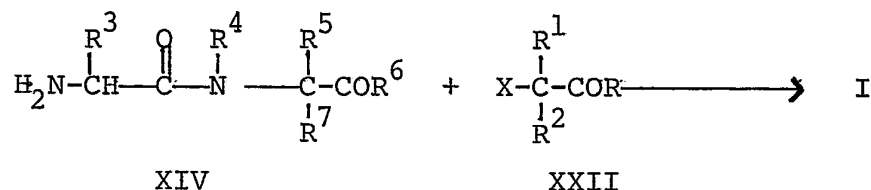
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte. De benyttede fremgangsmåder er gengivet i de nedenstående reaktionsskemaer. Reaktive grupper, der ikke indgår i de nedenfor beskrevne kondensationer, såsom amino, carboxy, mercapto osv., kan beskyttes ved i peptidkemien sædvanlige metoder før koblingsreaktionerne, hvorefter beskyttelsesgrupperne fjernes til opnåelse af de ønskede produkter. Med andre ord, i formlerne i den efterfølgende beskrivelse af fremgangsmåderne har R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ de ovenfor for formel I anførte betydninger, indbefattet passende beskyttelse.

A. Til fremstilling af forbindelser med formel I, hvori R^2 er hydrogen, kondenseres en ketoforbindelse XIII med et dipeptid XIV under reduktion.



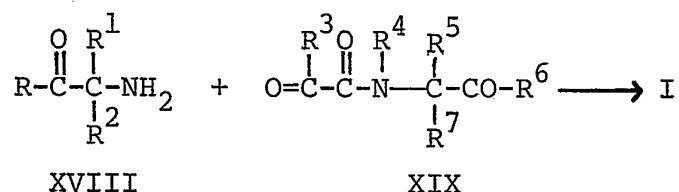
Ketoforbindelsen XIII kan kondenseres med dipeptidet XIV i vandig opløsning, optimalt nær neutralitet, eller i et passende organisk opløsningsmiddel (f.eks. CH_3OH) i nærværelse af et reduktionsmiddel, såsom natriumcyanoborhydrid, til direkte opnåelse af den ønskede forbindelse I. Alternativt kan den som mellemprodukt opnåede Schiff-base, enamin eller aminol reduceres katalytisk til opnåelse af produktet I, f.eks. ved hjælp af hydrogen i nærværelse af palladium på carbon (f.eks. 10% palladium på carbon) eller i nærværelse af Raney-nikkel. Forholdet mellem dannede diastereomere produkter kan ændres ved valg af katalysator.

B. Alkylering af et dipeptid XIV ved hjælp af en forbindelse XXII.



hvor X er chlor, brom, iod, alkansulfonyloxy eller arensulfonyloxy. Reaktionen kan udføres under basiske betingelser i vand eller i et organisk opløsningsmiddel.

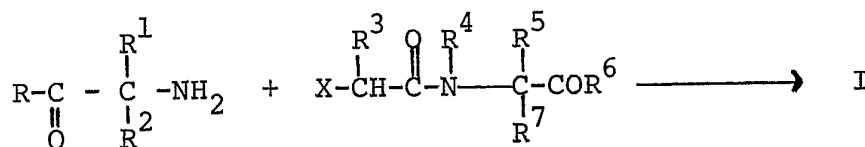
C. Kondensation af en aminosforbindelse XVIII med en ketoforbindelse XIX



under de for fremgangsmåde A beskrevne betingelser.

D. Alkylering af en aminosforbindelse XVIII ved hjælp

af en forbindelse XXIII.



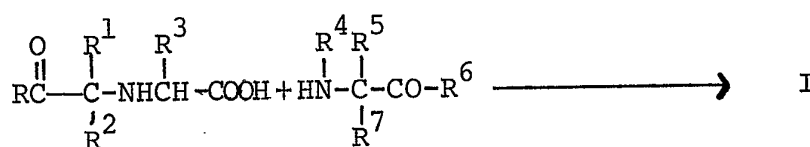
5 XVIII

XXIII

hvor X er chlor, brom, iod, alkansulfonyloxy eller arensulfonyloxy. Reaktionen kan udføres under de for fremgangsmåde B beskrevne betingelser.

E. Kondensation af en aminosyre XXI med en aminosyre

10 XVII



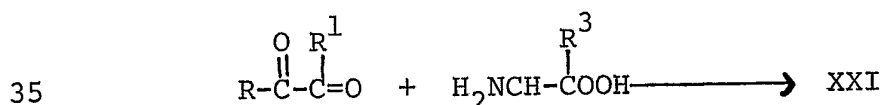
XXI

XVII

15 Denne reaktion er velkendt fra peptidkemien. Reaktionen kan udføres i nærværelse af et kondensationsmiddel, som f.eks. dicyclohexylcarbodiimid (DCC), diphenylphosphorylazid (DPPA) og N,N-disuccinimidylcarbonat i CH_3CN . Medens, som anført ovenfor, reaktive grupper (i R , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6) beskyttes, før koblingsreaktionen udføres, kan aminogruppen i forbindelse XVII aktiveres, f. eks. ved hjælp af tetraethyldiphosphit, og/eller carboxygruppen i forbindelse XXI kan aktiveres ved som mellemled at danne aktive estere, såsom den fra l-hydroxybenzotriazol afledede, dens blandede anhydrid (afledet fra en chlorkulsyreester), dens azid eller dicyclohexylcarbodiimid.

25 Udgangsforbindelserne ved denne reaktion er kendte forbindelser og/eller kan fremstilles efter kendte fremgangsmåder.

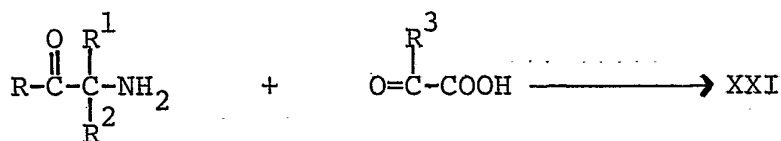
Forbindelsen med formlen XXI, hvor R^2 er hydrogen, kan f.eks. fremstilles ved omsætning af en ketoforbindelse XIII med en aminosyre XV



35

under de for fremgangsmåde A beskrevne betingelser. Alternativt kan forbindelse XXI fremstilles ved kondense-

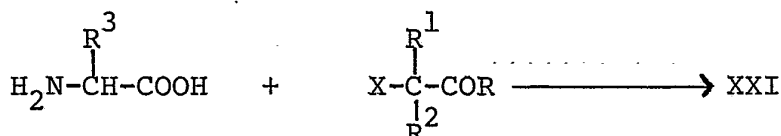
ring af forbindelse XVIII med en ketosyre XX



5 XVIII

XX

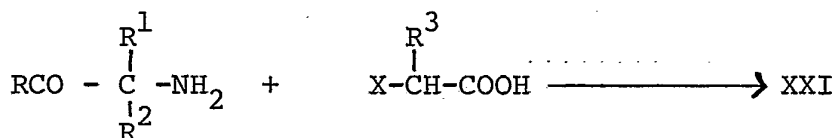
eller ved kondensering af XV og XXII eller XVIII og XXIV



10

XV

XXII



XVIII

XXIV

15 under de for fremgangsmåde B ovenfor beskrevne betingelser (idet X har samme betydning som for fremgangsmåde B).

Det er klart, at en ved en vilkårlig af fremgangsmåderne A til E opnået forbindelse med formlen I kan omdannes til en anden forbindelse med formlen I ved kendte

20 fremgangsmåder.

De ovennævnte fremgangsmåder efterfølges af frigørelse af beskyttede grupper ved kendte fremgangsmåder. Beskyttede carboxygrupper, f.eks. når R og R⁶ er f.eks. alkoxy (methoxy, ethoxy, tert-butyloxy), nitrobenzyloxy eller benzyloxy, frigøres ved hydrolyse eller hydrogenering. (Reduktiv spaltning af en benzylester I vil (når R⁶ er benzyloxy, og R er alkoxy) give forbindelser med formlen I, hvori R er alkoxy, og R⁶ er hydroxy, og når R⁶ er alkoxy, og R er benzyloxy, give forbindelser med 25 formlen I, hvori R er hydroxy, og R⁶ er alkoxy). Hydrolyse kan udføres under sure betingelser (f.eks. under anvendelse af en hydrogenhalogenidsyre eller trifluoredikesyre), under basiske betingelser eller ved fotokemisk hydrolyse.

35 Aminogruppen eller -grupper kan beskyttes ved hjælp af sådanne beskyttelsesgrupper som f.eks. formyl, t-butoxycarbonyl, carbobenzyloxy, triphenylmethyl og nitrophenyl-

sulfenyl. Disse grupper kan fjernes under sure betingelser, f.eks. ved hjælp af en hydrogenhalogenidsyre og/eller trifluoreddikesyre.

I det specielle tilfælde, hvor R^1 bærer en α -aminosubstituent, kan carbonyl- og aminogrupperne bekvemt beskyttes som en β -lactamfunktion. Denne type beskyttelse kan fjernes ved kendte fremgangsmåder, f.eks. som beskrevet ovenfor for hydrolysen.

I forbindelserne med formlen I kan de carbonatomer, hvortil R^1 , R^3 og R^5 er knyttede, være asymmetriske. Forbindelserne forekommer følgelig i diastereoisomere former eller i blandinger heraf. Ved de ovenfor beskrevne synteser kan der benyttes racemater, enantiomere eller diastereomere som udgangsmaterialer. Enantiomere mellemprodukter kan opnås ved kendte opspaltningsfremgangsmåder. Når der ved syntesefremgangsmåderne fremkommer diastereomere produkter, kan disse adskilles ved konventionelle fremgangsmåder ved chromatografi eller fraktioneret krystallisation.

De omhandlede forbindelser danner salte med forskellige uorganiske og organiske syrer og baser, hvilke salte også ligger inden for opfindelsens rammer. Af sådanne salte kan der nævnes ammoniumsalte, alkalimetalsalte, såsom natrium- og kaliumsalte (der foretrækkes), jordalkalimetalsalte, såsom calcium- og magnesiumsalte, salte med organiske baser, f.eks. dicyclohexylaminsalte, N-methyl-D-glucaminsalte, og salte med aminosyrer, såsom arginin, lysin og lignende. Desuden kan der fremstilles salte med organiske og uorganiske syrer, f.eks. HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 , methansulfonsyre, toluensulfonsyre, maleinsyre, fumarsyre og camphersulfonsyre. De ikke-toksiske fysiologisk acceptable salte foretrækkes, idet andre salte dog også er nyttige, f. eks. til isolering eller rensning af produktet. Saltene kan dannes ved konventionelle fremgangsmåder, såsom ved omsætning af den frie syre- eller frie baseform af produktet med ét eller flere ækvivalenter af den pågældende base eller syre i et opløsningsmiddel eller medium, hvori saltet er uopløse-

ligt, eller i et opløsningsmiddel, såsom vand, som derefter fjernes i vakuum eller ved frysetørring, eller ved ombytning af kationerne i et foreliggende salt med en anden kation på en passende ionbytterharpiks.

5 Der kan benyttes forskellige hensigtsmæssige udførelsesformer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen som angivet i krav 2-9.

De omhandlede forbindelser har nyttige farmakologiske egenskaber. De er nyttige til behandling af høje
10 blodtryk.

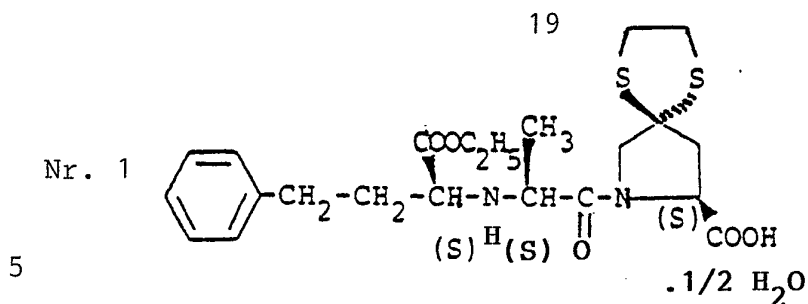
Sammenlignende farmakologiske forsøg

De omhandlede forbindelsers overlegenhed i forhold
15 hold til de fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 5235/79 kendte forbindelser vil fremgå af nedenstående forsøgsdata.

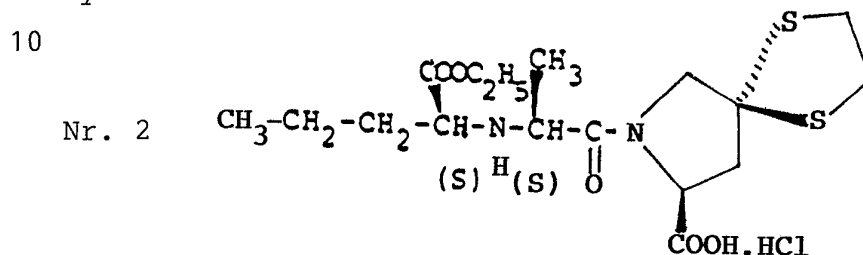
De omhandlede forbindelser er effektive i lavere doser end de kendte forbindelser både ved in vivo og in
20 vitro tester for antihypertensive egenskaber som beskrevet nedenfor.

In vivo tester

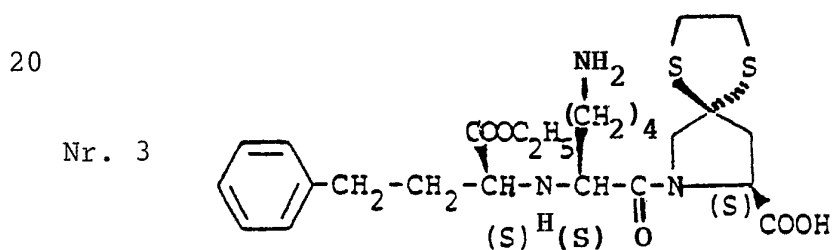
Dyreforsøg viser, at forbindelserne fremstillet
25 ifølge den foreliggende opfindelse er mere effektive end de ovennævnte kendte forbindelser. Ved disse tester betegner udtrykket ID_{50} ($\mu\text{g/kg}$) den intravenøse dosis (middeldosis (mean)), der kræves til at hæmme pressorresponsen overfor i.v. angiotensin I med 50% hos anæ-
30 stetiserede normotensive rotter. Tre til elleve rotter anvendtes for hver forbindelse. Nedenstående forbindelser nr. 1 til 3 er forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen.



7-{N-[1(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl}-
1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre-hemi-
hydrat



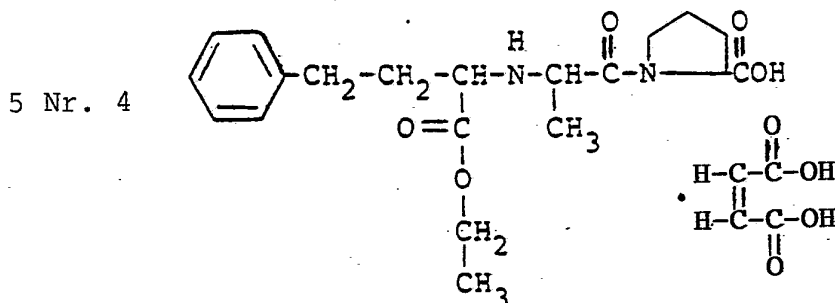
7-[N-[1(S)-Ethoxycarbonylpropyl]-(S)-alanyl]-1,4-di-
thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre-hydrochlo-
rid



7-{N-[1(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-lysyl}-
1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre

30

Nedenstående forbindelse nr. 4 er beskrevet i
beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 5235/79,
og desuden beskæftiger mange publikationer sig med denne
forbindelse, f.eks. J. Pharm. Exptl. Thera., Vol. 216
(1981), side 552.



N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl-
(S)-prolin-maleat (enalapril)

De bestemte ID₅₀-værdier er sammenfattet i den
15 følgende tabel:

Forbindelse nr.	ID ₅₀ µg/kg
1	23
2	25
20 3	10
4	72

Som det fremgår af ovenstående tabel udviser de
ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser nr. 1 til 3
25 lavere ID₅₀-værdier end den fra ovennævnte danske patent-
ansøgning kendte forbindelse nr. 4.

In vitro tester

In vitro tester viser også, at forbindelser frem-
30 stillet ifølge opfindelsen er effektive i lavere doser
end de fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr.
5235/79 kendte forbindelser. Ved de nedenstående tester
sammenlignedes to disyreforbindelser fremstillet ifølge
opfindelsen med disyren af ovennævnte forbindelse nr. 4.
35 Ved testproceduren bestemtes in vitro hæmningsvirkningen
ved den metode, der er angivet af Cushman og Cheung. Det
rå ACE fremstilledes ved at blande kaninlunge-acetone-

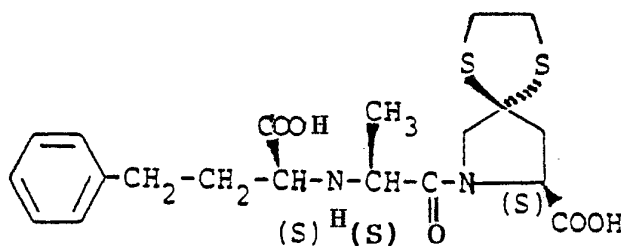
pulver (Sigma) (10 g) med 50 mM kaliumphosphatpuffer (100 ml), pH 8,3, og centrifugere i 40 minutter ved 40.000 g. Den klare supernatant opbevaredes i køleskab. Inkuberinger til den spektrofotometriske assay for af
 5 ACE fremkaldt hydrolyse af hippuryl-L-histidyl-L-leucin (HHL, fra Sigma) udførtes ved 37°C i 13 x 100 mm engangs-rørglas. Hver 0,25 ml assayblanding indeholder følgende komponenter i de anførte slutkoncentrationer: kaliumphosphatpuffer, pH 8,3 (100 mM); NaCl (300 mM); HHL
 10 (15 mM). Enzymet, i et rumfang på 0,1 ml, tilsattes til sidst til initiering af reaktionen, og rørglassene inkuberedes i 30 minutter. De enzymatiske reaktioner standsedes ved tilsætning af 0,25 ml 0,1 N HCl. HCl tilsattes før enzymet til nul-tids-kontrol. Hippursyren, der danne-
 15 des ved indvirkning af ACE på HHL, ekstraheredes med EtOAc (1,5 ml) ved omhvirvlingsblanding i 15 sekunder. Efter en kortvarig centrifugering overførtes en 1,0 ml delmængde af hvert EtOAc-lag til et rent rørglas og indampedes ved opvarmning til 120°C i 30 minutter i en
 20 Temp-Blok modulopvarmer. Hippursyren genopløstes i 1,0 ml H₂O (1,0 ml), og den dannede mængde bestemtes ud fra dens absorbans ved 228 m μ . Hæmningsvirkningen bestemtes som IC₅₀-værdien, den omtrentlige molære koncentration af en forbindelse, der kræves til at fremkalde 50%
 25 hæmning af kontrol-ACE-aktiviteten.

Nedenstående forbindelser nr. 5 og 6 er forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen, medens forbindelse nr. 7 er en fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 5235/79 kendt forbindelse.

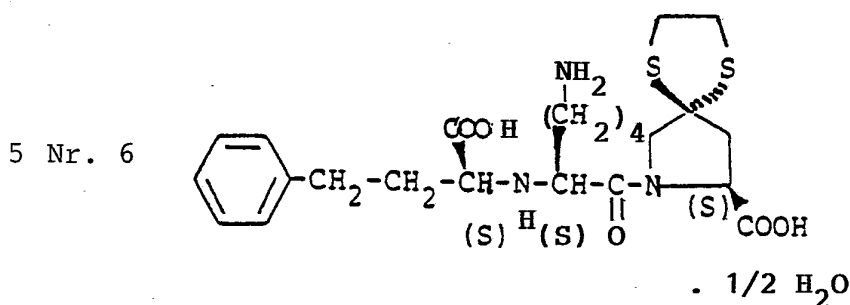
30

Nr. 5

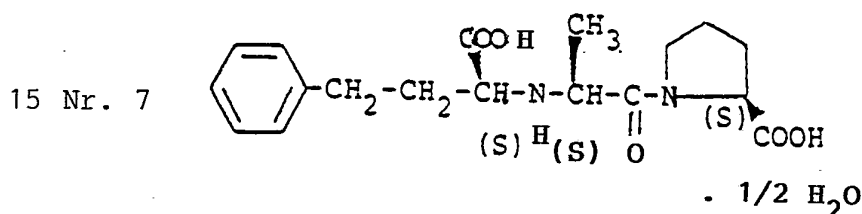
35



7-{[1(S)-Carboxy-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl}-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylic acid



10 7-{N-[1(S)-Carboxy-3-phenylpropyl]-(S)-lisyl}-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre-hemihydrat



N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl-(S)-prolin-hemi-
20 hydrat

De opnåede IC₅₀ nM resultater er anført i følgen-
de tabel

25 Forbindelse nr.	IC ₅₀ nM
5	0,8
6	0,5
7	2,0

30 Af ovenstående resultater fremgår det, at forbin-
delserne fremstillet ifølge opfindelsen udviser lavere
IC₅₀-værdier end den nævnte kendte forbindelse.

Biologiske forskelle mellem en forbindelse kendt fra
dansk patentansøgning nr. 5235/79 (Enalapril) og en for-
bindelse fremstillet ifølge opfindelsen (Spirapril)

Absorptionen og ekskretionen af Enalapril og af
Spirapril er signifikant forskellige.

Absorptionen og ekskretionen af Spirapril, ovenstående forbindelse nr. 1, og Enalapril-maleat, ovenstående forbindelse nr. 4, er blevet undersøgt hos rotter og hunde både efter oral og intravenøs administrering, og 5 hos mennesker efter oral administrering.

Den orale absorption af Enalapril-maleat er blevet rapporteret som værende ca. 34% hos rotter og 61% hos hunde (D. J. Tocco et al. : The physiological disposition and metabolism of enalapril maleate in laboratory 10 animals. Drug Metabolism and Disposition. 10, 15-19 (1982)). Den orale absorption af spirapril er ca. 60% hos både rotter og hunde. Begge aktive forbindelser metaboliseres primært via esterhydrolyse til de tilsvarende disyre-metabolitter, henholdsvis enalaprilat og spiraprilat. 15 Hovedforskellen mellem de to aktive forbindelser er med hensyn til elimineringsvejen. Enalapril og/eller dets metabolitter eftervist at blive elimineret primært via den renale vej efter intravenøs administrering af ^{14}C -enalapril-maleat til rotter og hunde. I modsætning 20 hertil elimineres spirapril og/eller dets metabolitter primært via den biliære vej efter intravenøs administrering af ^{14}C -spirapril til både rotter og hunde (Tabel 1).

Tabel 1

25 Ekskretion af radioaktivitet efter intravenøs administrering af ^{14}C -enalapril-maleat eller ^{14}C -spirapril (1 mg/kg).

		<u>^{14}C-Enalapril</u>		<u>^{14}C-Spirapril</u>	
		% Dosis		% Dosis	
		<u>Urin</u>	<u>Fæces</u>	<u>Urin</u>	<u>Fæces</u>
30	Rotte	78	19	21	55
	Hund	64	15	31	67

Efter oral administrering af enalapril-maleat til frivillige forsøgspersoner genvandtes ca. 60-77% af 35 den administrerede dosis (udtrykt som enalapril plus enalaprilat) i urinen (A.E. Till et al.: Pharmacokinetics of repeated single oral doses of enalapril maleate (MK-421) in normal volunteers, Biopharm. and Drug Dispo.

5, 273-280 (1984)). Som følge af dominansen af renal ekskretion udviser enalapril en signifikant forøgelse i plasmakoncentrationen og et fald i ekskretionsgraden hos nyresvækkede patienter (S. Saris, et al.: Enalapril maleate in renal failure. Clin. Pharmacol. Therp. 35, 272 (1984)). I modsætning hertil blev kun ca. 40% af en oralt administreret dosis af ^{14}C -spirapril til frivillige forsøgspersoner elimineret i urinen.

Det må påregnes, at forskellene mellem enalapril-
10 maleat og spirapril med hensyn til ekskretionsvejen vil give en betydelig bedre renal sikkerhedsprofil for spirapril sammenlignet med enalapril-maleat.

De omhandlede forbindelser kan kombineres med farmaceutiske bærere og kan administreres i flere forskellige velkendte farmaceutiske former, der er egnede
15 til oral eller parenteral administrering, til tilvejebringelse af præparater, som er nyttige til behandling af kardiovaskulære lidelser og navnlig hypertension hos pattedyr og mennesker.

20 Doseringen af de omhandlede forbindelser vil typisk ligge i området fra ca. 0,01 til ca. 30 mg/kg, fortrinsvis fra ca. 0,1 til ca. 10 mg/kg, af pattedyrets eller menneskets vægt, administreret i enkelte eller delte doser. Den nøjagtige dosis, der skal administreres,
25 afhænger af, hvor den bestemte forbindelse ligger inden for det ovenfor anførte område, samt af individets alder, vægt og tilstand.

Ved behandling af mennesker kan de omhandlede forbindelser almindeligvis administreres til patienter
30 med behov for en sådan behandling i et dosisområde fra 5 til 500 mg pr. patient og almindeligvis givet flere gange, således at der gives en total daglig dosis på fra 5 til 2000 mg pr. dag. De omhandlede forbindelser kan også gives i kombination med diuretika eller andre anti-
35 hypertensiver. Der er typisk tale om kombinationer, hvori de enkelte doser ligger i området fra en femtedel af de minimalt anbefalede kliniske doser til de maksimalt anbefalede niveauer for enhederne, når de gives enkeltvis.

Eksempler på sådanne diuretika eller andre hypertensiver er hydrochlorthiazid, ethacrynsyre, amilorid, furosemid, propanolol, timolol, methyldopa og chlorthiazid.

Præparater, der indeholder de omhandlede forbindelser, vil fortrinsvis indeholde fra ca. 5 til ca. 250 mg af den aktive forbindelse pr. doseringsenhed. Disse præparater administreres mest foretrukket ad oral vej. Typiske formuleringer til oral administrering er sådanne formuleringer som tabletter, kapsler, sirupi, eliksirer eller suspensioner. Typiske injektionspræparater indbefatter opløsninger og suspensioner.

Som eksempler på typiske farmaceutisk acceptable bærere til anvendelse i de ovenfor beskrevne formuleringer kan der nævnes: sukkerarter, såsom lactose, saccharose, mannitol og sorbitol; stivelsesarter, såsom majsstivelse, tapiocastivelse og kartoffelstivelse; cellulose og derivater heraf, såsom natriumcarboxymethylcellulose, ethylcellulose og methylcellulose; calciumphosphater, såsom dicalciumphosphat og tricalciumphosphat; natriumsulfat, calciumsulfat; polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol; stearinsyre; jordalkalimetaltstearat, såsom magnesiumstearat og calciumstearat; stearinsyre; vegetabiliske olier, såsom jordnøddolie, bomuldsfrøolie, sesamolie, olivenolie og majsolie; nonioniske, kationiske og anioniske overfladeaktive midler; ethylenglycolpolymere; β -cyclodextrin; fedtalkoholer og hydrolyserede faste stoffer fra kornsorter; samt andre ikke-toksiske forligelige fyldstoffer, bindemidler, desintegreringsmidler, puffere, konserveringsmidler, antioxidanter, smøremidler, smagsstoffer og lignende, der almindeligvis anvendes i farmaceutiske formuleringer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

De fremstillede diastereomere som anført nedenfor kan isoleres ved kolonnechromatografi eller ved fraktioneret krystallisation.

Eksempel 1

1-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre.

A. Decahydroquinolin-2-carboxylsyreethylester fremstilles ved hydrogenering af quinolin-2-carboxylsyre i iseddike med platinoxid efterfulgt af esterificering i ethanol.

B. Til en opløsning af ca. 10 g decahydroquinolin-2-carboxylsyreethylester (fremstillet som beskrevet i afsnit A i den foreliggende eksempel) i 400 ml ethylacetat sættes 17,0 g N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanin, N-hydroxysuccinimidester. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 20 timer og koncentrerer i vakuum. Remanensen hældes på en kolonne med silicagel (3000 g, 60-200 mesh) og elueres med chloroform:ethylacetat 10:1 til opnåelse af 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]-decahydroquinolin-2(R)-carboxylsyreethylester og 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyreethylester.

C. Til en opløsning af ca. 3,3 g 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyreethylester i 150 ml methanol sættes 20 ml 2,5 N natriumhydroxid, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 18 timer. Blandingen koncentrerer under nitrogen, remanensen fortyndes med isvand, og blandingen gøres derefter sur med koncentreret saltsyre. Den vandige opløsning ekstraheres med ethylacetat, og den organiske fase tørres over magnesiumsulfat. Den organiske fase koncentrerer og hældes på en kolonne med silicagel (500 g, 60-200 mesh). Der elueres med chloroform:iseddike 9:1 til

opnåelse af 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre.

D. Ca. 1,7 g 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre opløses i 100 ml methanol. Der tilsættes 0,40 g 10% palladium-på-kul, og blandingen hydrogeneres ved atmosfæretryk. Blandingen filtreres og koncentrerer i vakuum til opnåelse af 1-[(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre.

E. 1-[(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre (fremstillet i afsnit D i det foreliggende eksempel) opløses i 100 ml absolut methanol. Der tilsættes 1,10 g 2-oxo-4-phenylsmørsyreethylester og 20 ml 3 Ångstrøm molekularsigtepellets, og den opnåede blanding omrøres ved stuetemperatur i 18 timer. Reaktionsblandingen filtreres, og filtratet behandles med 0,68 g natriumcyanoborhydrid ved stuetemperatur i 2 timer. Blandingen koncentrerer under nitrogen, og olien fortyndes med fortyndet saltsyre og omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Den vandige opløsning absorberes på 200 ml af en XAD-2 (Rohm & Haas Co. harpiks). Harpiksen elueres med 2000 ml vand og derefter med 2000 ml methanol. Methanolopløsningen koncentrerer, og remanensen hældes på en kolonne med silicagel (400 g, 60-200 mesh) og elueres med chloroform: isopropanol:7% ammoniumhydroxid 1:1:1 (organisk lag) til opnåelse af 1-[N-(1-methoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre.

Eksempel 2

1-[N-(Carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre.

Til en opløsning af 1-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eksempel 1) i methanol sættes 2,5 N natriumhydroxid. Efter 3 timer koncentrerer

reaktionsblandingen og absorberes på en XAD-2 harpikskolonne, og der elueres med vand og derefter med methanol. Methanoleluatet koncentrerer til opnåelse af en remanens, som absorberes på en silicagelkolonne og elueres med chloroform:methanol:14% ammoniumhydroxid 1:1:1. De ønskede eluatfraktioner koncentrerer til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 3

2-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydroisoindol-1(S)-carboxylsyre.

A. Man opvarmer cis-octahydroisoindol (fremstillet ved reduktion af cis-hexahydrophthalimid i tetrahydrofuran med lithiumaluminiumhydrid) og mercuriacetat i 10% vandig eddikesyre under tilbagesvaling i 20 timer til opnåelse af cis-hexahydro- Δ^1 -isoindol. Denne forbindelse opløses i vand og behandles med kaliumcyanid efterfulgt af 2 N saltsyre ved 0°C i 2 timer og ved stuetemperatur i 20 timer til opnåelse af 1-cyano-cis-octahydroisoindol. Denne cyanoforbindelse opvarmes i 6 N saltsyre under tilbagesvaling i 6 timer efterfulgt af koncentreret reaktionsblandingen og absorption af remanensen på en XAD-2 harpikskolonne. Der elueres med methanol til opnåelse af cis-octahydroisoindol-1-carboxylsyre.

B. Man anvender cis-octahydroisoindol-1-carboxylsyre-ethylester (fremstillet ved esterificering af den i det umiddelbart forestående afsnit A fremstillede syre med ethanol) i stedet for decahydroquinolin-2-carboxylsyreethyl-ester i eksempel 1B til og med eksempel 1E til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 4

2-[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydroisoindol-1(S)-carboxylsyre.

Som beskrevet i eksempel 2 behandler man N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydroisoindol-1(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eksempel 3) med natriumhydroxid til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

10

Eksempel 5

1-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

A. Man anvender octahydrocyclopenta[b]pyrrol (fremstillet ved reduktion af 2-ketooctahydrocyclopenta[b]pyrrol i tetrahydrofuran med lithiualuminiumhydrid) i stedet for octahydroisoindol i eksempel 3A til opnåelse af octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carboxylsyre.

B. Man anvender octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carboxylsyreethylester (fremstillet ved esterificering af den som beskrevet i afsnit A fremstillede syre med ethanol) i stedet for decahydroquinolin-2-carboxylsyreethylester ved den procedure, der er beskrevet i afsnittene B til og med E i eksempel 1, til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

25

Eksempel 6

1-[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

Som beskrevet i eksempel 2 hydrolyserer man esteren (fremstillet som beskrevet i eksempel 5) med natriumhydroxid til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

30

Eksempel 7

5-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2,2-dimethyloctahydro-1,3-dioxolo[4,5-c]pyrrol-4(S)-carboxylsyre.

5 Man opvarmer 1-benzyloxycarbonyl-3,4-dihydroxy-(S)-prolin [der kan fremstilles ved omsætning af 3,4-dihydroxy-(S)-prolin i 2 N natriumhydroxid med benzylchlorformiat i ether] med 2,2-dimethoxypropan i dimethylformamid og p-toluensulfonsyre til opnåelse af 5-benzyloxycarbonyl-2,2-dimethyloctahydro-1,3-dioxolo[4,5-c]pyrrol-4(S)-carboxylsyre.

Man hydrogenerer denne forbindelse i methanol med palladium på carbon til dannelselse af 2,2-dimethyloctahydro-1,3-dioxolo[4,5-c]pyrrol-4(S)-carboxylsyre.

15 Denne forbindelse omsættes med N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanin-N-hydroxysuccinimidester som beskrevet i eksempel 1B-E til isolering af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 8

20 7-[N-(Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

A. Man opløser 7,0 g 1-benzyloxycarbonyl-4-keto-(S)-prolin-methylester i 75 ml iseddike. Der tilsættes 0,7 g
25 p-toluensulfonsyre og 2,8 g 1,2-ethandithiol og opvarmes under tilbagesvaling og under omrøring i 18 timer. Reaktionsblandingen sættes til mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, og der ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag tørres over magnesiumsulfat og koncentreret.
30 Remanensen hældes på en kolonne med silicagel (300 g, 60-200 mesh) og elueres med hexan:ethylacetat (1:1) til opnåelse af 7-benzyloxycarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyremethylester, en gul olie med $[\alpha]_D^{26} -12,6^{\circ}$ (dioxan).

B. Man opløser 3,0 g 7-benzyloxycarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyremethylester i 20 ml 20% hydrogenbromidsyre i iseddike og sætter blandingen dråbevis under omrøring til diethylether ved 0-5°C til dannelse af 1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyremethylester-hydrobromid, et brunt fast stof med smp. 156-158°C.

C. Man opløser 1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyremethylester-hydrobromid fra afsnit B i 0,1 N NaOH og ekstraherer med ethylacetat. Man tørrer det organiske lag over magnesiumsulfat og koncentrerer i vakuum til opnåelse af en 1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyremethylester (1,35 g). Man opløser sidstnævnte forbindelse i 100 ml ethylacetat og behandler med 2,07 g N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanin-N-hydroxysuccinimidester. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 18 timer og koncentrerer i vakuum. Man hælder remanensen på en kolonne med silicagel (300 g, 60-200 mesh) og eluerer med hexan:ethylacetat 4:1 til opnåelse af 7-[N-benzyloxycarbonyl]-(S)-alanyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyremethylester, en gul olie med $[\alpha]_D^{26} -14,8^\circ$ (ethanol).

D. Man opløser 1,05 g 7-[N-benzyloxycarbonyl]-(S)-alanyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyremethylester i 100 ml methanol. Man tilsætter 10 ml 2,5 N natriumhydroxid og omrører blandingen ved stuetemperatur i 16 timer. Man koncentrerer blandingen under nitrogen, opløser olien i 0,1 N natriumhydroxid og fortynder med isvand. Man ekstraherer den vandige opløsning med ethylacetat. Man syrner den vandige opløsning med koncentreret saltsyre og ekstraherer derefter med ethylacetat. Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer. Remanensen hældes på en kolonne med silicagel (100 g, 60-200 mesh) og elueres med chloroform: iseddike 19:1 til opnåelse af 7-[N-benzyloxycarbonyl]-(S)-alanyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre, $[\alpha]_D^{26} -15,8^\circ$ (ethanol).

E. Man opløser 1,4 g 7-[N-benzyloxycarbonyl]-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre i 20 ml 20% hydrogenbromidsyre i iseddike og omrører blandingen ved stuetemperatur i 2 timer. Blandingen sættes
 5 tes dråbevis til diethylether ved 0-5°C til opnåelse af 7-[(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre-hydrobromid, der straks anvendes i den i nedenstående afsnit F beskrevne proces.

F. Man opløser 7-[(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre-hydrobromidet (fremstillet
 10 som i det umiddelbart foregående afsnit E) i 100 ml absolut methanol. Man tilsætter 0,5 g 2-oxo-4-phenylsmørsyreethylester og 10 ml 3 Å molekularsigtepellets og omrører blandingen ved stuetemperatur i 18 timer. Reaktionsblandingens
 15 filtreres, og filtratet behandles med 0,30 g natriumcyanoborhydrid ved stuetemperatur i 2 timer. Man koncentrerer blandingen under nitrogen og fortynder olien med 5% saltsyre til pH 2-4 og omrører ved stuetemperatur i 1 time. Man indstiller opløsningens pH-værdi på 8 med
 20 2,5 N natriumhydroxidopløsning og absorberer opløsningen i 150 ml XAD-2 harpiks. Harpiksen elueres med 800 ml vand og derefter med 800 ml methanol. Man koncentrerer methanolopløsningen, hælder remanensen på en kolonne med silicagel (100 g, 60-200 mesh) og eluerer med chloroform:
 25 isopropanol:7% ammoniumhydroxid 1:1:1 (organisk lag) til opnåelse af 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)]-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre, et hvidt fast stof, smp- 56-60°C, $[\alpha]_D^{26} -25,5^\circ$ (ethanol).

30 Eksempel 9

7[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)]-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

Man hydrolyserer 0,18 g 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)]-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eks-
 35 empel 8) i 600 ml methanol med 10 ml 2,5 N natriumhy-

droxid, koncentrerer reaktionsblandingen og absorberer den på en XAD-2 harpikskolonne og eluerer med vand og derefter med methanol. Methanoleluatet koncentrerer til opnåelse af en remanens, som absorberes på en silicagel-
 5 kolonne (100 g, 60-200 mesh). Kolonnen elueres med chloroform:methanol:14% ammoniumhydroxid 1:1:1, og de ønskede eluatfraktioner koncentrerer til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

10 Eksempel 10

7-[N-(1-Carbomethoxy-3-methylthiopropyl)-(R,S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

A. Man kobler 1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyremethylester (fremstillet som beskrevet i eks-
 15 empel 8) med pyrodruesyre under anvendelse af dicyclohexylcarbodiimid og triethylamin i dioxan, hvorefter man, efter isolering og hydrolyse af esteren, opnår 7-pyruvoyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

B. Man kondenserer 7-pyruvoyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre og (S)-methionin-methylester med natriumcyanoborhydrid i methanol ved pH 7 i 3
 20 dage ved stuetemperatur, efterfulgt af chromatografi på en XAD-2 harpikskolonne under anvendelse af methanol som elueringsmiddel til opnåelse af den i overskriften anførte
 25 te forbindelse.

Eksempel 11

7-[N-(1-Carboxy-3-methylthiopropyl)-(R,S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

30 Man behandler 7-[N-(1-carbomethoxy-3-methylthiopropyl)-(R,S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eksempel 10) med natriumhydroxid i methanol som beskrevet i eksempel 9 til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.
 35

Eksempel 12

7-{N-[1-Carbomethoxy-2-(3-indolyl)ethyl]}-(R,S)-alanyl}-
1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

Man anvender 7-pyruvoyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]-
5 nonan-8(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eks-
empel 10 og kondenserer med tryptophan-methylester i
nærværelse af natriumcyanoborhydrid under anvendelse af
den i eksempel 10 beskrevne fremgangsmåde til opnåelse
af den i overskriften anførte forbindelse.

10

Eksempel 13

7-{N-[1-Carboxy-2-(3-indolyl)ethyl]}-(R,S)-alanyl}-1,4-
dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

Man hydrolyserer 7-{N-[1-carbomethoxy-2-(3-indo-
15 yl)ethyl]}-(R,S)-alanyl}-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]no-
nan-8(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eks-
empel 12 med natriumhydroxid som beskrevet i eksempel
9 til opnåelse af den i overskriften anførte forbindel-
se.

20

Eksempel 14

7-{N-[1-Carbomethoxy-2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]}-(R,S)-
alanyl}-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsy-
re.

Som beskrevet i eksempel 10 omsætter man 7-pyruvo-
25 yl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre
(fremstillet som beskrevet i eksempel 10) og (S)-histidin-methyl-
ester i nærværelse af natriumcyanoborhydrid til opnåel-
se af den i overskriften anførte forbindelse.

30

Eksempel 15

7-{N-[1-Carboxy-2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]}-(R,S)-alanyl}-
1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

Man behandler 7-{N-[1-carbomethoxy-2-(1H-imidazo-
35 yl-4-yl)ethyl]}-(R,S)-alanyl}-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]-
nonan-8(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eks-
empel 14 med natriumhydroxid som beskrevet i eksempel
9 til opnåelse af den i overskriften anførte forbindel-
se.

Eksempel 16

7-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)glycyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

- A. Som beskrevet i eksempel 8 omsætter man 1-benzyloxycarbonyl-4-keto-(S)-prolin-ethylester (fremstillet ud fra syren ved esterificering i ethanol) med 1,2-ethandithiol til opnåelse af 7-benzyloxycarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyreethylester, en gul olie med $[\alpha]_D^{26} -21,0^\circ$ (ethanol).
- 10 B. Man omdanner 2,22 g 7-benzyloxycarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyreethylester (fremstillet som beskrevet i afsnit A) til 1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyreethylester som beskrevet i eksempel 8 og kobler denne forbindelse med 1,5 g N-benzyloxycarbonylglycin-N-hydroxysuccinimidester som beskrevet i eksempel 8 til opnåelse af 7-(N-benzyloxycarbonylglycyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyreethylester, en gul olie $[\alpha]_D^{26} -21,0^\circ$.
- 20 C. Man hydrolyserer 1,43 g 7-(N-benzyloxycarbonylglycyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyreethylester (fremstillet som beskrevet i det umiddelbart foregående afsnit B) med natriumhydroxid som beskrevet i eksempel 8 til opnåelse af 7-(N-benzyloxycarbonylglycyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre, en farveløs olie, $[\alpha]_D^{26} -7,9^\circ$.
- 25 D. Man behandler 0,95 g af den syre, der opnåedes ved den i det umiddelbart foregående afsnit C beskrevne fremgangsmåde, med 20% hydrogenbromidsyre i iseddike som beskrevet i eksempel 8 til opnåelse af 7-glycyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre-hydrobromid med $[\alpha]_D^{26} 18,7^\circ$.
- 35 E. Som beskrevet i eksempel 8 kobler man 0,76 g 7-glycyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre-hydrobromid (fremstillet som beskrevet i det umid-

delbart foregående afsnit D) med 0,50 g 2-oxo-4-phenyl-smørsyreethylester til opnåelse af 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)glycyl]-1,4-dithia-7- azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

5

Eksempel 17

7-[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)glycyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

10 Som beskrevet i eksempel 9 hydrolyserer man 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)glycyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eksempel 16 med natriumhydroxid til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

15

Eksempel 18

7-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre.

20 A. Man opløser 1-benzyloxycarbonyl-5-hydroxy-(S)-pipecolinsyre (fremstillet ud fra 5-hydroxy-(S)-pipecolinsyre i 2 N natriumhydroxidopløsning ved behandling med benzylchlorformiat i diethylether) i acetone og behandler med Jones reagens til opnåelse af 1-benzyloxycarbonyl-5-keto-(S)-pipecolinsyre. Derefter esterificerer man i methanol til dannelse af den respektive methyl-ester.

25

B. Man anvender i stedet 1-benzyloxycarbonyl-5-keto-(S)-pipecolinsyremethylester som keto-esteren i eksempel 8 og følger den beskrevne procedure til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

30

Eksempel 19

7-[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre.

35 Man hydrolyserer 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7- azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eksempel 18) med natriumhydroxid og isolerer den i overskriften anførte forbindelse under anvendelse af den i eksempel 9 beskrevne procedure.

Eksempel 20

1-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-azaspiro[4,4]nonan-2(S)-carboxylsyre.

A. Man kondenserer nitrocyclopentan (fremstillet ud
 5 fra bromcyclopentan og natriumnitrit) og acrolein i tetrahydrofuran i nærværelse af natriumhydrid til opnåelse af 3-(1-nitrocyclopentyl)propionaldehyd. Man behandler dette aldehyd med p-toluensulfonsyre i methanol og isolerer 3-(1-nitrocyclopentyl)propionaldehyd-dimethylacetal.
 10 Man hydrogenerer denne forbindelse med Raney-nikkel. Man isolerer 3-(1-aminocyclopentyl)propionaldehyd-dimethylacetal og opløser det i vandigt acetone i nærværelse af p-toluensulfonsyre og opvarmer under tilbagesvaling, hvorefter man tilsætter toluen og underkaster blandingen
 15 azeotropisk destillation til opnåelse af 1-azaspiro[4,4]- Δ^1 -nonan.

B. Man anvender 1-azaspiro[4,4]- Δ^1 -nonan (fra afsnit A) i stedet for cis-hexahydro- Δ^1 -isoindol i eksempel 3A til opnåelse af 1-azaspiro[4,4]nonan-2-carboxylsyre.
 20

C. Man anvender 1-azaspiro[4,4]nonan-2-carboxylsyreethylester, fremstillet ved esterificering af syren (opnået som beskrevet i afsnit B), i methanol i stedet for decahydroquinolin-2-carboxylsyreethylester i eksempel 1B til 1E til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.
 25

Eksempel 21

2-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-azaspiro[4,4]nonan-3(S)-carboxylsyre.
 30

A. Man reducerer 2-(1-cyanocyclopentyl)acetaldehyddiethylacetal (der kan fremstilles ud fra 3-cyanopropionaldehyddiethylacetal og 1,4-dibrombutan i tetrahydrofuran i nærværelse af natriumhydrid) med lithiumaluminiumhydrid til opnåelse af 2-(1-aminomethylcyclopentyl)acetaldehyddiethylacetal. Man opløser denne forbindelse i
 35 vandig acetone i nærværelse af p-toluensulfonsyre og op-

varmer under tilbagesvaling, hvorefter man tilsætter toluen og underkaster blandingen azeotrop destillation til opnåelse af Δ^2 -2-azaspiro[4,4]nonan.

5 B. Man anvender Δ^2 -2-azaspiro[4,4]nonan (fremstillet som beskrevet i afsnit A) i stedet for cis-hexahydro- Δ^1 -isoindol i eksempel 3A til opnåelse af 2-azaspiro[4,4]-nonan-3-carboxylsyre.

10 C. Man går frem som beskrevet i eksempel 1B til og med 1E, idet man anvender 2-azaspiro[4,4]nonan-3-carboxylsyreethylester (fremstillet ved esterificering af syren fra afsnit B i ethanol) i stedet for decahydroquinolin-2-carboxylsyreethylester til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

15

Eksempel 22

1-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-[2-(1,3-dithianyl)]-(S)-prolin.

20 A. Man omsætter 4(R,S)-cyano-(S)-prolin-methylester (fremstillet ved omsætning af 4(R)-tosyloxy-(S)-prolin-methylester i acetonitril med kaliumcyanid og dibenzo-18-crown-6) med 2-methyl-2,4-pentandiol i kold koncentreret svovlsyre til opnåelse af 4-[2-(4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxaziny)]-(S)-prolin-methylester.

25 Denne forbindelse reduceres med natriumborhydrid i vandigt methanol ved pH 2-4 og ved 0°C, hvorefter der hydrolyseres med vandig oxalsyre til opnåelse af 4-formyl-(S)-prolin-methylester.

30 B. Man omsætter 4-formyl-(S)-prolin-methylester (fremstillet som beskrevet i afsnit A) med 1,3-propandithiol ved den i eksempel 8 beskrevne fremgangsmåde til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 23

N-[N-(1-Carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-cyclohexyl-(S)-alanin.

Man anvender N-cyclohexyl-(R,S)-alanin-ethylester
 5 (fremstillet ud fra cyclohexylamin og ethylbromacetat) i stedet for decahydroquinolin-2-carboxylsyreethylester i eksempel 1B og fortsætter reaktionsfølgen til og med 1E til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 24

10

N-{N-[(1-Carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]}-N-2,2-diethoxyethyl-(S)-alanin.

Man anvender N-(2,2-diethoxy)ethyl-(S)-alanin-methylester (fremstillet ud fra (S)-alanin-methylester-
 15 hydrochlorid og bromacetaldehyd-diethylacetal) i stedet for decahydroquinolin-2-carboxylsyreethylester i eksempel 1B og fortsætter reaktionsfølgen til og med 1E til isole-ring af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 25

20

N-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-[2-(1,3-dithianyl)methyl]-(S)-alanin.

Man omsætter N-(2,2-diethoxy)ethyl-(S)-alanin-methylester (fremstillet som beskrevet i eksempel 24)
 25 med 1,3-propandithiol som beskrevet i eksempel 8A og fortsætter reaktionsfølgen som angivet i hovedtrækkene til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 26

30

1-[N-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]azacyclooctan-2(S)-carboxylsyre.

A. Til en opløsning af 9,4 g azacyclooctan-2-carboxylsyreethylester i 400 ml ethylacetat sættes 17,0 g N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanin-N-hydroxysuccinimidester.
 35 Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 20 timer og koncentrerer i vakuum til opnåelse af 1-[N-ben-

zyloxy-carbonyl-(S)-alanyl]azacyclooctan-2(R,S)-carboxylsyreethylester som en farveløs olie.

B. Til en opløsning af 3,09 g 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]azacyclooctan-2(R,S)-carboxylsyreethylester i 150 ml methanol sættes 20 ml 2,5 N natriumhydroxid, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 18 timer. Blandingens koncentration under nitrogen, remanensen fortyndes med isvand, og blandingen syres derefter med koncentreret saltsyre. Den vandige opløsning ekstraheres med ethylacetat, og den organiske fase tørres over magnesiumsulfat. Den organiske fase koncentrerer til opnåelse af en hvid remanens. Remanensen hældes på en kolonne med silicagel (1000 ml, 60-200 mesh), og der elueres med chloroform:isopropanol:7% NH_4OH (organisk fase) til opnåelse af 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]azacyclooctan-2(R)-carboxylsyre og 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]azacyclooctan-2(S)-carboxylsyre som farveløse olier.

C. Man opløser 1,59 g 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]azacyclooctan-2(S)-carboxylsyre i 100 ml methanol. Man tilsætter 0,40 g 10% palladium-på-kul og hydrogenere blandingen ved atmosfæretryk. Man filtrerer blandingen og koncentrerer i vakuum til opnåelse af 1-[(S)-alanyl]-azacyclooctan-2(S)-carboxylsyre.

D. Man opløser 1-[(S)-alanyl]azacyclooctan-2(S)-carboxylsyre (fremstillet i afsnit C i det foreliggende eksempel) i 100 ml absolut ethanol. Man tilsætter 1,10 g 2-oxo-4-fenylsmørsyreethylester og 20 ml 3 Ångstrøm molekylarsigtepellet og omrører den opnåede blanding ved stuetemperatur i 18 timer. Reaktionsblandingen filtreres, og filtratet behandles med 0,68 g natriumcyanoborhydrid ved stuetemperatur i 2 timer. Man koncentrerer blandingen under nitrogen og fortynder olien med fortyndet saltsyre og omrører ved stuetemperatur i 1 time. Man absorberer den vandige opløsning på 200 ml af en

- 1 XAD-2 (Rohm & Haas Co.) harpiks. Man eluerer harpiksen med 2000 ml vand og derefter med 2000 ml methanol. Man koncentrerer methanolopløsningen og hælder remanensen på en kolonne med silicagel (400 g, 60-200 mesh) og eluerer
 5 med chloroform:isopropanol:7% ammoniumhydroxid 1:1:1 (organisk lag) til opnåelse af 1-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]azacyclooctan-2(S)-carboxylsyre.

Eksempel 27

- 10 1-[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]azacyclooctan-2(S)-carboxylsyre.

Til en opløsning af 1-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]azacyclooctan-2(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eksempel 26 i ethanol
 15 sættes 0,25 N natriumhydroxid. Efter 3 timer koncentrerer man reaktionsblandingen og absorberer den på en XAD-2 harpiskkolonne og eluerer med vand og derefter med methanol. Man koncentrerer methanoleluatet til opnåelse af en remanens og absorberer denne remanens på en silicagelkolonne og eluerer med chloroform:methanol:14% ammoniumhydroxid 1:1:1. Man koncentrerer den ønskede eluatfraktion til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

25 Eksempel 28

- 1-[N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]azacyclononan-2(S)-carboxylsyre.

Idet man går ud fra azacyclononan-2-carboxylsyre-ethylester, fremstiller man ved fremgangsmåden ifølge
 30 eksempel 26 den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 29

- 1-[N- α -(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-lysyl]azacyclodecan-2(S)-carboxylsyre.

35 A. Ved fremgangsmåden ifølge eksempel 41A omsætter man 10,6 g azacyclodecan-2-carboxylsyreethylester med 25,4 g N- α -t-butoxycarbonyl-N- ϵ -carbобенzyloxy-L-

lysine-N-hydroxysuccinimidester til dannelse af 1-[N- α -t-butoxycarbonyl-N- ϵ -carbobenzyloxy-(S)-lysyl]azacyclodecan-2(S)-carboxylsyreethylester.

5 B. Man opløser det ovennævnte produkt i acetonitril-
vandigt NaOH (pH 13), omrører i 1 time, koncentrerer,
neutraliserer til pH 8 og ekstraherer med ethylacetat.
Man tørrer ethylacetatet og tilsætter et lige så stort
rumfang af 4 N hydrogenchlorid i det samme opløsnings-
10 middel. Man koncentrerer og triturerer remanensen med
ether til opnåelse af et fast stof, 1-[N- ϵ -carbobenzyl-
oxy-(S)-lysyl]azacyclodecan-2(S)-carboxylsyre-hydrochlo-
rid.

C. Man omsætter 2,4 g af det ovennævnte produkt med
15 0,8 g natriumacetat i 100 ml ethanol. Man tilsætter 4,0
g 2-oxo-4-phenylsmørsyreethylester og 0,63 g NaCNBH₃.
Efter 4 timers forløb oparbejder man som i eksempel 26D.
Man sammenholder de ønskede chromatografifraktioner i
100 ml ethanol med 0,5 g Pd/C og ryster under 3 atm. hy-
20 drogen i 6 timer. Man frafiltrerer katalysatoren og fjer-
ner opløsningsmidlet til opnåelse af den i overskriften
anførte forbindelse.

Eksempel 30

25 4-[N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4-
aza-1-thiacyclononan-5(S)-carboxylsyre.

A. Ved fremgangsmåden ifølge eksempel 26, afsnit A og
B, omdanner man 4-aza-1-thiacyclononan-5-carboxylsyre-
ethylester til 4-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]-4-aza-
30 1-thiacyclononan-5(S)-carboxylsyre.

B. Man opløser 2,4 g af den ovennævnte syre i 20 ml 20% hydrogenbromidsyre i iseddike. Man omrører ved stuetemperatur i 1 time og fortynder langsomt med ether til opnåelse af 4-[(S)-alanyl]-4-aza-1-thiacyclononan-5(S)-5 carboxylsyre-hydrobromidsalt.

C. Man opløser det ovennævnte salt i 100 ml ethanol og tilsætter natriumcarbonat (0,30 g) og 2-oxo-4-phenyl-smørsyreethylester (1,1 g). Man tilsætter 10 ml 3 Ångstrøm molekyllarsigtepellets og omrører i 20 timer. Man 10 filtrerer og tilsætter natriumcyanoborhydrid (0,60 g). Man omrører i 4 timer, koncentrerer, tilsætter 10 ml N saltsyre og omrører i 1 time. Man hælder blandingen på 200 ml XAD-2 harpiks, vasker med 2,0 liter vand og eluerer med 2,0 liter methanol. Man koncentrerer methanolelu- 15 atet og hælder det på en kolonne med silicagel (0,5 kg). Man eluerer med chloroform:ethanol:7% ammoniumhydroxid 1:1:1 til opnåelse af 4-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenyl-propyl-(S)-alanyl]-4-aza-1-thiacyclononan-5(S)-carboxylsyre.

20 Eksempel 31

5-[N-(1(S)-Carboxy-5-aminopentyl)-(R,S)-alanyl]-5-aza-1-oxacyclooctan-4(S)-carboxylsyre.

A. Man opspalter 5-aza-1-oxacyclooctan-4-carboxylsyre som dets d-cambersulfonat. Man opløser i methanol og 25 behandler med thionylchlorid til opnåelse af methylesterhydrochloridet. Man behandler med pyrodruesyre, triethylamin og dicyclohexylcarbodiimid i methylenchlorid. Man isolerer 5-pyruvoyl-5-aza-1-oxacyclooctan-4(S)-carboxylsyremethylester ved chromatografi på silicagel.

30 B. Man omsætter 2,55 g af den ovennævnte forbindelse med 1-amino-1-methoxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylaminopentan (opnået ud fra 9,8 g af hydrochloridsaltet) i 50 ml methanol, omrører natten over og tilsætter 2,1 g NaCNBH₃. Man omrører natten over, koncentrer og chroma- 35 tograferer på XAD-2 harpiks til opnåelse af 5-[N-(1(S)-methoxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylaminopentyl)-(R,S)-

alanyl]-5-aza-1-oxacyclooctan-4(S)-carboxylsyre-methylester.

C. Man opløser det ovennævnte materiale i 100 ml methanol med 0,5 g 10% Pd/C og hydrogenerer 6 timer ved 5 3 atm. Man filtrerer, tilsætter 20 ml 1,0 N NaOH og omrører i 2 timer. Man tilsætter 20 ml 1,0 N HCl og fjerner opløsningsmidlet. Man chromatograferer på XAD-2 harpiks til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 32

10 1-[N-(1-Carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

A. Til en opløsning af hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2-carboxylsyreethylester i ethylacetat sættes N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanin-N-hydroxysuccinimidester. Man omrør-
15 rer reaktionsblandingen ved stuetemperatur i 20 timer og koncentrerer den i vakuum. Man holder remanensen på en kolonne med silicagel (3000 g, 60-200 mesh) og eluerer med chloroform:ethylacetat 10:1 til opnåelse af 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]-hexahydrofuro[3,4-b]pyr-
20 rol-2(R)-carboxylsyre-ethylester og 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre-ethylester.

B. Til en opløsning af 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]-hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre-
25 ethylester i methanol sættes 2,5 N natriumhydroxid, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 18 timer. Blandingen koncentrerer under nitrogen, remanensen fortyndes med isvand, og blandingen syres derefter med koncentreret saltsyre. Den vandige opløsning ekstraheres med ethyl-
30 acetat, og den organiske fase tørres over magnesiumsulfat. Den organiske fase koncentrerer og hældes på en kolonne med silicagel. Man eluerer med chloroform:iseddike 9:1 til opnåelse af 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]-hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

35 C. Man opløser 1-[N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanyl]-hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre i methanol.

Man tilsætter 10% palladium-på-kul og hydrogenerer blandingen ved atmosfæretryk. Man filtrerer blandingen og koncentrerer i vakuum til opnåelse af 1-[(S)-alanyl]hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

- 5 D. Man opløser 1-[(S)-alanyl]hexahydrofuro[3,4-b]-pyrrol-2(S)-carboxylsyre (fremstillet i afsnit C i det foreliggende eksempel) i absolut methanol. Man tilsætter 2-oxo-4-phenylsmørsyremethylester og 3 Ångstrøm molekylarsigtepellets, og man omrører den opnåede blanding
10 ved stuetemperatur i 18 timer. Man filtrerer reaktionsblanding og behandler filtratet med natriumcyanoborhydrid ved stuetemperatur i 2 timer. Man koncentrerer blandingen under nitrogen og fortynder olien med fortyndet saltsyre og omrører ved stuetemperatur i 1 time. Man
15 absorberer den vandige opløsning på XAD-2 (Rohm & Haas Co.) harpiks. Man eluerer harpiksen med vand og derefter med methanol. Man koncentrerer methanoloopløsningen og hælder remanensen på en kolonne med silicagel og eluerer med chloroform:isopropanol:7% ammoniumhydroxid 1:1:1
20 (organisk lag) til opnåelse af 1-[N-(1-methoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

Eksempel 33

1-[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.
25

Til en opløsning af 1-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eksempel 32) i methanol sættes 2,5 N natriumhydroxid. Efter 3 timers
30 forløb koncentrerer man reaktionsblanding og absorberer den på en XAD-2 harpiskolonne og eluerer med vand og derefter med methanol. Methanoleluatet koncentrerer til opnåelse af en remanens, som absorberes på en silicagelkolonne, og man eluerer med chloroform:methanol:14%
35 ammoniumhydroxid 1:1:1. De ønskede eluatfraktioner koncentrerer til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 34

n-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

Man omsætter 1-[(S)-alanyl]hexahydrofuro[3,4-b]-
 5 pyrrol-2(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i
 eksempel 32 og phenyl-2-oxosmørsyreethylester med natriumcyanoborhydrid som beskrevet i eksempel 32D (ethanol-opløsningsmiddel) til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

10 Eksempel 35

1-[N-(1-Carboethoxy-3-p-chlorphenylpropyl)-(S)-alanyl]hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

Man behandler 1-[(S)-alanyl]hexahydrofuro[3,4-b]-
 pyrrol-2(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i
 15 eksempel 32) og 4-(p-chlorphenyl)-2-oxosmørsyreethylester med natriumcyanoborhydrid som beskrevet i eksempel 32D (ethanol-opløsningsmiddel) til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 36

20 1-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]hexahydrothieno[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

Man anvender hexahydrothieno[3,4-b]pyrrol-2-carboxylsyreethylester i stedet for hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2-carboxylsyreethylester i eksempel 32A. Man fortsætter den i eksempel 32 til og med eksempel 32D beskrevne reaktionsrække til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse. Eksempel 32C modificeres, således at der anvendes HBr i eddikesyre til frigørelse af dipeptidet.

30 Eksempel 37

1-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahdropyrano[4,3-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

Man anvendes cis-octahdropyrano[4,3-b]pyrrol-2-carboxylsyreethylester i stedet for hexahydrofuro[4,3-b]-
 35 pyrrol-2-carboxylsyreethylester i eksempel 32A til og

med 32D til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 38

1-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrothiopyrano[4,3-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre.

Man anvender octahydrothiopyrano[4,3-b]pyrrol-2-carboxylsyreethylester i stedet for hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2-carboxylsyreethylester ved den i afsnittene A til og med D i eksempel 32 beskrevne procedure (modificeret som i eksempel 36) til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 39

1-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrofuro[3,4-b]pyridin-2(S)-carboxylsyre.

Man omsætter octahydrofuro[3,4-b]pyridin-2-carboxylsyreethylester med N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanin-N-hydroxysuccinimidester som beskrevet i eksempel 32A-D til isolering af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 40

7-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

Man behandler 2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyreethylester i ethylacetat med N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanin-N-hydroxysuccinimidester som beskrevet i eksempel 32A-D (modificeret som i eksempel 36) til isolering af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 41

7-[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

Man hydrolyserer 0,18 g 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eksempel 40 i 600 ml methanol med 10 ml 2,5 N natriumhydroxid, koncentrerer reaktionsblandingen og absorberer den på en

XAD-2 harpikskolonne og eluerer med vand og derefter med methanol. Man koncentrerer methanoleluatet til opnåelse af en remanens og absorberer denne remanens på en silicagelkolonne (100 g, 60-200 mesh). Man eluerer kolonnen med chloroform:methanol:14% ammoniumhydroxid 1:1:1 og koncentrerer de ønskede eluatfraktioner til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 42

7-[N-(1(S)-carbomethoxy-3-methylthio)-(R,S)-alanyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

A. Man kobler 2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyremethylester med pyrodruesyre under anvendelse af dicyclohecyldcarbodiimid og triethylamin i dioxan, hvorefter man, efter isolering og hydrolyse af esteren, opnår 7-pyruvoyl-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

B. Man kondenserer 7-pyruvoyl-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre og (S)-methionin-methylester med natriumcyanoborhydrid i methanol ved pH 7 i 3 dage ved stuetemperatur efterfulgt af chromatografi på en XAD-2 harpikskolonne, under anvendelse af methanol som elueringsmiddel, til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 43

7-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)glycyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.

Man kobler 2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyreethylester med N-benzyloxycarbonylglycin-N-hydrocysuccinimidester som beskrevet i eksempel 8C-F til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 44

7-[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)glycyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-ccarboxylsyre.

Som beskrevet i eksempel 33 hydrolyserer man 7-[N-(1-carboethoxy-2-phenylpropyl)glycyl]-2-thia-7-aza-

spiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre (fremstillet som beskrevet i eksempel 43) med natriumhydroxid til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 45

5 1-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2(S)-carboxylsyre.

Man anvender 7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-carboxylsyreethylester i stedet for hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2-carboxylsyreethylester i eksempel 32A til og med 32D
10 til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 46

2-[N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-thia-2-azaspiro[4,5]decan-3(S)-carboxylsyre.

Idet man går frem som beskrevet i eksempel 32A
15 til og med 32D (modificeret som i eksempel 36) anvender man 8-thia-2-azaspiro[4,5]decan-3-carboxylsyreethylester i stedet for hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2-carboxylsyreethylester til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 47

20 7-[N-(1-Carboethoxy-2-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre.

Man omsætter 2-oxa-7-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylsyreethylester og N-benzyloxycarbonyl-(S)-alanin-N-
25 hydroxysuccinimidester ved den i eksempel 32A-B beskrevne fremgangsmåde til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse.

Eksempel 48

30 N-(1(R)-Ethoxycarbonyl-2-benzylthioethyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolin-hydrochlorid.

Man blander 8,28 g S-benzyl-L-cystein-ethylesterhydrochlorid med NaHCO_3 -opløsning, indtil blandingen er basisk. Man ekstraherer med dichlormethan, tørrer med MgSO_4 og koncentrerer til tørhed ved stuetemperatur. Man

opløser remanensen i 80 ml tetrahydrofuran indeholdende 2,1 g pyruvoyl-L-prolin og 4 g 5 Ångstrøm molekyllarsigter. Man omrører i 2 dage og tilsætter derefter dråbevis i løbet af 4 timer en opløsning af natriumcyanoborhydrid i 20 ml ethanol. Man omrører i 18 timer, filtrerer og koncentrerer filtratet til tørhed. Man fordeler remanensen mellem vand og dichlormethan. Man absorberer den vandige fase på en sulfonsyre-ionbytterharpiks og eluerer med 4% pyridin i vand. Man koncentrerer til tørhed.

10 Man opløser remanensen i en blanding af 5 ml methanol og 1500 ml ether. Man syrner denne opløsning med 3,5 M HCl i ether og frafiltrerer det opnåede bundfald til opnåelse af 2,5 g af den i overskriften anførte forbindelse med et smeltepunkt på 90-100°C og $[\alpha]_D^{26} = -73,4^\circ$ (1%, H₂O).

15

Eksempel 49

N-(1(S)-Ethoxycarbonyl-2-benzyloxyethyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolin-hydrochlorid.

Idet man går frem som i eksempel 48, omsætter man

20 5 g O-benzyl-L-serin-ethylester-hydrochlorid med 1,26 g pyruvoyl-L-prolin til opnåelse af 1,6 g af den i overskriften anførte forbindelse med et smeltepunkt på 90-100°C og $[\alpha]_D^{26} = -71,3^\circ$ (1%, H₂O).

De følgende forbindelser er eksempler på de forbindelser med formlen I, der kan fremstilles efter de beskrevne fremgangsmåder:

- 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre,
- 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre,
- 30 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydroisoindol-1(S)-carboxylsyre,
- 2-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydroisoindol-1(S)-carboxylsyre,
- 35 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
- 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,

- 5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2,2-dimethyloctahydro-1,3-dioxolo[4,5-c]pyrrol-4(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-
- 5 7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-
- 7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-(1-carbomethoxy-3-methylthiopropyl)-(R,S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 10 7-[N-(1-carboxy-3-methylthiopropyl)-(R,S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-[1-carbomethoxy-2-(3-indolyl)ethyl]-(R,S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-[1-carboxy-2-(3-indolyl)ethyl]-(R,S)-alanyl]-1,4-
- 15 dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-[1-carbomethoxy-2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-(R,S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-[1-carboxy-2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-(R,S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 20 1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)glycyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)glycyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
- 25 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre,
- 7-N(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre,
- 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-azaspiro[4,4]nonan-2(S)-carboxylsyre,
- 30 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-azaspiro[4,4]nonan-3(S)-carboxylsyre,

- 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl-4(R,S)-
[2-(1,3-dithianyl)]-(S)-prolin,
N-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-cyc-
lohexyl-(S)-alanin,
5 N-{N-[1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]}-N-(2,2-
diethoxy)ethyl-(S)-alanin,
N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-[2-
(1,3-dithianyl)methyl]-(S)-alanin,
1-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]aza-
10 cyclooctan-2(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]azacyclooc-
tan-2(S)-carboxylsyre,
1-[N-(ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]azacyc-
lononan-2(S)-carboxylsyre,
15 1-[N- α -(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-lysyl]aza-
cyclodecan-2(S)-carboxylsyre,
4-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4-
aza-1-thiacyclononan-5(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1(S)-carboxy-5-aminopentyl)-(R,S)-alanyl]-5-aza-
20 1-oxacyclooctan-4(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-hexa-
hydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]hexahydrofu-
ro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
25 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-hexahy-
drofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-3-p-chlorophenylpropyl)-(S)-alanyl]-
hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-hexahy-
30 drothieno[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahy-
dropyrano[4,3-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahy-
drothiopyrano[4,3-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
35 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahy-
drofuro[3,4-b]pyridin-2(S)-carboxylsyre,
7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-
7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,

- 7-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1(S)-carbomethoxy-3-methylthio)-(R,S)-alanyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 5 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)glycyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)glycyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 10 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-oxa-1-azaspiro-[4,4]nonan-2(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-thia-2-azaspiro[4,5]decan-3(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre,
 15 N-(1(R)-ethoxycarbonyl-2-benzylthioethyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolin-hydrochlorid,
 N-(1(S)-ethoxycarbonyl-2-benzylthioethyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolin-hydrochlorid,
 1-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
 20 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
 25 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre,
 30 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)glycyl]-decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-p-chlorophenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydroquinolin-2(S)-carboxylsyre,

- 4-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrofuro[3,2-b]pyrrol-5(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydropyrano[3,2-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
 5 4-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrothieno[3,2-b]pyrrol-5(S)-carboxylsyre,
 5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrofuro[2,3-c]pyrrol-4(S)-carboxylsyre,
 5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrothieno[2,3-c]pyrrol-4(S)-carboxylsyre,
 10 4-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrofuro[3,2-b]pyridin-5(S)-carboxylsyre,
 5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydropyrano[3,2-b]pyridin-6(S)-carboxylsyre,
 15 4-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrothieno[3,2-b]pyridin-5(S)-carboxylsyre,
 5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydrothiopyrano[3,2-b]-pyridin-6(S)-carboxylsyre,
 6-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrofuro[2,3-c]pyridin-5(S)-carboxylsyre,
 20 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydropyrano[2,3-c]pyridin-6(S)-carboxylsyre,
 6-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrothieno[2,3-c]pyridin-5(S)-carboxylsyre,
 25 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydrothiopyrano[2,3-c]pyridin-6(S)-carboxylsyre,
 5-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2,2-dimethyloctahydro-1,3-dioxolo[4,5-c]pyrrol-4(S)-carboxylsyre,
 6-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-1,4-dioxino[2,3-c]pyrrol-5(S)-carboxylsyre,
 30 5-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-1,3-dithiolo[4,5-c]pyrrol-4(S)-carboxylsyre,
 6-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol-5(S)-carboxylsyre,
 35 5-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2,2-dimethyloctahydro-1,3-dioxolo[4,5-c]pyridin-6(S)-carboxylsyre,

- 6-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydro-
1,4-dioxino[4,5-c]pyridin-7(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
1,3-dithiolo[4,5-c]pyridin-6(S)-carboxylsyre,
5 6-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydro-
1,4-dithiino[2,3-c]pyridin-7(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
1,3-dioxolo[4,5-c]pyridin-4(S)-carboxylsyre,
6-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydro-
10 1,4-dioxino[2,3-c]pyridin-5(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
1,3-dithiolo[4,5-c]pyridin-4(S)-carboxylsyre,
6-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-decahydro-
1,4-dithiino[2,3-c]pyridin-5(S)-carboxylsyre,
15 7-[N-(1-carboethoxy-3-p-chlorophenylpropyl)-(S)-alanyl]-
1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
7-[N-(1-carboxy-3-p-chlorophenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-
dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
7-[N-(1-carboxy-2-phenoxyethyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-
20 7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
7-[N-(1-carbomethoxy-3-methylthiopropyl)-(R,S)-alanyl]-
1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
7-[N-(1-carboxy-3-methylthiopropyl)-(R,S)-alanyl]-1,4-
dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
25 7-{N-[1-carboethoxy-2-(3-indolyl)ethyl]-(R,S)-alanyl}-
1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
7-{N-[1-carboxy-2-(3-indolyl)ethyl]-(R,S)-alanyl}-1,4-
dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
7-{N-[1-carboethoxy-2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-(R,S)-
30 alanyl}-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsy-
re,
7-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)glycyl]-1,4-dithia-
7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-di-
35 oxa-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,

- 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-6,10-di-
oxa-2-azaspiro[4,5]decan-3(S)-carboxylsyre,
- 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-6,10-di-
thia-2-azaspiro[4,5]decan-3(S)-carboxylsyre,
- 5 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-di-
oxa-7-azaspiro[4,4]nonan-6(S)-carboxylsyre,
- 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-6,10-di-
dioxo-2-azaspiro[4,5]decan-1(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-di-
10 thia-7-azaspiro[4,4]nonan-6(S)-carboxylsyre,
- 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-6,10-di-
thia-2-azaspiro[4,5]decan-1(S)-carboxylsyre,
- 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-di-
oxa-7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre,
- 15 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-di-
thia-7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre,
- 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-di-
thia-8-azaspiro[5,5]undecan-9(S)-carboxylsyre,
- 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-di-
20 oxa-8-azaspiro[4,5]decan-7(S)-carboxylsyre,
- 9-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,5-di-
oxa-9-azaspiro[5,5]undecan-8(S)-carboxylsyre,
- 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-di-
thia-8-azaspiro[4,5]decan-7(S)-carboxylsyre,
- 25 9-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,5-di-
thia-9-azaspiro[5,5]undecan-8(S)-carboxylsyre,
- 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4,4-dimetho-
xy-(S)-prolin,
- 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-5,5-di-
30 methoxy-(S)-pipecolsyre,
- 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3,3-di-
methoxy-(S)-prolin,
- 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4,4-di-
methoxy-(S)-pipecolsyre,
- 35 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4,4-
di(ethylthio)-(S)-prolin,

- 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3,3-di(ethylthio)-(S)-prolin,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-5,5-di(ethylthio)-(S)-pipecolsyre,
 5 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4,4-di(ethylthio)-(S)-pipecolsyre,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-azaspiro[4,5]decan-2(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-azaspiro[4,5]decan-3(S)-carboxylsyre,
 10 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-azaspiro[4,5]decan-7(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-azaspiro[5,5]undecan-2(S)-carboxylsyre,
 15 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-azaspiro[5,5]undecan-3(S)-carboxylsyre,
 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7(S)-carboxylsyre,
 20 3-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-azaspiro[5,5]undecan-2(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-oxa-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 25 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-oxa-7-azaspiro[4,4]nonan-6(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-oxa-7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre,
 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-oxa-8-azaspiro[5,5]undecan-9(S)-carboxylsyre,
 30 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-7(S)-carboxylsyre,
 9-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1-oxa-9-azaspiro[5,5]undecan-8(S)-carboxylsyre,
 35 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-(1,3-dioxolan-2-yl)-(S)-prolin,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-(1,3-dioxan-2-yl)-(S)-prolin,

- 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-(1,3-dithiolan-2-yl)-(S)-prolin,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-dimethoxymethyl-(S)-prolin,
 5 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-di(ethylthio)methyl-(S)-prolin,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-(2-tetrahydrofuryl)-(S)-prolin,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-(2-tetrahydropyranyl)-(S)-prolin,
 10 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-(1,3-dioxolan-2-yl)-(S)-prolin,
 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-glycyl]-4(R,S)-(1,3-dioxalan-2-yl)-(S)-prolin,
 15 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-(1,3-dithiolan-2-yl)-(S)-prolin,
 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-glycyl]-4(R,S)-(1,3-dithiolan-2-yl)-(S)-prolin,
 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-dimethoxymethyl-(S)-prolin,
 20 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-di(ethylthio)methyl-(S)-prolin,
 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-(2-tetrahydrofuryl)-(S)-prolin,
 25 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4(R,S)-(2-tetrahydropyranyl)-(S)-prolin,
 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-glycyl]-4(R,S)-(2-tetrahydropyranyl)-(S)-prolin,
 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-(2,2-diethoxy)ethyl-(S)-alanin,
 30 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-(1,3-dioxolan-2-yl)methyl-(S)-alanin,
 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-(1,3-dioxan-2-yl)methyl-(S)-alanin,
 35 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-(1,3-dithiolan-2-yl)methyl-(S)-alanin,
 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-(1,3-dithian-2-yl)methyl-(S)-alanin,

- N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-(2-tetrahydrofuryl)methyl-(S)-alanin,
 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-(2-tetrahydropyranyl)methyl-(S)-alanin;
 5 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-(2-tetrahydrothienyl)methyl-(S)-alanin,
 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-cyclohexyl-(S)-alanin,
 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-N-cyclopentyl-(S)-alanin,
 10 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-(S)-alanin,
 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-(2-methyl-1,3-dithiolan-2-yl)-(S)-alanin,
 15 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-(2-methyl-1,3-dioxan-2-yl)-(S)-alanin,
 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-(S)-alanin,
 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-(2-methyl-2-tetrahydrofuryl)-(S)-alanin,
 20 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-(2-methyl-2-tetrahydropyranyl)-(S)-alanin,
 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-(2-methyl-2-tetrahydrothienyl)-(S)-alanin,
 25 N-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-(2-methyl-2-tetrahydrothiopyranyl)-(S)-alanin,
 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-azacyclononan-2(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-azacyclodecan-2(S)-carboxylsyre,
 30 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-azacyclodecan-2(S)-carboxylsyre,
 1-[N- α -(1-methoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-lysyl]-azacyclooctan-2(S)-carboxylsyre,
 35 1-[N- α -(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-lysyl]-azacyclononan-2(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1(S)-carboxy-5-aminopentyl)alanyl]-azacyclononan-2(S)-carboxylsyre,

- 4-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4-
aza-1-oxacyclooctan-5(S)-carboxylsyre,
4-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4-
aza-1-thiacyclooctan-3(S)-carboxylsyre,
5 5-[N-(1-carboxyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-5-aza-1-
oxacyclononan-6(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-5-
aza-1-oxacyclononan-4(S)-carboxylsyre,
4-[N-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4-aza-
10 1-thiacyclononan-3(S)-carboxylsyre,
4-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4-aza-1-oxa-
cyclodecan-5(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-5-
aza-1-oxacyclodecan-6(S)-carboxylsyre,
15 6-[N-(1-methoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-6-
aza-1-thiacyclodecan-5(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-5-
aza-1-oxacyclodecan-4(S)-carboxylsyre,
4-[N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-4-
20 aza-1-oxacyclodecan-3(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]hexa-
hydrofuro[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-2-phenylethyl)-(S)-alanyl]hexahydro-
furo-[3,4-b]-pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
25 1-[N-(1-carboxy-2-phenylethyl)-(S)-alanyl]hexahydrofuro-
[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]hexahy-
drofuro[3,4-c]pyrrol-4(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]hexahydro-
30 thieno[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]hexahy-
drothieno[3,4-c]pyrrol-4(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octa-
hydropyrano[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
35 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahy-
dropyrano[3,4-c]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,

- 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
pyrano[3,4-c]pyrrol-3(S)-carboxylsyre,
2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
pyrano[3,4-c]pyrrol-1(S)-carboxylsyre,
5 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
thiopyrano[4,3-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
thiopyrano[3,4-b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
3-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
10 thiopyrano[3,4-c]pyrrol-1(S)-carboxylsyre,
2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
thiopyrano[3,4-c]pyrrol-3(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
furo[3,4-b]pyridin-2(S)-carboxylsyre,
15 5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
furo[3,4-c]pyridin-6(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
furo[3,4-c]pyridin-4(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
20 thieno[3,4-b]pyridin-2(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
thieno[3,4-c]pyridin-6(S)-carboxylsyre,
5-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
thieno[3,4-c]pyridin-4(S)-carboxylsyre,
25 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
pyrano[3,4-b]pyridin-2(S)-carboxylsyre,
1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
pyrano[4,3-b]pyridin-2(S)-carboxylsyre,
7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
30 pyrano[3,4-c]pyridin-6(S)-carboxylsyre,
6-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
pyrano[4,3-c]pyridin-7(S)-carboxylsyre,
6-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
pyrano[4,3-c]pyridin-5(S)-carboxylsyre,
35 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydro-
pyrano[3,4-c]pyridin-8(S)-carboxylsyre,

- 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrothiopyrano[3,4-b]pyridin-2(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-octahydrothiopyrano[4,3-b]pyridin-2(S)-carboxylsyre,
 5 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrothiopyrano[3,4-c]pyridin-6(S)-carboxylsyre,
 6-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrothiopyrano[4,3-c]pyridin-7(S)-carboxylsyre,
 6-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrothiopyrano[4,3-c]pyridin-5(S)-carboxylsyre,
 10 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrothiopyrano[3,4-c]pyridin-8(S)-carboxylsyre,
 5-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrofuro[3,4-c]pyridin-6(S)-carboxylsyre,
 15 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrothieno[3,4-b]pyridin-2(S)-carboxylsyre,
 5-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydrothieno[3,4-c]pyridin-4(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydropyrano[3,4-b]pyridin-2(S)-carboxylsyre,
 20 7-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]octahydropyrano[3,4-c]pyridin-6(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 25 1-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-7-azaspiro[4,4]nonan-6(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 30 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-thia-1-azaspiro[4,4]nonan-2(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-

- 7-azaspiro[4,4]nonan-6(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-oxa-
 2-azaspiro[4,4]decan-3(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-oxa-
 5 2-azaspiro[4,5]decan-3(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-oxa-
 1-azaspiro[4,5]decan-2(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-oxa-
 1-azaspiro[4,5]decan-2(S)-carboxylsyre,
 10 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-oxa-
 2-azaspiro[4,5]decan-1(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-oxa-
 2-azaspiro[4,5]decan-1(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-thia-
 15 2-azaspiro[4,5]decan-3(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-thia-
 2-azaspiro[4,5]decan-3(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-thia-
 1-azaspiro[4,5]decan-2(S)-carboxylsyre,
 20 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-thia-
 1-azaspiro[4,5]decan-2(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-thia-
 2-azaspiro[4,5]decan-1(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-thia-
 25 2-azaspiro[4,5]decan-1(S)-carboxylsyre,
 6-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-
 6-azaspiro[4,5]decan-7(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carbomethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-
 7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre,
 30 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-
 8-azaspiro[4,5]decan-7(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-
 7-azaspiro[4,5]decan-6(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)glycyl]-2-thia-7-aza-
 35 spiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)glycyl]-2-thia-7-azaspi-
 ro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-oxa-2-aza-

- spiro[4,5]decan-3(S)-carboxylsyre,
 2-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-oxa-2-aza-
 spiro[4,5]decan-3(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-7-oxa-1-aza-
 5 spiro[4,5]decan-2(S)-carboxylsyre,
 6-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-
 6-azaspiro[4,5]decan-7(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-
 7-azaspiro[4,5]decan-8(S)-carboxylsyre,
 10 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-
 8-azaspiro[4,5]decan-7(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-thia-
 7-azaspiro[4,5]decan-6(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-8-oxa-
 15 1-azaspiro[5,5]undecan-2(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-9-oxa-1-
 azaspiro[5,5]undecan-2(S)-carboxylsyre,
 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-
 8-azaspiro[5,5]undecan-9(S)-carboxylsyre,
 20 2-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-9-oxa-2-
 azaspiro[5,5]undecan-3(S)-carboxylsyre,
 9-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-9-
 azaspiro[5,5]undecan-8(S)-carboxylsyre,
 9-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-oxa-9-
 25 azaspiro[5,5]undecan-8(S)-carboxylsyre,
 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-2-oxa-8-
 azaspiro[5,5]undecan-7(S)-carboxylsyre,
 8-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-3-oxa-8-
 azaspiro[5,5]undecan-7(S)-carboxylsyre,
 30 7-[N-(1-carbomethoxy-3-methylthio)-(R,S)-alanyl]-2-thia-
 7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 N-(1-carboxy-2-benzylloxyethyl)-(S)-alanyl-(S)-prolin,
 N-(1-carboxy-2-benzylthioethyl)-(S)-alanyl-(S)-prolin,

- 7-[N-(1-carboethoxy-2-benzyloxyethyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 7-[N-(1-carboethoxy-2-benzylthioethyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 5 1-[N-(1-carboethoxy-2-benzyloxyethyl)-(S)-alanyl]decahydrocycloheptal[b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
 1-[N-(1-carboethoxy-2-benzylthioethyl)-(S)-alanyl]decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2(S)-carboxylsyre,
 N-[1-carboethoxy-2-(4-chlorobenzyloxy)ethyl]-(S)-alanyl-
 10 (S)-prolin,
 N-[1-carboethoxy-2-(4-chlorobenzylthio)ethyl]-(S)-alanyl-(S)-prolin,
 7-[N-(1(S)-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 15 N-[1(S)-carboethoxy-2-benzyloxyethyl]-(S)-alanyl-(S)-prolin,
 N-[1(R)-carboethoxy-2-benzylthioethyl]-(S)-alanyl-(S)-prolin,
 Hvide krystaller, smp. 56-60°C, $[\alpha]_D^{26} = -25,5^\circ$
 20 N-[1-(R,S)-(3-phenyl-1-ethoxycarbonyl)propyl]-(S)-alanyl-4,4-ethylendithio-(S)-prolin.
 $[\alpha]_D^{26} = -39,0^\circ$
 7-[N-(3-phenyl-1-ethoxycarbonylpropyl)glycyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre.
 25 $[\alpha]_D^{26} = -2,4^\circ$ (EtOH)
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-perhydrocyclopenta[b]pyrrol-2()-carboxylsyre.
 $[\alpha]_D^{26} = -5,8^\circ$ (EtOH)
 1-[N-(1-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-perhydrocyclopenta[b]pyrrol-2-()-carboxylsyre.
 30 $[\alpha]_D^{26} = -71,3^\circ$ (1%, H₂O), smp. 90-100°C
 N-{N-[1-(S)-ethoxycarbonyl-2-benzyloxyethyl]-(R,S)-alanyl}-(S)-prolin-hydrochlorid-hemihydrat.
 $[\alpha]_D^{26} = -73,4^\circ$ (1%, H₂O)
 35 N-(1-(S)-ethoxycarbonyl-2-thiobenzyloxyethyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolin-hydrochlorid.

Farveløs olie

N-{N-[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl}-1-azacyclooctan-2(R,S)-carboxylsyrebenzylester,

Gråligghvidt skum, $[\alpha]_D^{26} = +16,4^\circ$ (EtOH)

- 5 1-{N-[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl}-1-azacyclooctan-2(R,S)-carboxylsyre-hydrat.

I de følgende eksempler beskrives der i detaljer præparater, som er belysende for de ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelsers tilsigtede
10 anvendelse som lægemidler.

Formulering 1

<u>Kapsel</u>		<u>Mængde (mg)</u>	
15	Aktiv bestanddel	250,0	125,0
	Lactose	173,0	86,5
	Majsstivelse	75,0	37,5
	Magnesiumstearat	<u>2,0</u>	<u>1,0</u>
		500,0	250,0

- 20 Man blander den aktive bestanddel, lactosen og majsstivelsen, indtil blandingen er ensartet, og derefter blander man magnesiumstearatet i det opnåede pulver. Blandingens indkapsles i todelte hårde gelatinekapsler af passende størrelse.

25

Formulering 2

<u>Tablet</u>		<u>Mængde (mg)</u>	
30	Aktiv bestanddel	250,0	125,0
	Lactose	161,0	80,5
	Majsstivelse	12,0	6,0
	Vand (pr. 1000 tabletter)	120 ml	60 ml
		(fordamper)	(fordamper)
35	Majsstivelse	75,0	37,5
	Magnesiumstearat	<u>2,0</u>	<u>1,0</u>
		500,0	250,0

Man blander den aktive bestanddel med lactosen, indtil blandingen er ensartet. Man blander den lille mængde majsstivelse med vandet og tilsætter den opnåede

majsstivelses pasta, og derefter blander man, indtil der dannes en ensartet våd masse. Man tilsætter den resterende mængde majsstivelse til den tilbageblevne våde masse og blander, indtil der er opnået et ensartet granulat. Man sigter granulatet gennem en passende formaleringsmaskine, idet man anvender en 3/4 inch rustfri stålsigte. Man tørre det formalede granulat i en passende tørreovn, indtil det ønskede fugtighedsindhold er opnået. Man formaler det tørrede granulat gennem en passende formaleringsmaskine under anvendelse af en 16 mesh rustfri stålsigte. Man iblander magnesiumstearatet og presser den opnåede blanding til tabletter af ønsket form, tykkelse, hårdhed og desintegration.

15 Formulering 3

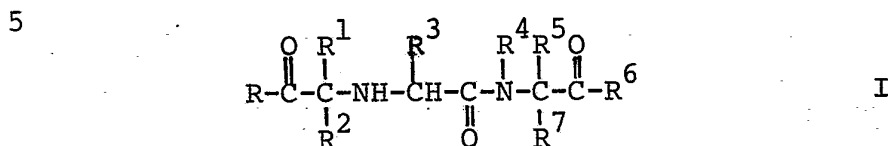
	<u>Injektionsopløsning</u>	<u>mg/ml</u>
	Aktiv bestanddel	5,00
	Methyl-p-hydroxybenzoat	0,80
	Propyl-p-hydroxybenzoat	0,10
20	Dinatriumedetat	0,10
	Citronsyre-monohydrat	0,08
	Dextrose	40,0
	Vand til injektion qs.ad	1,0 ml

25 Man opløser p-hydroxybenzoaterne i en del af vandet til injektion ved 60-70°C og afkøler opløsningen til 25-35°C. Man tilsætter og opløser alle øvrige hjælpestoffer og den aktive bestanddel. Man bringer opløsningen op på det endelige rumfang, filtrerer den gennem en steriliserende membran og fylder den i sterile beholdere.

30 Idet man går frem som for formulering 1, 2 og 3,
anvender man N-[1-(S)-carboethoxy-2-benzyloxyethyl]-
(S)-alanyl-(S)-prolin eller N-[1(R)-carboethoxy-2-benzyl-
thioethyl]-(S)-alanylprolin eller andre forbindelser
blandt de omhandlede til fremstilling af tilsvarende
35 præparater.

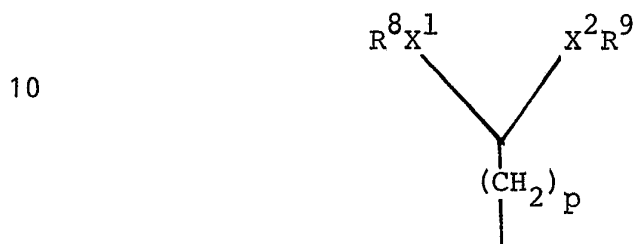
P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive eller racemiske dipeptidderivater med den almene formel



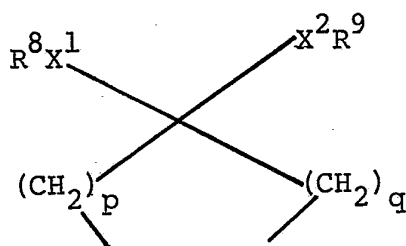
- 10 eller farmaceutisk acceptable salte heraf, i hvilken formel R og R⁶ er ens eller forskellige og betegner hydroxy, lavere alkoxy, lavere alkenyloxy, di-lavere-alkylamino-lavere-alkoxy, acylamino-lavere-alkoxy, acyloxy-lavere-alkoxy, aryloxy, aryl-lavere-alkoxy, amino, lavere alkylamino, di-lavere-alkylamino, hydroxyamino,
- 15 aryl-lavere-alkylamino, én gang substitueret aryloxy eller én gang substitueret aryl-lavere-alkoxy, hvori substituenten er methyl, halogen eller methoxy; R¹ betegner hydrogen, alkyl med 1-10 carbonatomer eller én gang substitueret lavere alkyl,
- 20 hvori substituenten er hydroxy, lavere alkoxy, aryloxy, substitueret aryloxy, heretoaryloxy, substitueret heteroaryloxy, amino, lavere alkylamino, di-lavere-alkylamino, acylamino, arylamino, substitueret arylamino, guanidino, imidazolyl, indolyl, lavere alkylthio, arylthio,
- 25 substitueret arylthio, carboxy, carbamoyl, lavere alkoxy-carbonyl, aryl, substitueret aryl, aralkyloxy, substitueret aralkyloxy, aralkylthio eller substitueret aralkylthio, hvor aryl- eller heteroaryldelen i nævnte substituerede aryloxy-, heteroaryloxy-, arylamino-, aryl-
- 30 thio-, aryl-, aralkyloxy- eller aralkylthiogrupeer er substitueret med en gruppe valgt blandt halogen, lavere alkyl, hydroxy, lavere alkoxy, amino, aminomethyl, carboxyl, cyano og sulfamoyl; R² og R⁷ er ens eller forskellige og betegner hydrogen eller lavere alkyl; R³ er hydrogen,
- 35 lavere alkyl, phenyl-lavere-alkyl, aminomethyl-

phenyl-lavere-alkyl, hydroxyphenyl-lavere-alkyl, hydroxy-lavere-alkyl, acylamino-lavere-alkyl, amino-lavere-alkyl, dimethylamino-lavere-alkyl, guanidino-lavere-alkyl, imidazolyl-lavere-alkyl, indolyl-lavere-alkyl eller lavere alkylthio-lavere-alkyl; R^4 og R^5 er ens eller forskellige og betegner hydrogen, lavere alkyl eller Z, eller R^4 og R^5 tilsammen danner en gruppe repræsenteret af Q, U, V, Y, D eller E, hvor Z er



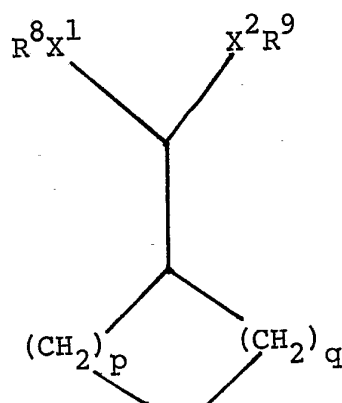
15 hvori X^1 og X^2 uafhængigt af hinanden er O, S eller CH_2 , R^8 og R^9 uafhængigt af hinanden er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl, cycloalkyl med 3-8 carbonatomer, hydroxy-lavere-alkyl eller $-(CH_2)_n Ar$, hvor n er 0, 1, 2 eller 3, og Ar er usubstitueret eller substitueret phenyl, furyl, thienyl eller pyridyl, hvori nævnte substituerede phenyl-, furyl-, thienyl- eller pyridylgrupper
 20 er substitueret med mindst én gruppe, som er uafhængigt valgt blandt C_1 - C_4 -alkyl, lavere alkoxy, lavere alkylthio, halogen, CF_3 og hydroxy, eller R^8 og R^9 tilsammen danner en bro W, hvor W er en enkeltbinding eller en
 25 methylenbro eller en substitueret methylenbro, når mindst ét af X^1 og X^2 er methylen, eller W er en alkylen- eller substitueret alkylenbro med 2 eller 3 carbonatomer, hvorhos nævnte substituerede methylenbro eller nævnte substituerede alkylenbro har 1 eller 2 ens eller forskellige substituent
 30 valgt blandt lavere alkyl-, aryl- og aryl-lavere-alkylgrupper, og p er 0, 1 eller 2; med det forbehold at hvis R^4 og R^5 tilsammen ikke danner en gruppe repræsenteret af Q, U, V, Y, D eller E, da gælder at mindst ét af R^4 og R^5 er Z, med det forbehold at hvis
 35 R^4 er Z, og p er 0, er X^1 og X^2 begge methylen, og med det forbehold at hvis X^1 og X^2 begge er methylen, danner R^8 og R^9 en alkylenbro W;

Q er



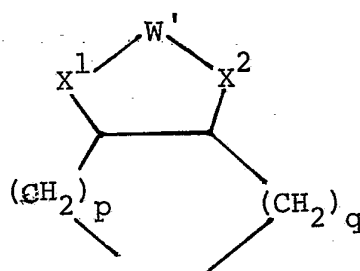
hvor R^8 , R^9 , p , X^1 og X^2 har de ovennævnte betydninger, og q er 0, 1 eller 2, med det forbehold at summen af p og q er 1, 2 eller 3, med det forbehold at hvis p er 0, er X^1 og X^2 methylen, og med det forbehold at hvis X^1 og X^2 er methylen, så danner R^8 og R^9 tilsammen en bro W , hvor W har den ovennævnte betydning;

V er

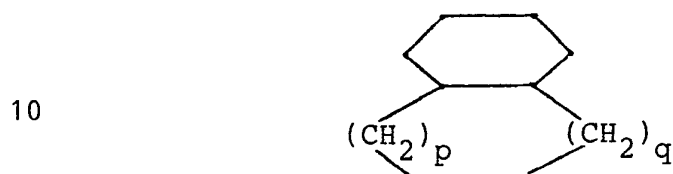


hvor R^8 , R^9 , p , q , X^1 og X^2 har de ovennævnte betydninger, med det forbehold at summen af p og q er 1, 2 eller 3, og med det forbehold at hvis X^1 og X^2 er CH_2 , så danner R^8 og R^9 tilsammen en bro W , hvor W har den ovennævnte betydning;

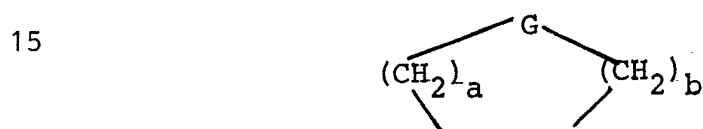
U er



hvor W' betyder en enkeltbinding eller en eventuelt én eller to gange substitueret alkylbro med 1-3 carbonatomer, hvor substituenterne er valgt blandt lavere alkyl-, aryl- og aryl-lavere-alkylgrupper, og x^1 , x^2 , p og q har de ovennævnte betydninger, med det forbehold at summen af p og q er 1 eller 2, og med det forbehold at hvis p er 0, er x^1 CH_2 , og idet U ikke kan være



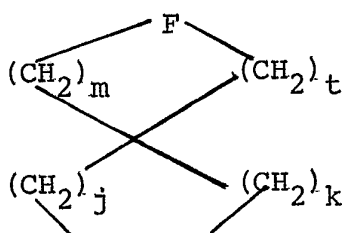
hvor p er 0 eller 1, og q er 1;
Y er



hvor G er oxygen, svovl eller CH_2 , a er 2, 3 eller 4, og b er 1, 2, 3, 4 eller 5, med det forbehold at summen af a og b er 5, 6 eller 7, eller

20 G er CH_2 , a er 0, 1, 2 eller 3, og b er 0, 1, 2 eller 3, med det forbehold at summen af a og b er 1, 2 eller 3, og at R^1 er lavere alkyl substitueret med aralkylthio eller aralkyloxy;

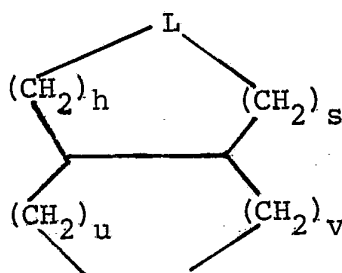
25 D er



30 hvor F er O eller S, j er 0, 1 eller 2, k er 0, 1 eller 2, med det forbehold at summen af j og k er 1, 2 eller 3, og m er 1, 2 eller 3, og t er 1, 2 eller 3, med det forbehold at summen af m og t er 2, 3 eller 4;

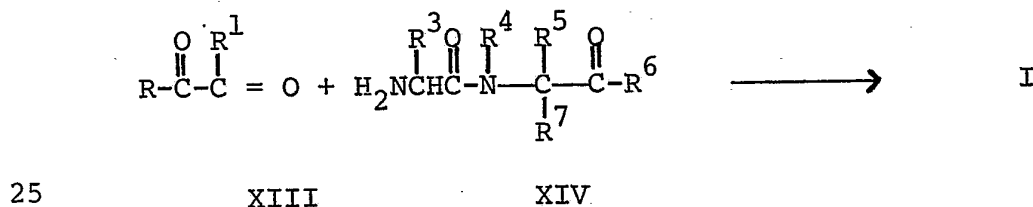
E er

5

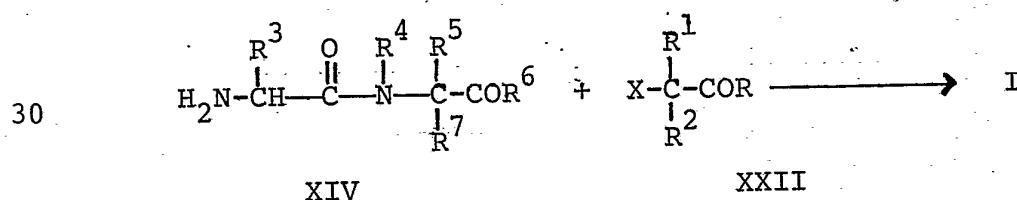


hvor L er 0 eller 5, u er 0, 1 eller 2, v er 0, 1 eller
 10 2, med det forbehold at summen af u og v er 1 eller 2,
 og h er 1 eller 2, og s er 1 eller 2, med det forbehold
 at summen af h og s er 2 eller 3, hvorhos acyl i oven-
 stående definitioner indbefatter $-OC-R^{12}$, hvori R^{12} er
 lavere alkyl, lavere alkenyl eller aryl, og heteroaryl
 15 indbefatter pyridyl, thienyl, furyl, indolyl, benzthien-
 nyl, imidazolyl og thiazolyl,
 k e n d e t e g n e t ved, at

a) til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvori
 R^2 er hydrogen, en ketoforbindelse XIII kondenseres med
 20 et dipeptid XIV under reduktion

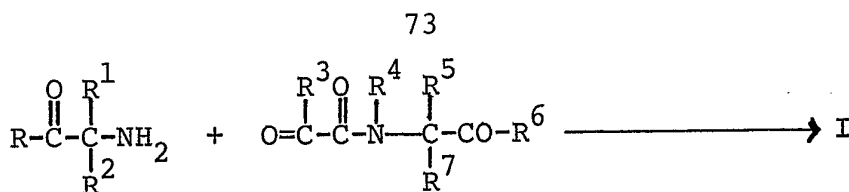


b) et dipeptid XIV alkyleres med en forbindelse XXII



hvor X er chlor, brom, iod, alkansulfonyloxy eller aren-
 sulfonyloxy,

35 c) en aminoforbindelse XVIII kondenseres med en ke-
 toforbindelse XIX under reduktion

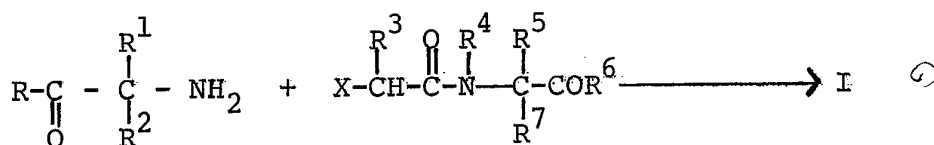


XVIII

XIX

5

d) en aminoforbindelse XVIII alkyleres med en forbindelse XXIII



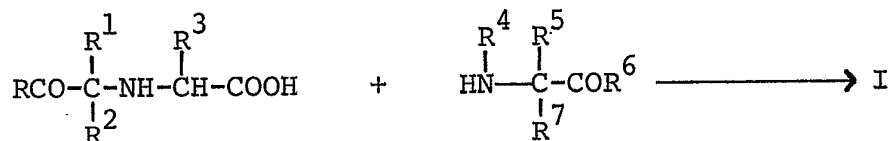
10

XVIII

XXIII

hvor X er chlor, brom, iod, alkansulfonyloxy eller arensulfonyloxy,

15 e) en aminosyre XXI kondenseres med en aminosyre XVII



20

XXI

XVII

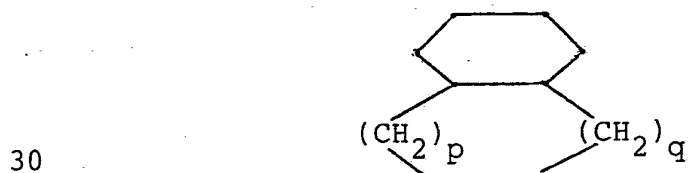
idet ved hver fremgangsmåde R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ har de tidligere angivne betydninger, med mindre andet er angivet, og idet eventuelle reaktive grupper, der ikke skal deltage i reaktionerne, kan beskyttes midlertidigt, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper, om nødvendigt, fjernes, og, om ønsket, den således opnåede forbindelse med formlen I omdannes til en anden forbindelse med formlen I, og /eller, om ønsket, til et salt eller en optisk aktiv stereoisomer heraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n -
 d e t e g n e t ved, at et af R⁴ og R⁵ er Z, hvori X¹ og X² er methylen, R⁸ og R⁹ tilsammen danner W, som fortrinsvis er en alkylenbro med 3 carbonatomer, og
 35 p er 0, 1 eller 2, fortrinsvis 0 eller 1.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at et af R^4 og R^5 er Z, hvori X^1 og X^2 er S, p er 1, og R^8 og R^9 tilsammen danner W, hvori W har den i krav 1 anførte betydning og
 5 fortrinsvis er en alkylbro med 3 carbonatomer, eller hvori X^1 og X^2 er O, R^8 og R^9 er lavere alkyl, og p har den i krav 1 anførte betydning.

4. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at R^4 og R^5 tilsammen
 10 danner gruppen Q, hvori X^1 og X^2 er methylen, R^8 og R^9 tilsammen danner broen W, idet W fortrinsvis er en ethylenbro, og hvori p og q hver er 1, eller hvori p er 0, og q er 2; eller hvori X^1 og X^2 er S, og R^8 og R^9 tilsammen danner en ethylenbro, og p og q fortrinsvis
 15 hver er 1, eller p er 1, og q er 2.

5. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at R^4 og R^5 tilsammen danner gruppen U, hvori X^1 og X^2 er methylen, og W er methylen, og p fortrinsvis er 0, og q fortrinsvis er 1
 20 eller 2; eller hvori X^1 og X^2 er methylen, og W er ethylen, og hvori fortrinsvis p er 0, og q er 1 eller 2, eller p er 1, og q er 0; eller hvori X^1 og X^2 er methylen, og W er trimethylen, og hvori fortrinsvis p er 0, og q er 1; eller hvori X^1 og X^2 er O, W er methylen,
 25 og p og q har de i krav 1 anførte betydninger, idet U ikke kan være



hvori p er 0 eller 1, og q er 1:

6. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at R^4 og R^5 tilsammen danner gruppen Y, hvori G er oxygen eller svovl, og sum-
 35 men af a og b er 5, eller hvori G er CH_2 , og summen af a og b er 5 eller 2.

7. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er substitueret lavere alkyl, hvori substituenten er usubstitueret eller lavere-alkyl-substitueret aryl, aralkyloxy eller aralkylthio, idet R^1 fortrinsvis er substitueret lavere alkyl, hvori substituenten er aralkyloxy eller aralkylthio, fortrinsvis benzyloxy eller benzylthio.

8. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-7, k e n d e t e g n e t ved, at R og R^6 er ens eller forskellige og er hydroxy, lavere alkoxy eller aryl-lavere alkoxy; R^2 og R^7 er hydrogen; og R^3 er hydrogen, lavere alkyl eller phenyl-lavere alkyl, idet, fortrinsvis, R er hydroxy, methoxy eller ethoxy, R^6 er hydroxy, ethoxy eller benzyloxy, R^2 og R^7 er hydrogen, og R^3 er hydrogen, methyl eller benzyl.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller
 7-[N-(1(S)-carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carboxylsyre,
 N-[1(S)-carboethoxy-2-benzyloxyethyl)-(S)-alanyl-(S)-prolin eller
 N-[1(R)-carboethoxy-2-benzylthioethyl)-(S)-alanyl-(S)-prolin.