



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

# PATENTSCHRIFT 147 236

## Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

			Int. Cl. <sup>3</sup>		
(11)	147 236	(44)	25.03.81	3(51)	C 07 D 207/16 C 07 D 401/12 C 07 D 403/12
(21)	AP C 07 D / 215 364	(22)	05.09.79		
(31)	939 564 44 733	(32)	05.09.78 01.06.79	(33)	US

- 
- (71) siehe (73)
- (72) McEvoy, Francis J.; Albright, Jay D., US
- (73) AMERICAN CYANAMID COMPANY, Wayne, US
- (74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

---

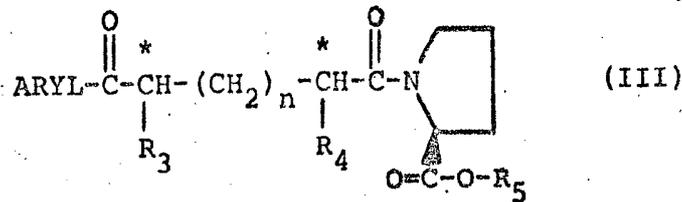
(54) Verfahren zur Herstellung substituierter  
Benzoyl-(thio-subst.)-propionyl-L-proline

---

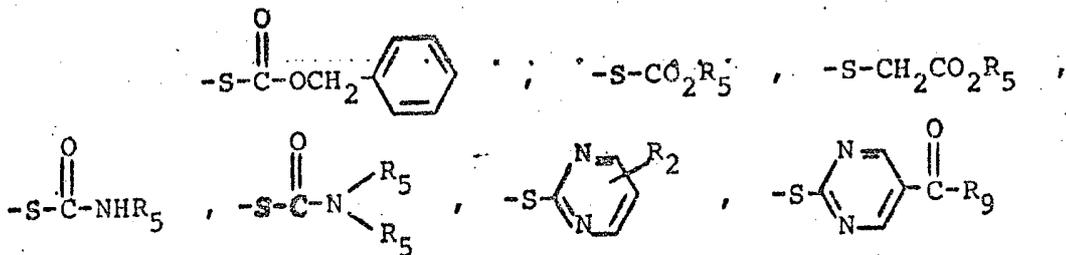
(57) Es werden neue substituierte  $\omega$ -Aroyl-(propionyl oder butyryl)-L-proline, deren Ester und kationische Salze geschaffen, die als blutdrucksenkende Mittel bei Säugetieren brauchbar sind.



21 5364 - 2 -

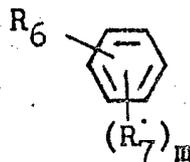


wobei n für 0 oder 1 steht; R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder ein Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet; R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, Phenyl oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet; R<sub>3</sub> Mercapto, Formylthio, Benzoylthio, Alkanoylthio mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Einheiten der folgenden Formeln bedeutet:



und  $-\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$  wobei R<sub>9</sub> Phenyl oder substituiertes Phenyl oder Thenoyl

bedeutet; R<sub>4</sub> für Wasserstoff, Phenyl oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht; R<sub>5</sub> für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht; und wobei ARYL aus der Gruppe der folgenden Verbindungen ausgewählt ist: 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 4-Chlor-1-naphthyl, 4-Methoxy-1-naphthyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthyl, 4-Biphenyl, 5-Acenaphthyl, 5-Indanyl, 4-Indanyl und Einheiten der Formel



wobei R<sub>6</sub> aus der Gruppe gewählt wird, die aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano,

Acetamido, Amino, Phenoxy, Halogenphenoxy, Phenylthio, Halogenphenylthio, p-Cyclohexylphenoxy, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkanoylamino mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen besteht;  $R_7$  ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Chlor, Fluor, Brom, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen besteht; und m steht für 0, 1 oder 2.

Geeignete Alkyl- oder Alkoxygruppen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isobutyl, Methoxy, Äthoxy, Isopropoxy, sek.-Butoxy usw., während Halogen z.B. Beispiel Fluor, Chlor und Brom bedeutet und für Alkanoylthio beispielsweise Acetylthio, Propionylthio, Butyrylthio und Isobutyrylthio steht. Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung besitzen asymmetrische Kohlenstoffatome (welche durch Sternchen gekennzeichnet sind) und existieren daher in diastereoisomeren Formen.

Die neuen substituierten  $\omega$ -Aroyl(Propionyl oder Butyryl)-L-proline und deren Ester sind im allgemeinen als weiße bis gelbe, kristalline Materialien mit charakteristischen Schmelzpunkten und Absorptionsspektren erhältlich oder werden als weiße oder gelbe, glasartige Massen mit charakteristischen Absorptionsspektren erhalten. Sie sind im allgemeinen löslich in vielen organischen Lösungsmitteln, wie niederen Alkanolen, Tetrahydrofuran, Dioxan, Chloroform u.ä..

Die vorliegende Erfindung schließt ebenfalls die kationischen Salze der Verbindungen der obigen allgemei-

nen Formeln ein, wobei  $R_5$  Wasserstoff bedeutet. Die brauchbaren, pharmazeutisch akzeptablen Salze der Verbindungen, bei denen  $R_5$  Wasserstoff bedeutet, sind diejenigen mit pharmakologisch akzeptablen Metallkationen, Ammonium, Aminkationen oder quaternären Ammoniumkationen. Bevorzugte Metallkationen sind diejenigen, die sich von Alkalimetallen, wie Lithium, Natrium und Kalium, und von Erdalkalimetallen, wie Magnesium und Calcium, ableiten, wenn auch kationische Formen anderer Metalle, wie Aluminium, Kupfer, Eisen und insbesondere Zink, innerhalb des Erfindungsbereichs liegen. Pharmakologisch akzeptable Aminkationen sind diejenigen, die sich von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie Mono-, Di- oder Trimethylamin, Äthylamin, Dibutylamin, Triisopropylamin, N-Methylhexylamin, Decylamin, Allylamin, Cyclopentylamin, Dicyclohexylamin, Mono- oder Dibenzylamin,  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Phenyläthylamin, Äthylendiamin, und arylaliphatischen Aminen bis zu und einschließlich 18 Kohlenstoffatomen wie auch heterocyclischen Aminen, wie Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperazin und deren niederen Alkylderivaten, wie 1-Methylpiperidin, 4-Äthylmorpholin, 1-Isopropylpyrrolidin, 1,4-Dimethylpiperazin und dergl., wie auch von Aminen, die wasserlöslich machende oder hydrophile Gruppen enthalten, z.B. Mono-, Di- oder Triäthanolamin, N-Butyläthanolamin, 2-Amino-1-butanol, 2-Amino-2-äthyl-1,3-propandiol, Tris-(Hydroxymethyl)-aminomethan, N-Phenyläthanolamin, Galactamin, N-Methylglucosamin, Ephedrin, Phenylephrin, Epinephrin, Procain u.ä., ableiten. Beispiele für geeignete, pharmakologisch akzeptable quaternäre Ammoniumkationen sind Tetramethylammonium, Tetraäthylammonium, Benzyltrimethylammonium, Phenyltriäthylammonium u.ä..

Charakteristik der bekannten technischen Lösung

Angiotensin II ist ein starkes gefäßverengendes Mittel, das bei der Ätiologie von renovaskularer Hypertension als Hauptverursacher vermutet worden ist. Angiotensin II wird aus Angiotensin I durch Wirkung des Angiotensin umwandelnden Enzyms gebildet. Angiotensin I ist ein biologisch inertes Decapeptid, das durch das Enzym Renin aus dem Blutprotein Angiotensinogen abgespalten wird [Oparil et al. New England J.of Med., 291, 389-457 (1974)]. Angiotensinogen und Renin sind ebenfalls biologisch inert. Angiotensinogen umwandelndes Enzym ist auch verantwortlich für die Inaktivierung von Bradykinin, einem gefäßerweiternden Mittel, das mit der Regulation der Nierenfunktion in Verbindung gebracht wird [Erdos, Circulation Research 36, 247 (1975)]. Mittel, die das Angiotensin umwandelnde Enzym inhibieren, können daher dem Pressoreffekt von Angiotensin I entgegenwirken, da dieser nur bei seiner Umwandlung in Angiotensin II zum Tragen kommt. Diese Mittel können therapeutisch bei der Behandlung von Formen renovaskularer und maligner Hypertension angewendet werden wie auch bei anderen Formen von angiotensinabhängiger Hypertension [Gavras et al., New England J.of Med. 291, 817 (1974)].

Ziel der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Verbindungen mit einer verbesserten Wirksamkeit bei der Inhibierung der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II zu schaffen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Diese erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man neue Verbindungen schafft, die das Angiotensin um-

wandelnde Enzym inhibieren und auf diese Weise die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II inhibieren. Die neuen Verbindungen sind daher nützlich bei der Reduzierung von Hypertension, insbesondere bei angiotensin-abhängiger Hypertension bei verschiedenen Säugetierarten. Die Aktivität der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen als hypotensive Mittel wurde in zwei Systemen festgestellt, bei denen ihre Fähigkeit, als Inhibitor des Angiotensin umwandelnden Enzyms zu wirken, gemessen wurde; nämlich einem spektrophotometrischen Assay der Verbindungen *in vitro* und durch Messung des blutdrucksenkenden Effekts der Verbindungen bei Ratten mit durch renale Coarctatio Aortae bewirkter Hypertension.

#### Spektrophotometrisches Assay für Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms

Die *in vitro*-Aktivität der Inhibition des Angiotensin umwandelnden Enzyms (ACE) wurde mit dem Verfahren von D.W. Cushman und H.S.Cheung, *Biochem. Pharmacol.* 20, 1637 bis 1648 (1971), unter Verwendung von Benzoyl-Glycyl-Histidyl-Leucin als Substrat gemessen. Die Reaktionsmischung bestand aus 50 ml Kaliumphosphat (500 mMol, pH 10,2), 30 ml Natriumchlorid (2500 mMol), 25 ml des Substrats (50 mMol), 30 bis 50 ml des rohen Extrakts von ACE, 10 ml der Testverbindung (2,5 mMol) oder eines Trägerstoffs und einer ausreichenden Menge an destilliertem Wasser, um ein Gesamtvolumen von 250 ml zu erhalten. Diese Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei 37°C inkubiert und danach die Reaktion durch Zufügen von 250 ml einer 1N Chlorwasserstoffsäure beendet. Die Hippursäure wird dann mit 1,5 ml Äthylacetat durch heftiges Vermischen innerhalb von 15 Sekunden extrahiert. Nach dem Zentrifugieren wird 1 ml der Äthylacetatschicht in ein neues Reagenzglas pipettiert und bis zur Trockene eingedampft. Die

extrahierte Hippursäure wird dann in 1 ml Wasser aufgelöst und die Menge dieser Säure durch ihre Absorption bei 228 nm gemessen.

Das ACE wurde aus Kaninchenlunge-Acetanpulver (Pel-Freez, Biol.Inc.) extrahiert, indem man 5 g des Pulvers mit 50 ml Phosphatpuffer (50 mMol, pH 8,3) vermischt und dann bei 40 000 g während 30 Minuten zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird bei 5°C aufbewahrt und als Enzymquelle verwendet. Die Aktivität des ACE-Inhibitors wird als % Inhibition der ACE-Aktivität, bezogen auf den Kontrollwert des jeweiligen Assays, bestimmt. Es wird eine volle Inhibitionskurve (dosisabhängig) aufgenommen, um den IC<sub>50</sub>-Wert zu bestimmen, welcher als die molare Konzentration einer Verbindung definiert werden kann, durch die die ACE-Aktivität um 50% inhibiert wird. Repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre korrespondierenden IC<sub>50</sub>-Werte, wie sie gemäß den oben angegebenen Verfahren bestimmt wurden, werden in der folgenden Tabelle I aufgeführt.

21 5364

- 8 -

Tabelle I ACE-Inhibitoren

Verbindung	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-7</sup> M)
1-(2-Acetylthio-3-benzoylpropionyl)-L-prolin	42,3
1-(3-Acetylthio-3-benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin	1,47
1-(3-Acetylthio-3-benzoylpropionyl)-L-prolin	4,55
1-(3-Benzoylthio-3-benzoylpropionyl)-L-prolin	5,13
1-[3-Acetylthio-3-(4-fluor-benzoyl)propionyl]-L-prolin	4,73
1-[3-Benzoylthio-3-(4-fluor-benzoyl)propionyl]-L-prolin	3,53
1-[3-(4-Brom-benzoyl)-3-thiopropionyl]-L-prolin	3,52
1-[3-Acetylthio-3-(4-brom-benzoyl)propionyl]-L-prolin	1,31
1-[3-(4-Brom-benzoyl)-3-benzoylthiopropionyl]-L-prolin	1,15
1-[3-Acetylthio-3-(4-tert-butylbenzoyl)propionyl]-L-prolin	1,83
1-[3-Acetylthio-3-(3-trifluor-methylbenzoyl)propionyl]-L-prolin	10,7
1-[3-Acetylthio-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)propionyl]-L-prolin	6,0
1-[3-Acetylthio-3-(3-fluor-benzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin	0,617
1-[3-Acetylthio-3-(4-biphenylcarbonyl)propionyl]-L-prolin	0,86
1-(3-Acetylthio-3-[4-(4-chlor-phenoxy)benzoyl]propionyl)-L-prolin	3,58
1-[3-Acetylthio-3-(4-chlor-benzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin	3,35
1-[3-Acetylthio-3-(3-fluor-benzoyl)propionyl]-L-prolin	0,316
1-[3-Acetylthio-3-(4-chlor-benzoyl)propionyl]-L-prolin	0,826
1-[3-Benzoylthio-3-(3-fluor-benzoyl)propionyl]-L-prolin	17,6

215364

- 9 -

Tabelle I (Fortsetzung)

Verbindung	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-7</sup> M)
[S-(R*,S*)]-1-[3-(Acetylthio)-3-(3-fluor-benzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin	0,37
[S-(R*,R*)]-1-[3-(Acetylthio)-3-(3-fluor-benzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin	2,33
[R-(R*,R*)]-1-[3-(Acetylthio)-3-(3-fluor-benzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin	160
[R-(R*,S*)]-1-[3-(Acetylthio)-3-(3-fluor-benzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin	2800
1-[3-Acetylthio-3-(2-naphthoyl)-propionyl]-L-prolin	1,3
1-[3-Benzoyl-2-(carboxymethylthio)propionyl]-L-prolin	316
1-[3-(5-Benzoyl-2-pyrimidinylthio)-3-p-chlor-benzoylpropionyl]-L-prolin	27,8
1-[3-(Acetylthio)-3-(5-indanylcarbonyl)propionyl]-L-prolin	2,18
[S-(R*,S*)]-1-[3-(Acetylthio)-3-(4-brom-benzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin	0,985
[S-(R*,R*)]-1-[3-(Acetylthio)-3-(4-brom-benzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin	1,33
1-[3-(4-Chlor-benzoyl)-3-[5-(2-thenoyl)-2-pyrimidinylthio)propionyl]-L-prolin	51,3
[S-(R*,S*)]-1-[3-(Acetylthio)-3-benzoyl-2-methylpropionyl]-L-prolin	0,515
[S-(R*,R*)]-1-[3-(Acetylthio)-3-benzoyl-2-methylpropionyl]-L-prolin	0,78

Messung des arteriellen Blutdrucks bei hypertensiven  
Ratten mit renaler Coarctatio Aortae

Männliche, normotensive Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 300 bis 325 g (Charles River Breeding Lab. Inc., Wilmington, Mass.) werden 1 bis 7 Tage vor ihrer Verwendung bei Purina Laboratoriumsfutter und Leitungswasser ad libitum gehalten. Durch vollständige Ligatur der Aorta zwischen dem Ursprung der renalen Arterien wird Hypertension induziert, und zwar nach der Methode von J.M. Rojo-Ortega und J. Genest, A Method for Production of Experimental Hypertension in Rats, Can.J.Physiol.Pharmacol. 46, 883-885 (1968), mit Abwandlungen der Operationsverfahren. Die Ratten werden mit Methohexitol-natrium in einer Dosis von 66 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal anästhesiert und auf ihre rechte Seite gelegt. Genau unterhalb des Brustkorbs wird an ihrer linken Seite ein Einschnitt gemacht. Mit einem Baumwolltupfer wird das Fett vorsichtig zurückgeschoben, um die linke Niere freizulegen. Die Niere wird sanft zwischen Daumen und Zeigefinger außerhalb der Körperhöhle gehalten. Die Aorta wird zwischen dem Ursprung der renalen Arterien mit einer Nr. -000 Seide vollständig abgebunden. Es wird sorgfältig darauf geachtet, daß der Verschuß der rechten renalen Arterie vermieden wird. Die Wunde wird dann in zwei Schichten geschlossen unter Verwendung eines 4-0 Polyglykolsäurefadens bei den Muskeln und Wundklammern bei der Haut. Die Wunde wird dann mit Nr. 3 Thimerosalaerosol eingesprüht. Nach dieser Operation werden die Ratten in ihre Käfige zurückgebracht und mit Purina Laboratoriumsfutter und Wasser ad libitum versorgt. 6 Tage nach der Operation werden die Ratten bei Bewußtsein mit elastischem Band auf Rattenbrettern gefesselt. Durch subkutane Infiltration von 2% Lidocain wird die Nackengegend örtlich betäubt. Nach-

dem in die Luftröhre eine Kanüle eingeführt worden ist und die Ratte spontan atmet, wird die Arteria carotis freigelegt, und ein Nylonkatheter (Innendurchmesser 0,015 inch, Außendurchmesser 0,030 inch) eingeführt, der mit einem Statham P23Gb-Druckwandler - Gold Brush Recorder (Modell 2400) zur Aufzeichnung des Blutdrucks verbunden war. Die Testverbindungen werden in einer geringen Menge Äthanol aufgelöst und dann mit Salzlösung auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Sowohl die Lösung der Testverbindung als auch die Trägerlösung allein wurden oral verabreicht und bei jedem Experiment als Parallelversuch durchgeführt. Repräsentative Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung wurden durch dieses Testverfahren als aktiv beurteilt.

Auf diese Art und Weise haben sich die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen als in hohem Maße brauchbar zur Verringerung von erhöhtem Blutdruck bei Säugetieren erwiesen, falls sie in Mengen, die von 1 mg bis etwa 1000 mg pro kg Körpergewicht pro Tag reichen, verabreicht werden. Ein bevorzugter Dosisbereich für optimale Ergebnisse wäre von etwa 10 mg bis etwa 300 mg/kg Körpergewicht/Tag. Der Dosisbereich kann darauf abgestellt werden, daß ein optimales therapeutisches Ansprechen erreicht wird. Es ist z. B. möglich, mehrere Teildosen täglich zu geben oder die Dosis proportional dem Fortgang der therapeutischen Situation zu reduzieren. Die aktiven Verbindungen werden vorzugsweise oral verabreicht, sie können jedoch auch auf irgendeine andere herkömmliche Art gegeben werden, wie auf intravenösem, intramuskulärem oder subkutanem Weg.

Erfindungsgemäße Mittel mit der angestrebten Klarheit, Stabilität und Adaptibilität zur parenteralen Verwendung werden durch Auflösung oder Suspension des aktiven

Bestandteils in einem Träger erhalten, der aus mehrwertigem aliphatischem Alkohol oder Mischungen desselben besteht. Besonders befriedigende Ergebnisse werden mit Glycerin, Propylenglykol und Polyäthylenglykolen erzielt. Die Polyäthylenglykole bestehen aus einer Mischung von nichtflüchtigen, normalerweise flüssigen Polyäthylenglykolen, die sich sowohl in Wasser wie auch in organischen Lösungsmitteln lösen und die ein Molekulargewicht von 200 bis 1500 aufweisen. Obwohl die Menge der aktiven Verbindung, die in dem obengenannten Träger aufgelöst oder suspendiert wird, variieren kann, wird die Menge der aktiven Substanz in dem Mittel so gewählt, daß eine Dosis im Bereich von etwa 10 bis 500 mg der Verbindung erhalten wird. Wenn auch unterschiedliche Mischungen der oben erwähnten, nichtflüchtigen Polyäthylenglykole eingesetzt werden können, wird doch vorzugsweise eine Mischung mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 200 bis etwa 400 verwendet.

Zusätzlich zu der aktiven Verbindung können die parenteralen Lösungen oder Suspensionen auch verschiedene Konservierungsstoffe enthalten, welche für die Verhinderung von bakteriellen und pilzlichen Verunreinigungen verwendet werden. Konservierungsstoffe, die für diese Zwecke verwendet werden, sind z.B. Myristyl- $\gamma$ -picoliniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Phenäthylalkohol, p-Chlorphenyl- $\alpha$ -glycerinäther, Methyl- und Propylparabene und Thimerosal. Aus einem praktischen Grund ist es ebenfalls von Vorteil, Antioxidantien zuzusetzen, wie z.B. Natriumbisulfit, Natriummetabisulfit und Natriumformaldehydsulfoxylat. Im allgemeinen werden etwa 0,05 bis etwa 0,2% Konzentrationen des Antioxydans eingesetzt.

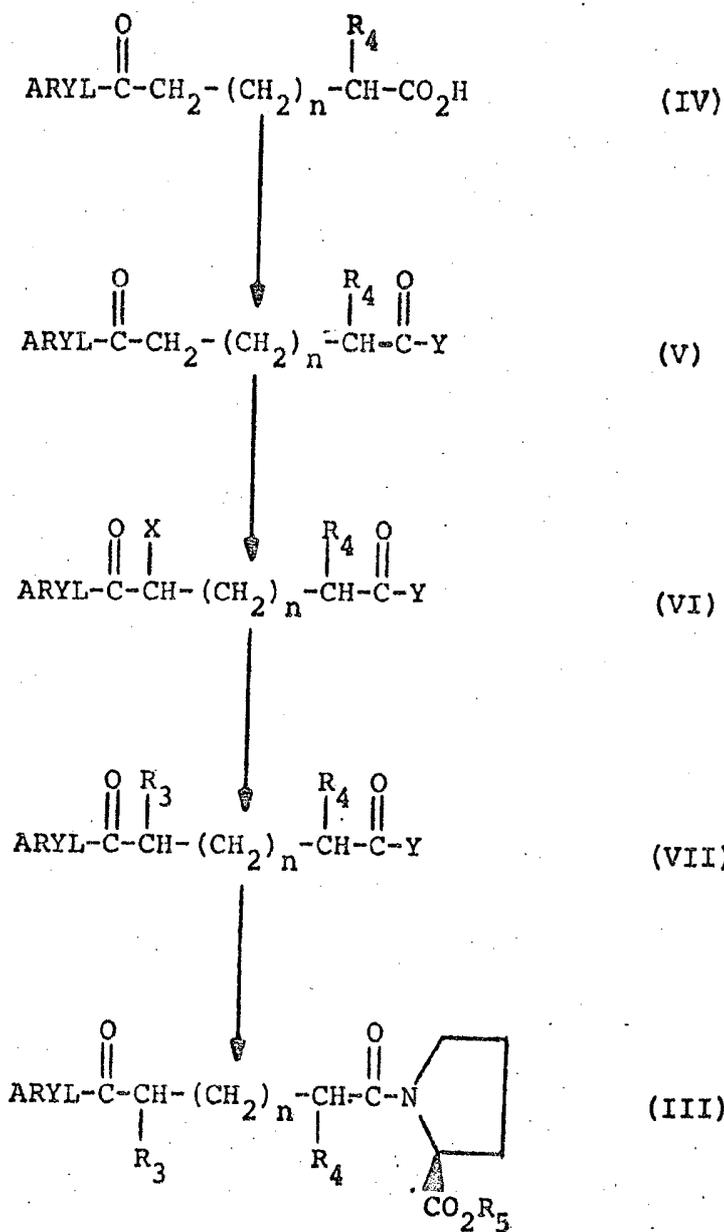
Die aktiven erfindungsgemäßen Verbindungen können oral verabreicht werden, z.B. mit einem inerten Zusatzstoff

oder mit einem assimilierbaren, eßbaren Träger, sie können in harte oder weiche Gelatine kapseln eingeschlossen sein, sie können in Tabletten gepreßt sein oder sie können auch direkt der Nahrung einverleibt werden. Für die orale therapeutische Anwendung können die aktiven Verbindungen Verdünnungsmitteln einverleibt werden und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Suspensionen, Sirup, Waffeln u.ä. verwendet werden. Derartige Mittel und Präparate sollten wenigstens 0,1% an aktiver Verbindung enthalten. Der Prozentsatz der Verbindungen und Präparate kann natürlich variiert werden und kann vorteilhaft zwischen 2 und etwa 60%, bezogen auf das Gewicht der Einheit, liegen. Die Menge der aktiven Verbindung in solchen therapeutisch brauchbaren Mitteln soll so sein, daß eine geeignete Dosis erhalten wird.

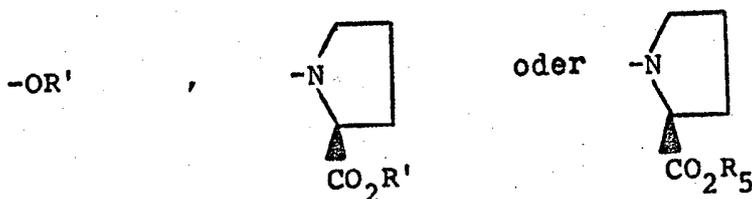
Die Tabletten, Pastillen, Pillen, Kapseln u.ä. können auch folgende Stoffe enthalten: Bindemittel, wie Tragantgummi, Akazin, Maisstärke oder Gelatine; Füllmittel, wie Dicalciumphosphat; Sprengmittel, wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure u.ä.; Gleitmittel, wie Magnesiumstearat; Süßstoffe, wie Saccharose oder Lactose, oder einen Geschmacksstoff, wie Pfefferminz, Wintergrünöl oder Kirschgeschmack. Falls die Dosis einheit in Form einer Kapsel gegeben wird, kann diese zusätzlich zu den obigen Materialien ein flüssiges Trägermaterial, wie Fettöl, enthalten. Verschiedene andere Materialien können als Überzugsmaterial vorliegen oder um in anderer Weise die physikalische Form der Dosis einheit zu modifizieren. So können z.B. Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Schellack, Zucker oder beiden überzogen sein. Ein Sirup oder eine Suspension kann neben der aktiven Verbindung Saccharose als Süßstoff, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, Farbstoffe und einen Geschmacksstoff, wie Kirsch- oder Orange geschmack, enthalten. Natürlich sollte jedes Mate-

rial, das für irgendeine der genannten Dosiseinheiten verwendet wird, pharmazeutisch rein und in den verwendeten Mengen im wesentlichen nicht toxisch sein.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (III) können gemäß dem folgenden Reaktionsschema dargestellt werden:



wobei  $n$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und ARYL die zuvor angegebene Bedeutung haben; X für Chlor, Brom, Jod, -S-R oder  $-SO_2R$  steht, wobei R für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, p-Tolyl, Benzyl, p-Methoxybenzyl u.ä. steht; und Y für den Carbonyl aktivierenden Rest eines Peptidkopplungsreagens oder eine Gruppe der folgenden Formeln steht:



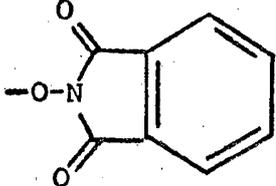
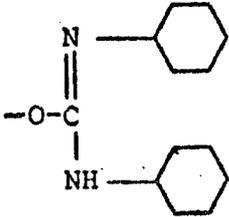
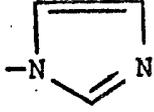
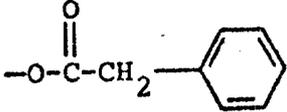
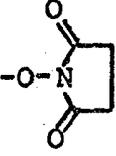
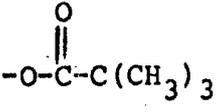
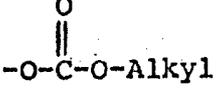
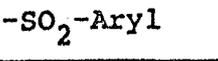
wobei  $R'$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, p-Tolyl, p-Methoxybenzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, Trimethylsilyl, 2-Trimethylsilyläthyl u.ä. oder eine geeignete Carbonylschutzgruppe bedeutet; und wobei  $R_5$  die oben angegebene Bedeutung hat.

Gemäß dem angegebenen Reaktionsschema wird die Carboxylgruppe einer geeignet substituierten  $\omega$ -Aroylalkansäure (IV) in ein an der Carbonylgruppe aktiviertes Derivat (V) umgewandelt oder es werden gemäß dem Reaktionsschema die Derivate (VI) ( $Y=OH$ ) und (VII) ( $Y=OH$ ) in an der Carbonylgruppe aktivierte Derivate überführt. Die an der Carbonylgruppe aktivierten Derivate von (V), (VI) und (VII) werden durch Reaktion der freien Säuren unter den Standardreaktionsbedingungen hergestellt, die gewöhnlich für die Aktivierung der Carboxylgruppen N-geschützter Aminosäuren gewählt werden. So werden z.B. gemischte Anhydride in situ hergestellt, indem man die freien Säuren mit Basen, wie Trialkylaminen (Triäthylamin u.ä.), N-Methylmorpholin, Pyridin, N-Methylpiperidin u.ä., behandelt. Dabei erhält man die Aminsalze, die mit niederen Alkylchlorformiaten, wie Äthylchlorformiat, t-Butylchlorformiat, Isobutylchlorformiat, Benzylchlorformiat,

Tritylchlorformiat u.ä., umgesetzt werden. Eine alternative Methode besteht darin, die freien Säuren mit N,N'-Carbonyldiimidazol oder verwandten Peptidkopplungsreagentien, wie N,N'-Carbonyl-1,2,4-triazol, umzusetzen, wobei man an der Carbonylgruppe aktivierte Derivate erhält. Derivate, bei denen Y für O-Hydroxysuccinimid oder O-Hydroxyphthalimid steht, werden durch Umsetzung der freien Säuren mit N-Hydroxysuccinimid oder N-Hydroxyphthalimid in Gegenwart eines Carbodiimids, wie N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, hergestellt. Derivate, bei denen Y den Rest eines Peptid-Kopplungsreagens oder einen aktivierten Ester bedeutet, werden unter herkömmlichen Kopplungsbedingungen mit L-Prolin oder L-Prolinderivaten umgesetzt.

Die Amide werden durch Umsetzung eines Säurehalogenids von (IV) oder vorzugsweise eines an der Carbonylgruppe aktivierten Derivats (V) mit L-Prolin oder einem Ester von L-Prolin, wie einem Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-ester, Benzylester, 2,4,6-Trimethylbenzylester, oder einem anderen L-Prolinderivat mit einer geschützten Säurefunktion, die in einem späteren Schritt entfernt wird, erhalten. Die Reaktionsbedingungen für die Bildung der an der Carboxylgruppe aktivierten Derivate und die Bedingungen für die Kopplung mit L-Prolin oder L-Prolinderivaten, wie Reaktionszeit, -temperatur, Lösungsmittel usw., sind dem Fachmann bekannt. Im allgemeinen werden die Reaktionen bei 0 bis 50°C in Lösungsmitteln, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Toluol u.ä., während 1 bis 24 Stunden durchgeführt.

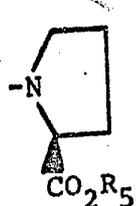
Zur weiteren Erläuterung der hier verwendeten Begriffe wird auf die folgende Tabelle verwiesen, worin typische Peptidkopplungsreagentien in der linken Spalte und die korrespondierenden, Carbonyl aktivierenden Reste in der rechten Spalte aufgeführt sind.

Reagens	-Y
N-Hydroxyphthalimid	
Dicyclohexylcarbodiimid	
N,N'-Carbonyldiimidazol	
Benzyl-chlor-formiat	
N-Hydroxysuccinimid	
aktivierter Ester	-S-Aryl
gemischtes Anhydrid	  

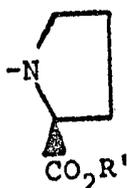
Es steht eine Vielzahl weiterer Peptidkopplungsreagentien zur Verfügung, die dem Fachmann gut bekannt sind, wie ungesättigte Äther,  $\alpha$ -Chlorvinyläthyläther, Äthoxyacetylen, Ketenimine und Ketene, Inamine, Acyloxyphosphoniumionen, EEDQ, Silicium-tetrachlorid, 1,2-Oxazoliumsalze u.ä. Durch alle diese Reste wird ein an der Carbonylgruppe aktivierter Rest (-Y) geschaffen, und sie können deshalb, für den Fall, daß Y ein "an der Carbonylgruppe aktivierter Rest eines Peptidkopplungsreagens" sein soll, allgemein für die Umwandlung von (IV) in (V) verwendet werden. Die Reaktionsbedingungen für diese Umwandlungen sind allgemein bekannt und können leicht in Literaturstellen, wie SYNTHESIS, September 1972, Seiten 453-463, Klausner & Bodansky, aufgefunden werden.

Die Umwandlung der Zwischenstoffe (V) in die korrespondierenden 3-(X-subst.)-Propionsäure- oder 4-(X-subst.)-Buttersäure-Derivate (VI), bei denen X für eine der oben erwähnten Abgangsgruppen steht, wird leicht mittels herkömmlicher, allgemein bekannter Verfahren erreicht. So können z.B. die Chlor-, Brom- oder Jodderivate dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel (V) mit einem Halogenierungsmittel, wie Chlor, Brom, N-Jodsuccinimid u.ä., in einem Lösungsmittel, wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Essigsäure oder Dioxan, bei 25 bis 75°C während 12 bis 24 Stunden umsetzt. Diejenigen Verbindungen, bei denen X für -S-R steht, können aus den Halogenderivaten durch Umsetzung mit einem Alkalimetallmercaptid unter Standardbedingungen erhalten werden. Die korrespondierenden Derivate, bei denen  $X=SO_2R$  bedeutet, können durch Oxidation der korrespondierenden Mercaptoderivate mit Oxidationsmitteln, wie meta-Perjodsäure u.ä., in einem inerten Lösungsmittel bei 10 bis 100°C während 1 bis 24 Stunden erhalten werden. Falls

gewünscht, können die  $\omega$ -Aroylalkansäuren (IV) mit einem L-Prolinderivat der Formel



oder



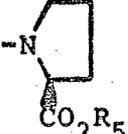
gekoppelt werden, wobei man

Zwischenprodukte (V) erhält, die dann über die Zwischenstufen (VI) und (VII) in die Produkte (III) umgewandelt werden können. Ein alternatives Verfahren besteht darin, die Zwischenprodukte (V), wobei Y für eine Carboxyl-Schutzgruppe steht, in die Zwischenprodukte (VI) oder (VII) umzuwandeln, an dieser Stufe die Schutzgruppe zu entfernen und die Zwischenprodukte (VI) oder (VII) ( $\text{Y}=\text{OH}$ ) mit L-Prolin oder L-Prolinderivaten zu koppeln.

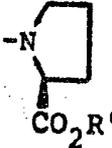
Die  $\omega$ -Aroylalkansäuren (IV), bei denen  $\text{R}_4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und man kann durch Isomerentrennung aus der racemischen Mischung D- und L-Isomere erhalten. Die Aktivierung der Carboxylgruppe der getrennten Isomeren liefert dann Verbindungen der Struktur (V), bei denen das Kohlenstoffatom, welches die  $\text{R}_4$ -Gruppe trägt, entweder die D- oder die L-Konfiguration besitzt. Die Umwandlung der getrennten Verbindungen der Struktur (V) in die reaktiven Zwischenprodukte (VI) liefert Diastereoisomere. Das jeweilige Diastereoisomer kann dann gemäß dem Reaktionsschema in eine Verbindung der Struktur (VII) umgewandelt werden. Ein alternatives Verfahren besteht darin, racemische Verbindungen der Struktur (IV), worin  $\text{R}_4$  eine niedere Alkylgruppe bedeutet, mit L-Prolin oder L-Prolinderivaten zu koppeln, um Verbindungen der Struktur (V) zu erhalten, die in diastereoisomeren Formen existieren und mit herkömmlichen Methoden getrennt werden

können. So können z.B. die diastereoisomeren Formen von 1-(3-Benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin durch bevorzugte Kristallisation eines Diastereoisomeren und Isolierung des anderen Diastereoisomeren aus der Mutterlauge getrennt werden. Auf diese Art und Weise lassen sich diastereoisomere Formen des Strukturtyps (VI) erhalten und in Verbindungen der Struktur (III) umwandeln, welche als Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms wirken. Die reaktiven Zwischenprodukte (VI) werden mit dem Anion einer

Thiosäure der Formel  $R_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{SH}$ , wobei  $R_3$  für H, Phenyl, Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, oder mit einem anderen Thiolierreagens oder  $\text{HR}_3$  umgesetzt. Geeignete Anionen von Thiosäuren und Thiolyseragentien, die für diese Austauschreaktion verwendet werden, sind diejenigen von Alkalimetallen ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ), Erdalkalimetallen, wie Calcium und Magnesium, und organische Basen, wie Ammoniak, Trialkylamine u.ä.. Die Entfernung der Acylgruppe durch Reaktion mit Hydroxylamin, Ammoniumhydroxid oder verdünnten anorganischen Basen liefert Verbindungen der Struktur (III), bei denen  $R_3$  für eine Mercaptogruppe steht. Unter geeigneten Bedingungen können Zwischenstoffe (VI) und

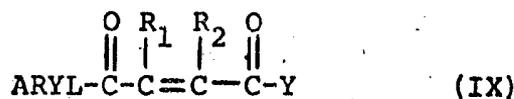
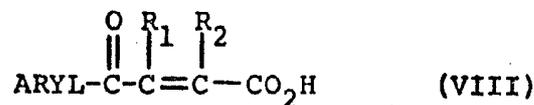
(VII), worin X für  $-\text{S}-\text{R}$  und Y für  steht,

direkt unter Entfernung einer Thioschutzgruppe in Produkte (III) umgewandelt werden, bei denen  $R_3$  für  $-\text{SH}$  steht. So können z.B. Derivate, bei denen R für eine Thioschutzgruppe, wie t-Butyl, p-Methoxybenzyl,  $\text{PhCH}_2\text{O}_2\text{CS}-$  u.ä. steht, unter sauren Bedingungen [ $\text{HBr}-\text{HOAc}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{Hg}$  u.ä.], wie sie allgemein bekannt sind, von der Schutzgruppe befreit werden.

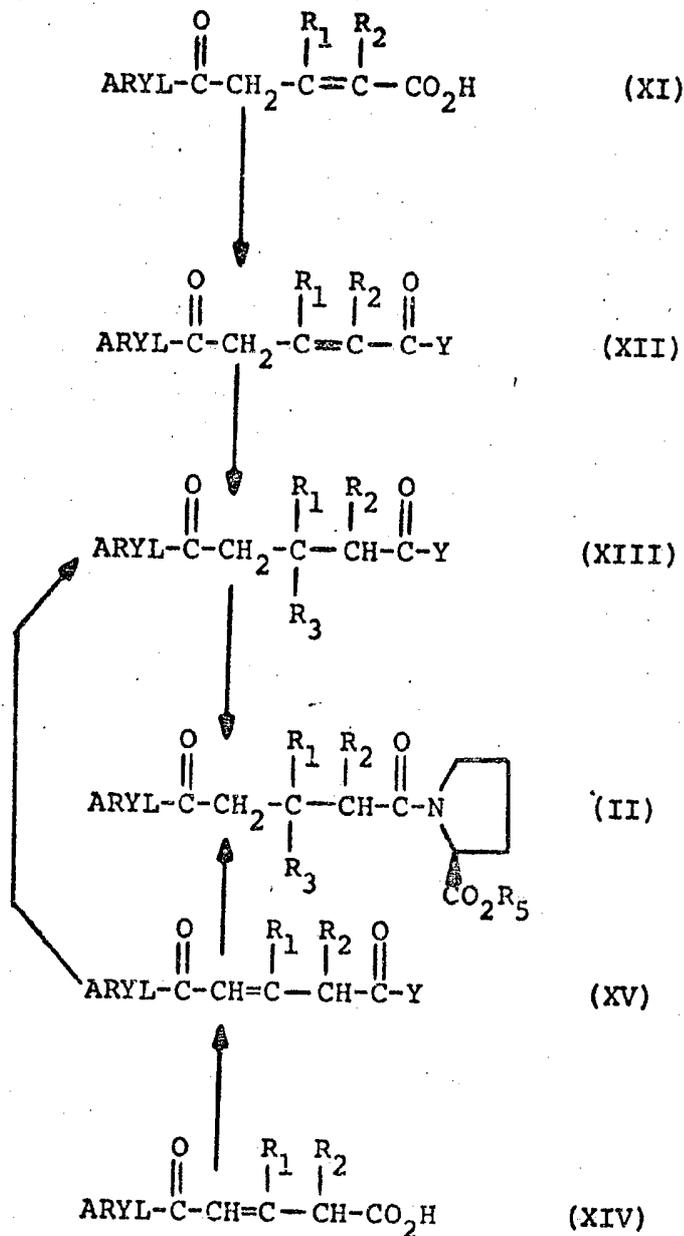
Derivate (VII), bei denen Y für  steht und R<sub>3</sub>

die oben angegebene Bedeutung hat und R' für eine Carboxylschutzgruppe steht, können durch Entfernung der Carboxylschutzgruppe unter herkömmlichen Bedingungen in Produkte (III) (R<sub>5</sub>=H) umgewandelt werden. Im allgemeinen werden Carboxylschutzgruppen bevorzugt, die sich unter sauren Bedingungen abspalten lassen. Zum Beispiel werden t-Butylester durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure oder wäßriger Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C während 1 bis 24 Stunden gespalten. Trimethylsilyl und 2-Trimethylsilyl-äthyl werden unter den bekannten, herkömmlichen Bedingungen entfernt. Die Reaktionsfolge, wie sie in dem Reaktionsschema aufgezeigt ist, kann mit Estern (R<sub>5</sub>=niederes Alkyl) durchgeführt werden, wobei man Produkte (III) erhält, bei denen R<sub>5</sub> für niedrig-Alkyl steht. Bei Produkten (III) (R<sub>5</sub>=tert.-Butyl) kann die Estergruppe in Gegenwart von Trifluoressigsäure entfernt werden, und man erhält die freien Säurederivate von (III).

Die neuen Verbindungen der Formel (I) gemäß vorliegender Erfindung lassen sich gemäß dem folgenden Reaktionsschema herstellen:



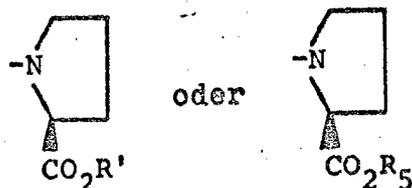




Dabei haben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ , ARYL und Y die zuvor gegebene Bedeutung. Gemäß den vorstehenden Reaktionsschemata wird eine geeignet substituierte  $\omega$ -Aroylacrylsäure (VIII),  $\omega$ -Aroylcrotonsäure (XI) oder  $\omega$ -Aroyl-3-buten-säure (XIV) in ein an der Carbonylgruppe aktiviertes Derivat (IX), (XII) oder (XV) umgewandelt. Die Reaktionsbedingungen für die Bildung solcher an der Car-

bonylgruppe aktivierten Derivate, wie Reaktionszeit, -temperatur, Lösungsmittel usw., sind dem Fachmann geläufig und wurden oben bei der Umwandlung von (IV) in Produkte der Formel (III) diskutiert. Die an der Carboxylgruppe aktivierten Derivate (IX), (XII) und (XV) werden durch Umsetzung der freien Säuren (VIII), (XI) oder (XIV) mit Peptidkopplungsreagentien, wie sie oben genannt worden sind, hergestellt (siehe die Tabelle der Carbonyl aktivierenden Reste).

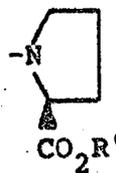
Derivate (IX), (XII) oder (XV), bei denen Y für einen Rest eines Peptidkopplungsreagens oder einen aktivierten Ester steht, werden mit L-Prolin oder einem L-Prolinderivat der Formel



bei denen  $R'$  und  $R_5$  die oben definierte Bedeutung haben, umgesetzt, und man erhält Zwischenprodukte, bei denen eine Doppelbindung in Konjugation mit einer Carbonylgruppe steht. Die Zwischenprodukte (IX), (XII) und (XV) werden mit einem Thiolierreagens umgesetzt, und man erhält direkt die Produkte (I) oder (II) oder Zwischenprodukte (X) oder (XIII), die in die Produkte (I) oder (II) umwandelbar sind. Die Position der Doppelbindung bestimmt, wie das Reaktionsschema zeigt, die Richtung der 1,4-Addition des Thiolierreagens. Thiolierreagentien addieren 1,4 an die Ketocarboxylgruppe der Zwischenstoffe (VIII), (IX), (XIV) und (XV), während bei den Derivaten (XI) und (XII) die Addition in 1,4 zu der Carboxylgruppe stattfindet. Geeignete Thiolierreagentien sind  $H_2S$ ,  $H-S-C(CH_3)_3$  und  $H-R_3$ , wobei  $R_3$  die oben gegebene Bedeutung hat. Bevorzugte Reagentien sind Schwefelwasserstoff

oder ein Thiolierreagens der Formel  $R_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{SH}$ , wobei  $R_3$  für Wasserstoff, Phenyl oder Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht.

Bevorzugte Bedingungen für die Addition eines Thiolierreagens sind Reaktion in inerten Lösungsmitteln, wie Chloroform, Dichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Toluol, niedere Alkanole u.ä., bei 0 bis 100°C während 1 bis 24 Stunden. Die Umwandlung der Verbindungen (X) und (XIII), wobei Y eine Gruppe der Formel



und  $R'$  eine Carboxylschutzgruppe, wie sie vorstehend definiert wurde, bedeutet, liefert unter Entfernung der Schutzgruppe Produkte (I) und (II), wobei  $R_5 = \text{H}$ . Es werden Carboxylschutzgruppen bevorzugt, die unter sauren Bedingungen entfernt werden können. Die Reaktionen gemäß dem Reaktionsschema können mit Estern von L-Prolin ( $R_5 = \text{niedrig-Alkyl}$ ) durchgeführt werden, und man erhält die Produkte (I) und (II), bei denen  $R_5$  für niedrig-Alkyl steht. Bei Produkten, bei denen  $R_5$  eine tert.-Butylgruppe ist, kann die Estergruppe in Gegenwart von Trifluoressigsäure oder wässriger Trifluoressigsäure entfernt werden, und man erhält die freien Säurederivate von (I) und (II). Die Umwandlung der Verbindungen der Formeln (X) und (XIII) in die Endprodukte (I) und (II) wird auf die gleiche Art und Weise erreicht, wie die oben beschriebene Umwandlung von (VII) in (III). Derivate, die eine Thioschutzgruppe enthalten, können in Produkte (I) oder (II) umgewandelt werden, wobei  $R_3$  für  $-\text{SH}$  steht, indem man die Schutzgruppe unter herkömmlichen Bedingungen entfernt.

AusführungsbeispieleBeispiel 12-Methyl-3-(m-trifluormethylbenzoyl)-propionsäure

Zu einer Lösung aus 60,0 g  $\alpha$ -(m-Trifluormethylphenyl)-4-morpholinacetonitril in 200 ml Tetrahydrofuran werden 10 ml einer 30%igen Kaliumhydroxidlösung in Äthanol gegeben, gefolgt von schneller Zugabe von 22,0 ml Methacrylnitril (exotherme Reaktion). Die Mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Zu dem Rückstand gibt man 200 ml Essigsäure und 20 ml Wasser und erhitzt diese Mischung 2 h unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und 200 ml 6N Chlorwasserstoffsäure werden zu dem Rückstand gegeben. Diese Mischung wird 18 h am Rückfluß gehalten, abgekühlt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt wird über eine mit wäbrigem Magnesiumsilikat beschickte Säule gegeben. Das Eluat wird unter vermindertem Druck eingeengt und aus Dichlormethan-Hexan kristallisiert, wobei man 55 g farbloser Kristalle erhält. Diese Kristalle werden in Dichlormethan gelöst und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Der wäßrige Extrakt wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Dieser organische Extrakt wird über wäßriges Magnesiumsilikat gegeben und das Eluat wird konzentriert. Der Rückstand wird aus Dichlormethan-Hexan kristallisiert, wobei man 39 g des angestrebten Produktes in Form farbloser Kristalle, Fp. 90 bis 91°C, erhält.

Beispiel 23-(m-Fluorbenzoyl)-2-methylpropionsäure

Eine Lösung von 48,0 g  $\alpha$ -(m-Fluorphenyl)-4-morpholinacetonitril in 200 ml Tetrahydrofuran wird gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wobei man 34 g des angestrebten Produktes in Form weißer Kristalle, Fp. 192 bis 194°C, erhält.

Beispiel 31-(3-Benzoylpropionyl)-L-prolin-methylester

Eine Mischung von 3,56 g 3-Benzoylpropionsäure und 3,24 g N,N'-Carbonyldiimidazol in 30 ml Tetrahydrofuran wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann gibt man eine 3,32 g-Portion L-Prolinmethylester-hydrochlorid zu und rührt die Mischung 2,5 Tage bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt. Zu dem Rückstand gibt man Wasser und Dichlormethan, die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und dann mit 0,1N Chlorwasserstoffsäure gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und man erhält 5,0 g der angestrebten Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 66 bis 70°C.

Beispiel 43-Brom-3-(p-fluorbenzoyl)-propionsäure

Zu einer Lösung von 19,62 g 3-(p-Fluorbenzoyl)-propionsäure in 100 ml Essigsäure gibt man 16 g Brom. Das Gemisch wird 18 h gerührt und dann entfernt man das Lösungsmittel. Eis und Wasser werden zu dem Rückstand gegeben und das Gemisch wird filtriert. Der Feststoff wird mit Wasser gewaschen und dann in 80 ml Aceton aufgelöst. Die Lösung wird mit 400 ml Hexan verdünnt und bei Raumtemperatur bis zu einem Volumen von 125 ml eingedampft. Dann wird eine 100 ml-Portion Hexan zugegeben und die Mischung filtriert, wobei man 24,6 g der angestrebten Verbindung in Form brauner Kristalle, Fp. 131 bis 135°C, erhält.

Beispiel 52-Methyl-3-(benzoyl)-propionsäure

Zu einer Lösung von 40,4 g  $\alpha$ -(Phenyl)-4-morpholinacetonitril in 400 ml Tetrahydrofuran gibt man 10 ml einer 30%igen Kaliumhydroxidlösung in Äthanol. Dann wird eine

21 ml-Portion Methacrylnitril zugetropft (exotherme Reaktion) und die Mischung während 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Äther-Aceton aufgelöst und filtriert. Das Filtrat wird konzentriert und der Rückstand mit Hexan verrieben, gekühlt und filtriert, wobei man 51,1 g 4-Methyl-2-morpholin-2-(phenyl)-glutaronitril in Form weißer Kristalle, Fp. 93 bis 98°C, erhält.

Eine Mischung von 5,0 g 4-Methyl-2-morpholin-2-(phenyl)-glutaronitril, 26 ml Essigsäure und 2,9 ml Wasser wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und die zurückbleibende, gummiartige Masse zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Das Dichlormethan wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel entfernt; man erhält 2-Methyl-3-(benzoyl)-propionitril als gummiartige Masse. Zu dieser gummiartigen Masse wird eine 30 ml-Portion konz. Chlorwasserstoffsäure gegeben, die Mischung 1 h refluxiert, gekühlt, filtriert und der Feststoff mit Wasser gewaschen, wobei man das angestrebte Produkt in Form weißer Kristalle, Fp. 143 bis 145°C, erhält.

#### Beispiel 6

##### 2-Methyl-3-(p-trifluormethylbenzoyl)-propionsäure

Zu einer Lösung von 54,0 g  $\alpha$ -(p-Trifluormethylphenyl)-4-morpholinacetonitril in 400 ml Tetrahydrofuran gibt man 10 ml einer 10%igen Kaliumhydroxidlösung in Äthanol. Dann gibt man eine 28 ml-Portion Methacrylnitril tropfenweise hinzu (exotherme Reaktion) und rührt die Mischung 18 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird entfernt. Das zurückbleibende Öl wird in Äther aufgelöst und die Lösung mit Wasser, danach mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand aus Hexan, das

eine kleine Menge Äther enthält, kristallisiert. Der gummiartige, gelbe Feststoff wird in Aceton aufgelöst, zum Sieden erhitzt und mit Hexan versetzt, bis sich Kristalle bilden. Diese Kristalle werden durch Abkühlen und Filtrieren und anschließendes zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton-Hexan isoliert. Man erhält 16,1 g 4-Methyl-2-morpholino-2-(p-trifluormethylphenyl)-glutaronitril in Form weißer Kristalle, Fp. 156 bis 159°C.

Eine Mischung von 35 g 4-Methyl-2-morpholino-2-(p-trifluormethylphenyl)-glutaronitril in 170 ml Essigsäure und 17,5 ml Wasser wird 2 h am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Hexan-Äther verrieben, wobei man einen orangen Festkörper erhält. Dieser Festkörper wird aus Aceton-Hexan umkristallisiert und man erhält 17,7 g 2-Methyl-3-(p-trifluormethylbenzoyl)-propionitril in Form gelber Kristalle, Fp. 94 bis 96°C.

Eine Mischung von 13,0 g 2-Methyl-3-(p-trifluormethylbenzoyl)-propionitril in 130 ml konz. Chlorwasserstoffsäure wird 5 h refluxiert, dann abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wird mit Wasser gewaschen, und man erhält 13,7 g der angestrebten Verbindung in Form leichtgetönter Kristalle, Fp. 116 bis 119°C.

#### Beispiel 7

#### 2-Methyl-3-(benzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester

Zu einer Mischung von 12,86 g 2-Methyl-3-(benzoyl)-propionsäure (Beispiel 5) und 7,71 g N-Hydroxysuccinimid in 70 ml Dioxan gibt man eine Lösung von 13,8 g Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml Dioxan. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert, wobei man ein Öl erhält. Dieses Öl

wird mit Hexan, das eine kleine Menge Äther enthält, kristallisiert. Der Feststoff wird aus Dichlormethan umkristallisiert, und man erhält 12,0 g der angestrebten Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 112 bis 115°C.

Beispiel 8

1-(2-Acetylthio-3-benzoylpropionyl)-L-prolin

Zu einer Lösung von 26,4 g Benzoylacrylsäure und 17,25 g N-Hydroxysuccinimid in 165 ml Dioxan gibt man eine Lösung von 30,9 g Dicyclohexylcarbodiimid in 120 ml Dioxan. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird mit Hexan verrieben, und man erhält einen wachsartigen Feststoff. Dieser Feststoff wird in 250 ml Dichlormethan aufgelöst und dann so lange mit Hexan versetzt, bis die Lösung trübe wird. Durch Abkühlen und Filtration erhält man 18,2 g Hydroxysuccinimidester der Benzoylacrylsäure in Form gelber Kristalle. Diese Kristalle werden in 240 ml Äthanol aufgeschlämmt und zu einer Lösung von 7,71 g L-Prolin und 11,26 g Natriumbicarbonat in 240 ml Wasser gegeben. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und dann auf die Hälfte ihres Volumens konzentriert. Die Mischung wird gekühlt, mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und dann mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wobei eine gummiartige Masse zurückbleibt, die mit Äthylacetat-Hexan-Essigsäure (75:25:2) verrieben wird. Man erhält 10,1 g 1-(3-Benzoylacryloyl)-L-prolin in Form leichtgetönter Kristalle, Fp. 122 bis 124°C.

Eine Mischung von 2,57 g 1-(3-Benzoylacryloyl)-L-prolin, 1,42 ml Thioessigsäure und 30 ml Tetrachlorkohlenstoff wird 1 h gerührt und dann im Vakuum konzentriert, wobei

man eine bernsteinfarbene, gummiartige Masse erhält. Diese gummiartige Masse wird in Dichlormethan aufgelöst und das Lösungsmittel mehrmals im Vakuum entfernt, wobei man die angestrebte Verbindung in Form eines leichtgetönten Glases erhält.

#### Beispiel 9

##### 1-(3-Benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin.

Zu einer Lösung von 4,8 g L-Prolin und 6,97 g Natriumbicarbonat in 170 ml Wasser gibt man eine Aufschlämmung von 12,0 g 2-Methyl-3-(benzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester (Beispiel 7) und rührt die Mischung 18 h bei Raumtemperatur. Das Volumen wird im Vakuum auf 50% reduziert und unter Köhlen wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man eine gummiartige Masse erhält. Diese gummiartige Masse wird in 60 ml warmer Essigsäure aufgelöst, 5 ml konz. Chlorwasserstoffsäure werden zugegeben und unter Köhlen wird so viel Wasser zugefügt, bis die Lösung trübe wird. Durch Abköhlen und Filtrieren erhält man einen Feststoff, der aus Aceton-Dichlormethan umkristallisiert wird. Auf diese Weise erhält man die angestrebte Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 218 bis 220°C (bezeichnet als Isomer A).

Die Mutterlauge, aus der Isomer A kristallisiert, wird zu einem Glas konzentriert. Das Glas wird durch Chromatographie gereinigt, und man erhält ein Glas (bezeichnet als Isomer B). Diese beiden Isomeren A und B sind die beiden Diastereoisomeren, in denen das chirale Kohlenstoffatom, das die 2-Methylgruppe trägt, in der R- oder S-Konfiguration vorliegt.

Beispiel 103-Acetylthio-3-(4-fluorbenzoyl)-propionsäure

Eine Mischung von 2,75 g 3-Brom-3-(p-fluorbenzoyl)-propionsäure (Beispiel 4), 2,3 g Kaliumthioacetat und 40 ml Acetonitril wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit Wasser vermischt und mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man die angestrebte Verbindung als gummiartige Masse erhält.

Beispiel 111-(3-Benzoyl-3-brom-2-methylpropionyl)-L-prolin

Zu einer Mischung von 1,25 g 1-(3-Benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin (Isomer A von Beispiel 9) in 30 ml Essigsäure gibt man 0,7 g Brom in 10 ml Essigsäure. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum auf die Hälfte des Volumens konzentriert und dann gießt man die Mischung in Eis und Wasser. Diese Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser und dann mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man eine gummiartige Masse erhält. Diese gummiartige Masse wird in Dichlormethan aufgelöst, Hexan wird zugegeben und das Lösungsmittel bei Raumtemperatur entfernt, wobei man ein weißes Glas erhält. Dieses Glas wird mit Äthylacetat-Hexan-Essigsäure (75:25:2) an einer Silikagelsäure chromatographiert, und man erhält 1,25 g der angestrebten Verbindung in Form eines weißen Glases (das 3-Bromderivat des Isomers A).

Auf ähnliche Weise wird 1-(3-Benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin (Isomer B von Beispiel 9) mit Brom in Essigsäure umgesetzt, und man erhält ein Glas (3-Bromderivat des Isomers B).

Beispiel 12

1-(3-Acetylthio-3-benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin

Zu einer Suspension von 0,47 g Kaliumthioacetat in 10 ml Äthanol gibt man 1,25 g 1-(3-Benzoyl-3-brom-2-methylpropionyl)-L-prolin (Beispiel 11, das 3-Bromderivat von Isomer A). Die Mischung wird 18 h gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser und dann mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und man erhält ein gelbes Glas, das in 10 ml Äthanol aufgelöst wird. Eine 0,47 g-Portion Kaliumthioacetat wird zugegeben und das obige Verfahren wiederholt, wobei man ein gelbes Glas erhält. Dieses Glas wird durch Chromatographie mit Äthylacetat-Hexan-Essigsäure (75:25:2) an einer Silikagelsäule gereinigt, und man erhält 0,28 g der angestrebten Verbindung in Form eines gelben Glases.

Auf ähnliche Weise wird 1-(3-Benzoyl-3-brom-2-methylpropionyl)-L-prolin (Beispiel 11, 3-Bromderivat von Isomer B) mit Kaliumthioacetat unter Bildung eines Glases umgesetzt.

Beispiel 13

3-(p-Chlorbenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester

Zu einer Mischung von 10,7 g 3-(p-Chlorbenzoyl)-propionsäure und 5,75 g N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dioxan gibt man 10,3 g Dicyclohexylcarbodiimid. Die Mischung wird 3 h

bei Raumtemperatur gerührt und dann 18 h im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Filtration und Eindampfen des Filtrats erhält man einen Rückstand, der mit Petroläther (Kp. 30 bis 60°C) verrieben wird, wobei man einen gummiartigen, braunen Feststoff erhält. Dieser Feststoff wird in 50 ml Dichlormethan aufgelöst. Es wird eine 50 ml-Portion Petroläther (Kp. 30-60°C) zugegeben, wobei Trübung eintritt. Diese Mischung wird abgekühlt und das angestrebte Produkt in Form weißer Kristalle, Fp. 121 bis 123°C, durch Filtration erhalten.

Beispiel 14

3-(p-Fluorbenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester

Zu einer Lösung von 25,0 g 3-(p-Fluorbenzoyl)-propionsäure und 14,7 g N-Hydroxysuccinimid in 140 ml Dioxan gibt man eine Lösung von 26,4 g Dicyclohexylcarbodiimid in 100 ml Dioxan. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei ein rotes Öl zurückbleibt. Dieses Öl wird unter Bildung eines roten Feststoffs mit Hexan verrieben. Dieser Feststoff wird in 200 ml Dichlormethan aufgelöst und 200 ml Hexan werden zugegeben, wobei Trübung auftritt. Die Mischung wird 2 h in einem Eisbad gekühlt, und man erhält die angestrebte Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 130 bis 132°C.

Beispiel 15

3-Benzoylpropionsäure-hydroxysuccinimidester

Zu einer teilweisen Lösung von 53,4 g 3-Benzoylpropionsäure und 34,5 g N-Hydroxysuccinimid in 325 ml Dioxan gibt man eine Lösung von 61,8 g Dicyclohexylcarbodiimid in 225 ml Dioxan. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Hexan verrieben und

filtriert, wobei man einen Feststoff erhält, den man in 700 ml Dichlormethan auflöst und filtriert. Dann wird eine 700 ml-Portion Hexan zu dem Filtrat gegeben, wobei Trübung auftritt. Durch Abkühlen bildet sich ein Feststoff, der durch Filtration abgetrennt und mit 250 ml Dichlormethan-Hexan (1:1) gewaschen wird. Man erhält die angestrebte Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 130 bis 132°C.

Beispiel 16

1-(3-Benzoylpropionyl)-L-prolin

Zu einer Lösung von 25,5 g L-Prolin und 37,3 g Natriumbicarbonat in 800 ml Wasser gibt man eine Aufschlämmung von 61,0 g 3-Benzoylpropionsäure-hydroxysuccinimidester (Beispiel 15) in 800 ml Äthanol. Die Mischung wird auf die Hälfte des Volumens eingengt, abgekühlt und mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und man erhält eine orangefarbene, gummiartige Masse, die mit Äther, der ein wenig Dichlormethan enthält, zu einem Feststoff angerieben wird. Dieser Feststoff wird aus 250 ml Aceton umkristallisiert, indem man Hexan zusetzt. Nach 2stündigem Kühlen erhält man 32,6 g der angestrebten Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 95 bis 97°C.

Beispiel 17

1-[3-(4-Fluorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 10,6 g L-Prolin und 15,5 g Natriumbicarbonat in 370 ml Wasser gibt man eine Aufschlämmung von 26,9 g 3-(p-Fluorbenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester (Beispiel 14) in 370 ml Äthanol. Die Mischung

wird wie in Beispiel 16 beschrieben behandelt, und man erhält 13,1 g der angestrebten Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 127 bis 129°C.

Beispiel 18

1-[3-(4-Chlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 2,30 g L-Prolin und 3,36 g Natriumbicarbonat in 50 ml Wasser gibt man eine teilweise Lösung von 5,96 g 3-(p-Chlorbenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester (Beispiel 13) in 60 ml Äthanol. Man arbeitet nach dem Verfahren des Beispiels 16 und erhält 3,37 g der angestrebten Verbindung, Fp. 137 bis 138°C.

Beispiel 19

1-[3-Brom-3-(4-fluorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 10,26 g 1-[3-(4-Fluorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin (Beispiel 17) in 100 ml Essigsäure gibt man 3 Tropfen 30%igen Bromwasserstoff in Essigsäure. Eine Lösung von 5,6 g Brom in 20 ml Essigsäure wird dann tropfenweise zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 1/3 ihres Volumens eingeeignet, in Eis und Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird zweimal mit Wasser und dann mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene im Vakuum bei mäßiger Hitze eingedampft. Dabei erhält man ein weißes Glas. Dieses Glas wird aus dem Kolben gekratzt, und man erhält 12,2 g eines weißen Pulvers. Dieses Pulver wird in Äthylacetat-Hexan-Essigsäure (75:25:2) aufgelöst, auf eine 3,8 cm x 50 cm Silikagel-Säule gegeben und mit dem gleichen Lösungsmittelsystem eluiert, wobei 100 ml-Fractionen bei einem 300 ml-Vorlauf und einem 400 ml-Restvolumen abgenommen werden. Die Fractionen 2, 5 und 6 werden

vereinigt und auf die gleiche Art nochmals chromatographiert. Aus der Fraktion 2 erhält man 2,0 g der angestrebten Verbindung als weißes Glas.

Beispiel 20

1-(3-Brom-3-benzoylpropionyl)-L-prolin

Zu einer Lösung von 8,25 g 1-(3-Benzoylpropionyl)-L-prolin (Beispiel 16) in 80 ml Essigsäure gibt man 5 Tropfen 30%iger Bromwasserstofflösung in Essigsäure und anschließend 4,80 g Brom in 20 ml Essigsäure. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt, auf  $\frac{1}{3}$  ihres Volumens eingeeengt, in Eis und Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft, wobei man 10,3 g der angestrebten Verbindung in Form eines weißen Glases erhält.

Beispiel 21

1-(3-Acetylthio-3-benzoylpropionyl)-L-prolin

Zu einer gerührten Mischung von 1,25 g Kaliumthioacetat in 20 ml Äthanol gibt man eine Lösung von 3,54 g 1-(3-Brom-3-benzoylpropionyl)-L-prolin (Beispiel 20) in 20 ml Äthanol. Die Mischung wird 2 h bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wird dann im Vakuum zur Trockene konzentriert und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die Dichlormethanschicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 2,9 g der Verbindung als Glas. Eine 2,3 g-Probe wird mit dem Lösungsmittelsystem Äthylacetat-Hexan-Essigsäure (75:25:2) über Silikagel chromatographiert, wobei man 1,07 g der Verbindung als schwachgelbes Glas erhält.

Beispiel 221-(3-Benzoylthio-3-benzoylpropionyl)-L-prolin

Zu 440 mg einer Natriumhydrid-in-Öl-Dispersion (zweimal mit Hexan gewaschen) gibt man eine Lösung von 1,60 g Thiobenzoesäure in 25 ml Äthanol. Die Mischung wird 30 min gerührt und dann gibt man 3,54 g 1-(3-Brom-3-benzoylpropionyl)-L-prolin zu und rührt diese Mischung 18 h bei Zimmertemperatur. Gemäß dem Verfahren von Beispiel 12 erhält man das angestrebte Produkt in Form eines Glases.

Beispiel 231-[3-Acetylthio-3-(4-fluorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 3,7 g 1-[3-Brom-3-(4-fluorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin (Beispiel 19) in 37 ml Äthanol gibt man 1,37 g Kaliumthioacetat. Gemäß dem Verfahren von Beispiel 12 erhält man die angestrebte Verbindung (1,02 g) in Form eines Glases.

Beispiel 241-[3-Benzoylthio-3-(4-fluorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu 440 mg einer Dispersion von Natriumhydrid in Öl (zweimal mit Hexan gewaschen) gibt man tropfenweise eine Lösung von 1,60 g Thiobenzoesäure in 25 ml Äthanol. Die Mischung wird 1 h bei Zimmertemperatur gerührt und danach mit 3,7 g 1-[3-Brom-3-(4-fluorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin (Beispiel 19) versetzt. Nach dem Verfahren des Beispiels 12 erhält man 3,81 g der angestrebten Verbindung in Form eines weißen Glases.

Beispiel 251-[3-(4-Brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin-tert.-butylester

Eine Lösung von 1,285 g p-Brombenzoylpropionsäure und 0,50 ml Triäthylamin in 25 ml Tetrahydrofuran wird bei -8°C in einem Eis-Salzbad gerührt. Eine Lösung von 0,48 ml

Äthylchlorcarbonat in 5 ml Tetrahydrofuran wird zuge-  
tropft und die Mischung wird 30 min bei  $-5^{\circ}\text{C}$  gerührt.  
Eine Lösung von 855 mg t-Butylprolin in 10 ml Tetrahydro-  
furan wird tropfenweise zugesetzt, die Lösung wird 30 min  
in einem Eis-Salzbad gerührt und dann 30 min bei Zimmer-  
temperatur stengelassen. Die Mischung wird in Eis und  
Wasser gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und der  
organische Extrakt mit gesättigter, wäßriger Natriumbi-  
carbonatlösung, Wasser und dann mit 1N Chlorwasserstoff-  
säure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im  
Vakuum bis zur Trockene eingedampft, wobei ein Öl zurück-  
bleibt. Dieses Öl wird aus Hexan, das eine geringe Menge  
Äther enthält, kristallisiert, und man erhält einen leicht-  
getönten Feststoff, der aus Aceton-Hexan umkristallisiert  
wird. Man erhält 505 mg der angestrebten Verbindung in  
Form weißer Kristalle, Fp. 70 bis  $71^{\circ}\text{C}$ .

Beispiel 26

1-[3-(4-Brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin-methylester

Eine Lösung von 5,14 g p-Brombenzoylpropionsäure und  
2,78 ml Triäthylamin in 50 ml Tetrahydrofuran wird gerührt  
und in einem Methanol-Eis-Salzbad auf  $-15^{\circ}\text{C}$  abgekühlt.  
Eine Lösung von 1,9 ml Äthylchlorcarbonat in 10 ml Tetra-  
hydrofuran wird zugetropft und die Mischung 30 min bei  
 $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt.

Eine Lösung von 3,32 g Methylprolin-hydrochlorid in  
50 ml Methylenchlorid wird während 15 min mit 2,78 ml  
Triäthylamin umgesetzt und dann filtriert. Das Filtrat  
wird dann tropfenweise zu der obigen Lösung zugegeben, wo-  
bei man die Temperatur unter  $-5^{\circ}\text{C}$  hält. Die Mischung wird  
30 min in dem Bad gerührt und dann 1 h auf Zimmertempe-  
ratur kommen lassen. Die Mischung wird in 300 ml Wasser  
gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Der organische  
Extrakt wird mit gesättigter, wäßriger Natriumbicarbonat-

lösung, Wasser und danach mit 1N Chlorwasserstoffsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man ein Öl erhält. Dieses Öl wird mit Petroläther (Kp. 30-60°C) angerieben, um einen Feststoff zu erhalten, und danach aus Aceton-Hexan umkristallisiert, wobei man 2,09 g der angestrebten Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 84 bis 86°C, erhält.

Beispiel 27

3-(4-Brombenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester

Eine Lösung von 41,2 g Dicyclohexylcarbodiimid in 150 ml Dioxan wird zu 250 ml Dioxan gegeben, das 51,4 g p-Brombenzoylpropionsäure und 23,0 g N-Hydroxysuccinimid teilweise gelöst enthält. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt, dann in einem Eisbad gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft, wobei ein Rückstand bleibt. Dieser Rückstand wird in Hexan verrieben und man erhält auf diese Weise einen Feststoff. Der Feststoff wird in 130 ml Dichlormethan aufgelöst, dann werden 120 ml Petroläther (Kp. 30-60°C) zugegeben, wobei Trübung auftritt. Durch Abkühlen in einem Eisbad erhält man 31,1 g der angestrebten Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 127 bis 129°C.

Beispiel 28

1-[3-(4-Brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin-methylester

Zu einer Lösung von 3,54 g 3-(4-Brombenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester (Beispiel 27) und 1,66 g Methylprolin-hydrochlorid in 10 ml Acetonitril gibt man 1,75 ml Diisopropyläthylamin. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und im Vakuum zu einem Rückstand eingedampft. Dieser Rückstand wird in Dichlormethan aufgelöst, mit 1N Chlorwasserstoffsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei

man eine gummiartige Masse erhält. Diese gummiartige Masse wird mit Hexan verrieben, wobei man einen Feststoff erhält, und dann aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Man erhält 2,01 g der angestrebten Verbindung in Form eines weißen Feststoffs, Fp. 78 bis 82°C.

Beispiel 29

1-[3-(4-Brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin-methylester

Das Verfahren von Beispiel 28 wird wiederholt, indem man 21,8 ml Triäthylamin anstelle von Diisopropyläthylamin verwendet und 27,3 g 3-(4-Brombenzoyl)-propionsäurehydroxysuccinimidester, 13,0 g Methylprolin-hydrochlorid und 150 ml Acetonitril einsetzt. Die angestrebte Verbindung wird in einer Ausbeute von 16,6 g in Form weißer Kristalle, Fp. 83 bis 85°C, erhalten.

Beispiel 30

1-[3-(4-Brombenzoyl)-3-brompropionyl]-L-prolinmethylester

Zu einer Lösung von 3,52 g 1-[3-(4-Brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin-methylester (Beispiel 29) in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gibt man tropfenweise eine Lösung von 0,51 ml Brom in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff. Nach 30 min werden 2 Tropfen 30%iger Bromwasserstoffsäure in Essigsäure zugegeben und die Mischung 2 h bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird von der entstehenden, gummiartigen Masse abdekantiert. Die gummiartige Masse wird in Dichlormethan aufgelöst, zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und mit Aktivkohle geklärt. Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockene eingedampft, wobei man 3,87 g der angestrebten Verbindung in Form einer gummiartigen Masse erhält.

Beispiel 31

2-[ $\alpha$ -[(2-Carboxy-1-pyrrolylcarbonyl)-methyl]-phenacylthio]-1-methylpyridiniumbromid, Methylester<sup>x)</sup>  
<sup>id</sup>

Zu einer Lösung von 7,5 g 1-[3-(4-Brombenzoyl)-3-brompropionyl]-L-prolin<sup>xx)</sup> in 50 ml Acetonitril gibt man eine Lösung von 2,1 g 1-Methyl-2-(1H)-pyridinthion in 30 ml Acetonitril. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man ein weißes Glas erhält. Das Glas wird mit Äther verrieben, filtriert und der Feststoff mit Äther und Petroläther (Kp. 30-60°C) gewaschen. Man erhält 8,0 g der angestrebten Verbindung in Form eines cremefarbenen Pulvers.

Beispiel 32

1-[3-(4-Brombenzoyl)-3-thiopropionyl]-L-prolin<sup>id</sup>

Eine 5,2 g-Portion 2-[ $\alpha$ -[(2-Carboxy-1-pyrrolylcarbonyl)-methyl]-phenacylthio]-1-methylpyridiniumbromid-methylester (Beispiel 31) wird mit 50 ml Wasser aufgeschlämmt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird eingedampft, wobei man eine gummiartige Masse erhält, die man mit 50 ml einer 1N Natriumhydroxidlösung vereinigt und 3 h bei Zimmertemperatur rührt. Die Mischung wird mit Chloroform gewaschen und die alkalische Lösung mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingedampft, wobei man ein Glas erhält. Das Glas wird mit Hexan verrieben, wodurch ein brauner, amorpher Feststoff entsteht. Dieser Feststoff wird chromatographisch an Celite aufgetrennt, indem man ein Heptan-Äthylacetat-Methanol-Wasser(55:45:15:1)-System verwendet. Aus der Fraktion Nr. 3 erhält man 539 mg der angestrebten Verbindung in Form eines braunen Glases.

x) 4-brom-; xx) -methylester

Beispiel 331-[3-Acetylthio-3-(4-brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin-methylester

Zu einer Lösung von 5,28 g 1-[3-(4-Brombenzoyl)-3-brompropionyl]-L-prolin-methylester (Beispiel 30) in 35 ml Acetonitril gibt man 1,48 g Kaliumthioacetat. Die Mischung wird 2 h bei Zimmertemperatur gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei eine bernsteinfarbene, gummiartige Masse zurückbleibt. Diese wird in Äther aufgelöst und an einer 2,5 cm x 40 cm Silikagel-Kolonne chromatographiert, wobei man mit Äther eluiert und 100 ml-Fractionen abnimmt. Aus Fraktion Nr. 3 erhält man die angestrebte Verbindung (1,64 g) als Glas.

Beispiel 341-(3-Benzoyl-3-thiopropionyl)-L-prolin

Zu einer Lösung von 65 mg Hydroxylamin-hydrochlorid in 10 ml Methanol gibt man eine Lösung von 0,35 g 1-(3-Benzoylthio-3-benzoylpropionyl)-L-prolin in 10 ml Methanol. Das Gemisch wird mit 164 mg Natriumacetat versetzt und 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und man erhält 174 mg einer gummiartigen Masse. Durch Chromatographie an Silikagel mit Äthylacetat-Hexan-Essigsäure (75:25:2) als Lösungsmittel erhält man die angestrebte Verbindung als Glas.

Beispiel 351-[3-(4-Brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Eine Mischung von 2,64 g 1-[3-(4-Brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin-methylester (Beispiel 26) und 26 ml 1N Natriumhydroxidlösung wird bei Zimmertemperatur gerührt. Die

Feststoffe werden durch Dekantieren abgetrennt, in Tetrahydrofuran aufgelöst und in die alkalische Lösung zurückgegeben, welche weiterhin bei Zimmertemperatur gerührt wird. Diese alkalische Lösung wird mit Äthylacetat gewaschen und in eiskalte Chlorwasserstoffsäure gegossen. Diese Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingedampft, wobei eine gummiartige Masse zurückbleibt. Diese gummiartige Masse wird mit Äther verrieben, und man erhält weiße Kristalle, die aus Aceton-Hexan umkristallisiert werden. Man erhält so 1,35 g der angestrebten Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 138 bis 139°C.

Beispiel 36

1-[3-(4-Brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 12,65 g Prolin und 18,5 g Natriumbicarbonat in 390 ml Wasser gibt man eine Aufschlämmung von 39,0 g 1-(3-p-Brombenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester (Beispiel 27) in 390 ml Äthanol. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, auf die Hälfte ihres Volumens eingeengt und mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert, wobei ein Öl gebildet wird. Dieses Öl kristallisiert beim Anreiben zu einem Feststoff, der aus Aceton-Hexan umkristallisiert wird. Man erhält so 26,3 g der angestrebten Verbindung in Form brauner Nadeln, Fp. 143 bis 144°C.

Beispiel 37

1-[3-(4-Brombenzoyl)-3-brompropionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 17,7 g 1-[3-(4-Brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin (Beispiel 36) in 150 ml Essigsäure gibt man tropfenweise eine Lösung von 9,0 g Brom in 20 ml Essigsäure und anschließend 5 Tropfen Bromwasserstoffsäure in Essigsäure. Die Mischung wird 18 h gerührt, auf die Hälfte ihres Volumens eingeengt, in 300 ml Eis und Wasser gegossen

und mit Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wird zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle geklärt und im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Es werden 20,5 g der angestrebten Verbindung in Form eines weißen, amorphen Feststoff isoliert.

Beispiel 38

1-[3-Acetylthio-3-(4-brombenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer gerührten Suspension von 469 mg Kaliumthioacetat in 10 ml Äthanol gibt man 1,76 g 1-[3-(4-Brombenzoyl)-3-brompropionyl]-L-prolin (Beispiel 37). Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt, filtriert und das Filtrat bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgelöst, mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Man erhält so 1,68 g der angestrebten Verbindung als weißes Glas.

Beispiel 39

1-[3-(4-Brombenzoyl)-3-benzoylthiopropionyl]-L-prolin

Zu 440 mg Natriumhydrid, in Öl dispergiert, gibt man eine Lösung von 1,60 g Thiobenzoessäure in 25 ml Äthanol. Die Mischung wird 30 min gerührt und dann mit 4,33 g 1-[3-(4-Brombenzoyl)-3-brompropionyl]-L-prolin (Beispiel 37) versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und dann mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingedampft, wobei ein pfirsichfarbene Glas zurückbleibt. Eine 2,8 g-Portion dieses Glases wird in Äthylacetat-Hexan-Essigsäure

(75:25:2) aufgelöst und auf eine 2,5 cm x 40 cm, mit Silikagel gefüllte Kolonne gegeben. Die Säule wird mit dem gleichen Lösungsmittelsystem eluiert (100 ml Reservolumen), wobei man 50 ml-Fractionen abnimmt. Aus der Fraktion Nr. 2 wird die angestrebte Verbindung als Glas isoliert.

Beispiel 40

4-Benzoylbuttersäure-hydroxysuccinimidester

Zu 25 g 4-Benzoylbuttersäure, in 200 ml Dioxan teilweise gelöst, gibt man 14,45 g N-Hydroxysuccinimid. Die Mischung wird gerührt und eine Lösung von 26,8 g Dicyclohexylcarbodiimid in 100 ml Dioxan wird tropfenweise zugesetzt. Diese Mischung wird 18 h gerührt, filtriert und das Filtrat eingedampft, wobei ein Öl zurückbleibt. Dieses Öl wird mit Hexan zu einem Feststoff verrieben. Der Feststoff wird aus Dichlormethan-Hexan unter Kühlen umkristallisiert, und man erhält 24,6 g der angestrebten Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 117 bis 120°C.

Beispiel 41

1-(4-Benzoylbutyryl)-L-prolin

Zu einer gerührten Lösung von 9,78 g Prolin und 14,3 g Natriumbicarbonat in 340 ml Wasser gibt man 340 ml Äthanol, die 24,6 g 4-Benzoylbuttersäure-hydroxysuccinimidester (Beispiel 40) teilweise gelöst enthalten. Die Mischung wird 18 h gerührt, auf die Hälfte ihres Volumens eingengt und mit konz. Chlorwasserstoffsäure in einem Eisbad angesäuert. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei eine gummiartige Masse zurückbleibt. Diese wird mit Hexan, das etwas Dichlormethan enthält, zu einem Feststoff verrieben. Der Feststoff wird in 100 ml warmem Aceton aufgelöst, filtriert und mit

150 ml Hexan versetzt. Die Mischung wird in einem Eisbad gerührt, wobei man 14,9 g der angestrebten Verbindung in Form weißer Kristalle, Fp. 102 bis 105°C, erhält.

Beispiel 42

1-(4-Brom-4-benzoylbutyryl)-L-prolin

Zu einer Lösung von 11,5 g 1-(4-Benzoylbutyryl)-L-prolin (Beispiel 41) in 115 ml Essigsäure gibt man tropfenweise eine Lösung von 6,4 g Brom in 25 ml Essigsäure. Die Mischung wird 18 h gerührt, auf 1/3 ihres Volumens eingengt, in Eis und Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einer gelben, gummiartigen Masse eingedampft. Diese gummiartige Masse wird in Dichlormethan aufgelöst, auf eine 3,8 cm x 50 cm Säule, beschickt mit Silikagel, welches mit Dichlormethan benetzt wurde, gegeben und mit Äthylacetat-Essigsäure (1:1) eluiert, wobei man 100 ml-Fractionen abnimmt. Aus Fraktion Nr. 7 erhält man 2,1 g eines Feststoffs, der in Dichlormethan aufgelöst wird. Man filtriert durch Celite, dampft bis zur Trockene ein und erhält so 2,0 g der angestrebten Verbindung als orangefarbene, gummiartige Masse.

Beispiel 43

1-(4-Acetylthio-4-benzoylbutyryl)-L-prolin

Zu einer Lösung von 2,0 g 1-(4-Brom-4-benzoylbutyryl)-L-prolin (Beispiel 42) in 20 ml Äthanol gibt man 752 mg Kaliumthioacetat. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt, zur Trockene eingedampft und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die Dichlormethanschicht wird abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und eingedampft, wobei eine gummiartige Masse zurückbleibt. Diese gummiartige Masse wird in Äthylacetat-

Hexan-Essigsäure (75:25:2) aufgelöst und an einer 2,5 cm x 40 cm Silikagel-Säule (100 ml Rückhaltevolumen) chromatographiert, wobei man 50 ml-Fraktionen abnimmt. Die Fraktionen 3 bis 6 werden vereinigt, und man erhält die angestrebte Verbindung.

Beispiel 44

1-[3-(3-Fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin-methylester

Zu einer Lösung von 2,10 g 3-(4-Fluorbenzoyl)-2-methylpropionsäure (Beispiel 2) in 20 ml Tetrahydrofuran gibt man 1,62 g 1,1'-Carbonyldiimidazol. Die Mischung wird 1 h bei Zimmertemperatur gerührt, danach mit 1,66 g L-Prolin-methylester versetzt und weitere 18 h gerührt. Die Mischung wird im Vakuum bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand wird zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit 1N Chlorwasserstoffsäure, Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene im Vakuum eingedampft. Dabei erhält man 1,98 g der angestrebten Verbindung als gummiartige Masse.

Beispiel 45

1-[3-(3-Fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin

Eine 1,98 g-Portion 1-[3-(3-Fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin-methylester (Beispiel 44) wird in 2 ml Tetrahydrofuran aufgelöst und mit 20 ml 1N Natriumhydroxidlösung versetzt. Die Mischung wird 4 h bei Zimmertemperatur gerührt, in einem Eisbad gekühlt, mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einer gummiartigen Masse eingedampft.

Diese gummiartige Masse wird mit Äther verrieben, wobei man 500 mg der angestrebten Verbindung in Form eines weißen Feststoffs erhält.

Beispiel 46

3-(3-Chlorbenzoyl)-2-methylpropionsäure

Zu einer Lösung von 11,8 g  $\alpha$ -(3-Chlorphenyl)-4-morpholinacetonitril in 50 ml Tetrahydrofuran gibt man 60 Tropfen einer 30%igen Kaliumhydroxidlösung in Methanol. Zu der Lösung gibt man 4,62 ml Methacrylnitril. Nach einstündigem Rühren wird die Mischung bis zur Trockene konzentriert und der Rückstand in Dichlormethan aufgelöst. Die Lösung wird durch eine kurze Kolonne, beschickt mit wäßrigem Magnesiumsilikat, gegeben und das Eluat konzentriert, wobei man 15,5 g eines gelben Öls erhält. Das Öl wird auf einem Dampfbad 1 h in einer Mischung von 75 ml Essigsäure und 5 ml Wasser erhitzt. Dann entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und versetzt den Rückstand mit Wasser. Durch Filtrieren erhält man 11,2 g 3-(3-Chlorbenzoyl)-2-methylpropionitril in Form von Kristallen, Fp. 72 bis 75°C.

Eine Mischung der vorstehend beschriebenen Verbindung (7,9 g) und 75 ml konz. Chlorwasserstoffsäure wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und filtriert, und man erhält 8,5 g der angestrebten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. 102 bis 105°C.

Beispiel 47

3-(4-Chlorbenzoyl)-2-methylpropionsäure

Zu einer Mischung von 152,2 g p-Toluolsulfonsäure und 148,1 g Morpholin in 700 ml Tetrahydrofuran gibt man 102 g 4-Chlorbenzaldehyd in 200 ml Tetrahydrofuran. Die Mischung wird 6 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit 65,1 g Kaliumcyanid in 100 ml Wasser versetzt. Die

Mischung wird 18 h unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgelöst, die Lösung mit Natriumbisulfitlösung gewaschen und durch eine mit wäßrigem Magnesiumsilikat beschickte Säule laufenlassen. Das Filtrat wird bis fast zur Trockene konzentriert und dann mit Hexan versetzt. Durch Filtration erhält man 87,5 g  $\alpha$ -(4-Chlorphenyl)-4-morpholinacetonitril in Form weißer Kristalle, Fp. 70°C. Zu der vorstehend beschriebenen Verbindung (87,5 g) in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man 25 ml einer 30%igen Lösung von Kaliumhydroxid in Äthanol. Die Mischung wird mit 33,5 ml Methacrylnitril versetzt. Dann wird die Mischung 50 h bei Zimmertemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgelöst und durch eine mit wäßrigem Magnesiumsilikat beschickte Säule laufenlassen. Das Eluat wird konzentriert und mit Hexan verdünnt, wobei man 50 g weiße Kristalle, Fp. 158 bis 160°C, erhält.

Eine Mischung der vorstehend beschriebenen Verbindung (50 g) in 400 ml Essigsäure und 100 ml Wasser wird 18 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgelöst. Die Lösung wird durch eine mit wäßrigem Magnesiumsilikat beschickte Säule laufenlassen und das Eluat konzentriert, wobei ein gelbes Öl zurückbleibt. Durch Kristallisation aus Hexan erhält man 57 g 3-(4-Chlorbenzoyl)-2-methylpropionitril in Form von Kristallen, Fp. 80 bis 82°C.

Die vorstehend beschriebene Verbindung wird mit konz. Chlorwasserstoffsäure unter Rückfluß erhitzt, und man erhält die angestrebte Verbindung, Fp. 125 bis 129°C.

Beispiel 481-[3-Acetylthio-3-(1-naphthoyl)-2-methylpropionyl]-  
L-prolin

Zu einer Mischung von 133,2 g p-Toluolsulfonsäure und 130,7 g Morpholin in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man 98,0 g 1-Naphthaldehyd und erhitzt die Mischung 6 h unter Rückfluß. Die gekühlte Mischung wird mit 48,8 g Kaliumcyanid in 100 ml Wasser versetzt. Dann wird die Mischung 18 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase und die Extrakte werden vereinigt, mit gesättigter Natriumbisulfitlösung gewaschen und durch eine Säule gegeben, die mit wäßrigem Magnesiumsilikat gefüllt ist. Das Eluat wird konzentriert, mit Hexan verdünnt und filtriert, und man erhält 123 g  $\alpha$ -(1-Naphthyl)-4-morpholinacetonitril in Form von Kristallen, Fp. 88 bis 89°C.

Zu der vorstehend beschriebenen Verbindung (120 g) in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man 35 ml einer 30%igen Lösung von Kaliumhydroxid in Äthanol und 43,6 ml Methacrylnitril. Die Mischung wird 24 h bei Zimmertemperatur gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit 600 ml 6N Chlorwasserstoffsäure versetzt und die Mischung wird 18 h unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der organische Extrakt mit Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Hexan verrieben, wobei man 19,2 g 3-(1-Naphthoyl)-2-methylpropionsäure in Form von Kristallen, Fp. 111 bis 114°C, erhält.

Die vorstehend beschriebene Verbindung (12,0 g) wird in 100 ml Dioxan aufgelöst und mit 5,70 g N-Hydroxysuccinimid versetzt. Zu der Mischung gibt man im Verlauf von 15 min 10,2 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid in 100 ml Dioxan. Die Mischung wird über Nacht gerührt, filtriert und der Filterkuchen mit Dioxan gewaschen. Das Filtrat wird konzentriert, mit Hexan versetzt und filtriert. Der Feststoff wird aus Dichlormethan-Hexan umkristallisiert, und man erhält 3-(1-Naphthoyl)-2-methylpropionsäurehydroxysuccinimid-ester in Form weißer Kristalle, Fp. 170°C.

Die vorstehend beschriebene Verbindung (3,4 g) wird in 40 ml Äthanol aufgeschlämmt und zu einer Lösung von 2,30 g L-Prolin und 1,68 g Natriumcarbonat in 40 ml Wasser gegeben. Die Mischung wird 1 Woche bei Zimmertemperatur gerührt, auf die Hälfte ihres Volumens eingeengt, abgekühlt und mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert, der Extrakt mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, und man erhält 1-[3-(1-Naphthoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin.

Die vorstehend beschriebene Verbindung wird in die Diastereoisomeren A und B aufgetrennt und jedes Isomere wird gemäß Beispiel 19 mit Brom umgesetzt, wobei man 1-[3-Brom-3-(1-naphthoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin als Glas erhält (bromiertes Isomer A und bromiertes Isomer B). Die vorstehend beschriebenen Verbindungen werden gemäß Beispiel 21 mit Kaliumthioacetat umgesetzt, und man erhält so die angestrebten Verbindungen.

Beispiel 491-[3-Acetylthio-3-(3-chlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer kalten Lösung von 76 g p-Toluolsulfonsäure in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man 87 g Morpholin und 50,6 g m-Chlorbenzaldehyd. Die Mischung wird 2,5 h unter Rückfluß erhitzt und 100 ml Tetrahydrofuran werden abdestilliert. Die Mischung wird gekühlt und mit einer Lösung von 28,6 g Kaliumcyanid in 100 ml Wasser versetzt. Dann wird die Mischung 5 h unter Rückfluß erhitzt und im Vakuum bis zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgelöst und die Lösung mit Wasser, Natriumbisulfitlösung, gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird durch eine kurze, mit wäßrigem Magnesiumsilikat beschickte Säule gegeben. Dann erhitzt man das Eluat unter Rückfluß und gibt gleichzeitig so lange Hexan zu, bis sich Kristalle abscheiden. Nach Abkühlen und Filtrieren erhält man 78 g  $\alpha$ -(3-Chlorphenyl)-4-morpholinacetonitril als Kristalle, Fp. 72 bis 73°C.

Zu der vorstehend beschriebenen Verbindung (23,6 g) in 100 ml Tetrahydrofuran gibt man 120 Tropfen einer 30%igen Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol. Diese Mischung wird mit 4,1 ml Acrylnitril versetzt. Nach einstündigem Rühren wird die Mischung im Vakuum bis zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgelöst und durch eine kurze Säule gegeben, die mit wäßrigem Magnesiumsilikat gefüllt ist. Man konzentriert das Eluat im Vakuum und erhält 36,6 g eines gelben Öls. Das Öl wird auf einem Dampfbad 1 h zusammen mit einer Mischung von 150 ml Essigsäure und 10 ml Wasser erhitzt. Dann entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und behandelt den Rückstand mit Wasser. Die Mischung wird filtriert, und man erhält 18,8 g 3-(3-Chlorbenzoyl)-propionitril als Kristalle, Fp. 49 bis 51°C.

Eine Mischung der vorstehend beschriebenen Verbindung (8,1 g) und 80 ml konz. Chlorwasserstoffsäure wird 7 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen entsteht ein Öl, welches kristallisiert. Man erhält 8,8 g 3-(3-Chlorbenzoyl)-propionsäure als Kristalle, Fp. 105 bis 107°C.

Die vorstehend beschriebene Verbindung wird, wie in Beispiel 15 beschrieben, in 3-(3-Chlorbenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester umgewandelt und, wie in Beispiel 16 beschrieben, mit L-Prolin gekoppelt, wobei man 1-[3-(3-Chlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin erhält. Die vorstehend beschriebene Verbindung wird, wie in Beispiel 20 beschrieben, mit Brom in Essigsäure umgesetzt, und man erhält 1-[3-Brom-3-(3-chlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin. Die vorstehend beschriebene Verbindung wird gemäß Beispiel 21 in einer Mischung von Äthanol-Wasser (1:1) mit Kaliumthioacetat umgesetzt, und man erhält die angestrebte Verbindung in Form eines Glases.

#### Beispiel 50

##### 1-[3-Acetylthio-3-(4-tert.-butylbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer gerührten Mischung von 17,0 g tert.-Butylbenzol und 13,0 g Bernsteinsäureanhydrid in 340 ml 1,1,2,2-Tetrachloräthan gibt man 36 g Aluminiumchlorid. Die Mischung wird 3 h bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wird dann in 170 ml eiskalte 6N Chlorwasserstoffsäure gegossen. Man läßt bei Zimmertemperatur über Nacht eindunsten. Der zurückbleibende Schlamm wird mit 300 ml siedendem Wasser gerührt, abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wird in 1,5 l kochendem Wasser aufgelöst, das 20 g Natriumcarbonat enthält. Die heiße Mischung wird filtriert und das Filtrat mit 100 ml 6N Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Durch Abkühlen und Filtrieren erhält man einen braunen Feststoff, der aus Äthanol-Wasser um-

kristallisiert wird. Auf diese Weise werden 28 g des Produkts, Fp. 85 bis 89°C, erhalten. Durch Umkristallisation aus Benzol-Petroläther erhält man 17,0 g 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure als hellgelbe Kristalle, Fp. 119 bis 121°C.

Die vorstehend beschriebene Verbindung wird, wie in Beispiel 15 beschrieben, in den 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester umgewandelt, welcher mit L-Prolin gekoppelt wird, um 1-[3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionyl]-L-prolin zu erhalten.

Die vorstehend beschriebene Verbindung wird, wie in Beispiel 20 beschrieben, mit Brom in Essigsäure umgesetzt, wobei man 1-[3-Brom-3-(4-tert.-butylbenzoyl)-propionyl]-L-prolin erhält.

Die vorstehend beschriebene Verbindung wird, wie in Beispiel 21 beschrieben, in einer Mischung von Äthanol-Wasser (1:1) mit Kaliumthioacetat umgesetzt, und man erhält die angestrebte Verbindung in Form eines Glases.

#### Beispiel 51

#### 1-[3-Acetylthio-3-(3-trifluormethylbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 5,0 g  $\alpha$ -[3-(Trifluormethyl)-phenyl]-4-morpholinacetonitril in 200 ml Tetrahydrofuran, die bei Zimmertemperatur gerührt wird, gibt man 30 Tropfen 30%ige Kaliumhydroxidlösung in Äthanol. Zu dem Gemisch gibt man 10 ml Äthylacrylat. Nach 1 h setzt man weitere 30 Tropfen 30%ige Kaliumhydroxidlösung in Äthanol und 10 ml Äthylacrylat zu. Das Gemisch wird 2 h gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Toluol wird mehrmals zugegeben und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird mit Äther gerührt, filtriert und das Lö-

sungsmittel abgedampft. Auf diese Weise erhält man Äthyl- $\gamma$ -cyano- $\gamma$ -[3-(trifluormethyl)-phenyl]-4-morpholinbutanoat (5,6 g) als Öl. Das Öl wird mit 70%igem Eisessig während 2 h erhitzt und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel entfernt, wobei ein Öl zurückbleibt. Eine Mischung des Öls und 300 ml 6N Chlorwasserstoffsäure wird 5 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumbicarbonat extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird aus Hexan kristallisiert, wobei man 3-(3-Trifluormethylbenzoyl)-propionsäure als Kristalle, Fp. 80 bis 82°C, erhält.

Gemäß Beispiel 15 wird der 3-(3-Trifluormethylbenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester hergestellt und gemäß Beispiel 16 mit L-Prolin gekoppelt. 1-[3-Trifluormethylbenzoyl)-propionyl]-L-prolin in Essigsäure wird gemäß Beispiel 20 mit Brom umgesetzt, und man erhält 1-[3-Brom-3-(3-trifluormethylbenzoyl)-propionyl]-L-prolin. Die vorstehend beschriebene Verbindung wird mit Kaliumthioacetat in Äthanol-Wasser (1:1), wie in Beispiel 21 beschrieben, umgesetzt, und man erhält die angestrebte Verbindung als Glas.

#### Beispiel 52

##### 1-[3-Acetylthio-3-(3,4-dichlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer Mischung von 122 ml Morpholin und 124 g p-Toluolsulfonsäure in 150 ml Tetrahydrofuran gibt man 106,3 g 3,4-Dichlorbenzaldehyd in 50 ml Tetrahydrofuran. Die Mischung wird 2 h auf einem Dampfbad erhitzt und mit einer

Aufschlammung von 45 g Kaliumcyanid in 30 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit einer Lösung von Natriumbisulfit versetzt und die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumbisulfitlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Benzol aufgelöst und mit Petroläther verdünnt; man erhält 122 g  $\alpha$ -(3,4-Dichlorphenyl)-4-morpholinacetonitril als Kristalle, Fp. 59-60°C.

Die vorstehend beschriebene Verbindung (11,6 g) wird in 125 ml Tetrahydrofuran aufgelöst und mit 60 Tropfen einer 30%igen Lösung von Kaliumhydroxid in Äthanol versetzt. Zu der Mischung gibt man tropfenweise 6,8 ml Äthylacrylat in 50 ml Tetrahydrofuran im Verlauf von 10 min. Nach 1,5 h bei Zimmertemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Toluol wird zugegeben und das Lösungsmittel entfernt. Ein Gemisch aus Petroläther-Äther wird zugesetzt und die Mischung filtriert. Das Filtrat wird konzentriert, und man erhält 12,9 g eines gelben Öls. Das Öl wird mit 70%iger Essigsäure 2 h auf einem Dampfbad erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man Äthyl-3-(3,4-dichlorbenzoyl)-propionat.

Die vorstehend beschriebene Verbindung wird mit 6N Chlorwasserstoffsäure erhitzt, und man erhält 3-(3,4-Dichlorbenzoyl)-propionsäure. Wie in Beispiel 15 beschrieben, wird 3-(3,4-Dichlorbenzoyl)-propionsäure-hydroxysuccinimidester hergestellt und gemäß Beispiel 16 mit L-Prolin gekoppelt. Wie in Beispiel 20 beschrieben, wird das 1-[3-(3,4-Dichlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin in Essigsäure mit Brom umgesetzt, und man erhält 1-[3-Brom-3-(3,4-dichlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin.

Die vorstehend beschriebene Verbindung wird mit Kaliumthioacetat in Äthanol-Wasser (1:1), wie in Beispiel 21 beschrieben, umgesetzt, und man erhält die angestrebte Verbindung als Glas.

B e i s p i e l 53

1-[3-Acetylthio-3-(4-chlor-3-trifluormethylbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Eine 48,9 g-Probe von 5-Amino-2-chlor-1-trifluormethylbenzol wird gemäß dem in Organic Synthesis Coll., Band 5, S. 139, beschriebenen Verfahren in 4-Chlor-3-trifluormethylbenzaldehyd umgewandelt, wobei man 13,9 g eines Öls erhält.

Die vorstehend beschriebene Verbindung (13,9 g) wird einem Gemisch aus 14,3 g p-Toluolsulfonsäure und 13,0 g Morpholin in 150 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Die Mischung wird 3 h unter Rückfluß erhitzt und mit 4,9 g Kaliumcyanid in 25 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird 18 h unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird mit gesättigter Natriumbisulfitlösung und gesättigter Salzlösung gewaschen und durch eine mit wäßrigem Magnesiumsilikat beschickte Säule laufenlassen. Das Filtrat wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand aus Dichlormethan-Hexan kristallisiert; man erhält 14 g  $\alpha$ -(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-4-morpholinacetonitril in Form von Kristallen, Fp. 73 bis 74°C.

Die vorstehend beschriebene Verbindung (14 g) in 150 ml Tetrahydrofuran wird mit 1 ml einer Lösung aus 30%igem Kaliumhydroxid in Methanol versetzt. Zu der Mischung gibt man 10 ml Methylacrylat und läßt die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Das Lösungsmittel wird im

Vakuum entfernt und der Rückstand mehrere Male mit Toluol ausgezogen. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgelöst und durch eine mit wäbrigem Magnesiumsilikat gefüllte Säule geschickt. Das Filtrat wird konzentriert und man erhält ein Öl. Das Öl wird mit 70%iger Essigsäure auf einem Dampfbad erhitzt und mit 6N Chlorwasserstoffsäure, wie in Beispiel 51 beschrieben, hydrolysiert, wobei man 3-(4-Chlor-3-trifluormethylbenzoyl)-propionsäure, wie in Beispiel 15 beschrieben, erhält.

Die vorstehend beschriebene Verbindung wird gemäß Beispiel 16 in 3-(4-Chlor-3-trifluormethylbenzoyl)-propionsäurehydroxysuccinimidester umgewandelt und mit L-Prolin gekoppelt. Das 1-[3-(4-Chlor-3-trifluormethylbenzoyl)-propionyl]-L-prolin wird gemäß Beispiel 20 bromiert und das Reaktionsprodukt gemäß Beispiel 21 mit Kaliumthioacetat in Äthanol/Wasser (1:1) umgesetzt, wobei man die angestrebte Verbindung als Glas erhält.

#### Beispiel 54

##### 1-[3-Acetylthio-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Wie in Beispiel 52 beschrieben, wird 3-Fluor-4-methoxybenzaldehyd in 3-(3-Fluor-4-methoxybenzoyl)-propionsäure, Fp. 169 bis 171°C, umgewandelt.

Wie in Beispiel 15 beschrieben, überführt man die vorstehend beschriebene Verbindung in 3-(3-Fluor-4-methoxybenzoyl)-propionsäurehydroxysuccinimidester und koppelt, wie in Beispiel 16 beschrieben, mit L-Prolin. Das 1-[3-(3-Fluor-4-methoxybenzoyl)-propionyl]-L-prolin, Fp. 180 bis 182°C, wird gemäß Beispiel 20 bromiert und das Reaktionsprodukt mit Kaliumthioacetat, wie in Beispiel 21 beschrieben, in Äthanol/Wasser umgesetzt, wobei man die angestrebte Verbindung als Glas erhält.

Beispiel 551-[3-Acetylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 6,21 g Prolin und 9,07 g Natriumbicarbonat in 220 ml Wasser gibt man eine Aufschlämmung von 16,6 g 1-[3-Brom-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin in 220 ml Äthanol. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum auf die Hälfte des Volumens konzentriert, in einem Eisbad abgekühlt, filtriert und mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert (ungefährer pH 4). Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 11,8 g einer weißen, gummiartigen Masse. Die gummiartige Masse wird in 1 ml Äthylacetat, 10 ml Hexan und 0,2 ml Essigsäure aufgelöst. Nach Abkühlen und Filtrieren erhält man 3,18 g weißer Kristalle, Fp. 176 bis 180°C (mit Isomer A bezeichnet). Das Filtrat wird zweimal mit Hilfe des Lösungsmittelsystems Äthylacetat/Hexan/Essigsäure (25:25:1) über Silikagel chromatographiert, wobei man 3,2 g einer gummiartigen Masse (mit Isomer B bezeichnet) erhält.

Isomer A wird mit N,N-Dicyclohexylamin in Aceton umgesetzt, und man erhält das Dicyclohexylaminsalz von Isomer A, Fp. 164 bis 166°C.

Isomer B wird mit N,N-Dicyclohexylamin in Aceton umgesetzt, und man erhält das Dicyclohexylaminsalz von Isomer B, Fp. 98 bis 100°C.

6,8 g von Isomer B in Form seines Dicyclohexylaminsalzes werden in 50 ml Wasser gelöst, abgekühlt und mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die Mischung wird mit Äthylacetat extrahiert und der Extrakt konzentriert, wo-

bei man 4,3 g einer gummiartigen Masse erhält. Diese wird in 20 ml Methanol aufgelöst und mit 20 ml Wasser und 4 ml 1N Natriumhydroxidlösung versetzt. Diese Lösung gibt man durch 50 g eines IR-120 Harzes (zuvor mit 1N Chlorwasserstoffsäure und dann mit Wasser gewaschen). Die Fraktionen, die Feststoffe enthalten, werden vereinigt und die Feststoffe zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die Dichlormethanschicht wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, und man erhält 3,3 g einer gummiartigen Masse, die aus Hexan und einer Spur Äther kristallisiert, wobei man 3,07 g weißer Kristalle, Fp. 100 bis 103°C, erhält. Durch Umkristallisation aus Äthylacetat/Hexan werden 1,5 g Kristalle, Fp. 107 bis 108°C, (reines Isomer B) erhalten.

Zu einer Lösung von 4,0 g Isomer A (Fp. 184 bis 186°C) in 90 ml Essigsäure gibt man 2,08 g Brom in 10 ml Essigsäure. Nach 18 h bei Zimmertemperatur wird die Lösung auf ein Drittel ihres Volumens konzentriert und in Eis und Wasser gegossen. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt zur Trockene eingeengt, wobei man 4,78 g 1-[3-Brom-3-(3-fluorbenzyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin als Glas erhält (Bromderivat von Isomer A).

Zu einer Lösung von 2,32 g dieses Bromderivats von Isomer A in 25 ml Äthanol gibt man 0,82 g Kaliumthioacetat und rührt die Mischung 42 h bei Zimmertemperatur. Das Lösungsmittel wird dann entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, und man erhält 2,06 g eines Feststoffs. Durch Reinigung mittels Chromatographie an Silikagel mit einem Lösungsmittelsystem Äthylacetat-Hexan-Essigsäure (25:25:1) erhält man 0,52 g eines Feststoffs. Durch Um-

kristallisation aus Äthylacetat/Hexan werden 0,3 g der angestrebten Verbindung als Kristalle, Fp. 113 bis 115°C, erhalten (aus Isomer A erhaltenes Produkt).

Ähnlich, wie oben beschrieben, wird das Isomer B bromiert, wobei man 1-[3-Brom-3-(3-trifluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin als Glas erhält (bromiertes Derivat von Isomer B). Dieses bromierte Derivat von Isomer B wird mit Kaliumthioacetat in Äthanol umgesetzt, und man erhält die angestrebte Verbindung, die sich von Isomer B ableitet.

#### Beispiel 56

##### Herstellung von 50 mg-Tabletten

<u>Pro Tablette</u>	<u>Pro 10 000 Tabletten</u>
0,050 g 1-[3-(m-Fluorbenzoyl)-2-acetylthiopropionyl]-L-prolin	500 g
0,080 g Lactose	800 g
0,010 g Maisstärke (für die Mischung)	100 g
0,008 g Maisstärke (zum Anpassen)	75 g
0,148 g	1475 g
0,002 g Magnesiumstearat (1%)	15 g
0,150 g	1490 g

1-[3-(m-Fluorbenzoyl)-2-acetylthiopropionyl]-L-prolin, Lactose und Maisstärke (für die Mischung) werden zusammen vermischt. Die Maisstärke (zum Anpassen) wird in 600 ml Wasser suspendiert und unter Rühren erhitzt, um eine Paste zu erhalten. Diese Paste wird dann dazu verwendet, die gemischten Pulver zu granulieren. Falls notwendig, wird zusätzlich Wasser zugegeben. Das nasse Granulat wird durch ein Nr. 8 Handsieb gegeben und bei etwa 50°C getrocknet. Das trockene Granulat wird dann durch ein Nr. 16 Sieb gegeben. Die Mischung wird mit 1% Magnesiumstearat als Gleitmittel versetzt und in einer geeigneten Tablettiermaschine zu Tabletten verarbeitet.

Beispiel 57Herstellung einer Suspension zur oralen Anwendung

<u>Bestandteil</u>	<u>Menge</u>
1-[3-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-2-benzoylthiopropionyl]-L-prolin	500 mg
Sorbitlösung (70% N.F.)	40 ml
Natriumbenzoat	150 mg
Saccharin	10 mg
roter Farbstoff	10 mg
Kirscharoma	50 mg
destilliertes Wasser bis zu	100 ml

Die Sorbitlösung gibt man zu 40 ml destilliertem Wasser und suspendiert darin das 1-[3-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-2-benzoylthiopropionyl]-L-prolin. Saccharin, Natriumbenzoat, Geschmacksstoff und Farbstoff werden zugegeben und aufgelöst. Das Volumen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml eingestellt. Jeder ml des Sirups enthält 5 mg 1-[3-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-2-benzoylthiopropionyl]-L-prolin.

Beispiel 58Herstellung einer Lösung für die parenterale Anwendung

In einer Lösung von 700 ml Propylenglykol und 200 ml Wasser für Injektionszwecke werden 20,0 g 1-[3-(4-Trifluormethylbenzoyl)-2-mercaptopropionyl]-L-prolin-natriumsalz unter Rühren suspendiert. Nach vollständiger Suspension wird der pH mit Chlorwasserstoffsäure auf 5,5 eingestellt und das Volumen mit Wasser für Injektionszwecke auf 1000 ml gebracht. Die Mischung wird sterilisiert, in 5,0 ml-Ampullen abgefüllt, wobei jede 2,0 ml (entsprechend 40 mg des Wirkstoffs) enthält, und unter Stickstoffatmosphäre abgeschmolzen.

Beispiel 59

1-[3-Acetylthio-5-(4-methoxy-1-naphthoyl)-propionyl]-L-prolin

3-(4-Methoxy-1-naphthoyl)-propionsäure wird, wie in den

Beispielen 15 und 16 beschrieben, an L-Prolin gekoppelt, wobei man 1-[3-(4-Methoxy-1-naphthoyl)-propionyl]-L-prolin erhält. Die vorstehend beschriebene Verbindung wird mit Brom in Essigsäure gemäß Beispiel 26 umgesetzt und das Produkt mit Kaliumthioacetat in Äthanol umgesetzt, wobei man die angestrebte Verbindung als Glas erhält.

Beispiel 60

1-[3-Acetylthio-3-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Wie in Beispiel 52 beschrieben, wird 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd in 3-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-propionsäure umgewandelt. Die vorstehend beschriebene Verbindung wird gemäß Beispiel 15 in den Hydroxysuccinimidester umgewandelt und gemäß Beispiel 16 mit L-Prolin gekoppelt. Das 1-[3-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-propionyl]-L-prolin wird gemäß Beispiel 20 mit Brom in Essigsäure umgesetzt, wobei man 1-[3-Brom-3-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-propionyl]-L-prolin erhält. Die vorstehend beschriebene Verbindung wird gemäß Beispiel 21 mit Kaliumthioacetat in Äthanol/Wasser umgesetzt, und man erhält die angestrebte Verbindung als Glas.

Beispiel 61

1-[3-Acetylthio-3-(4-biphenylcarbonyl)-propionyl]-L-prolin

Ein Gemisch von 50,0 g 3-(Biphenylcarbonyl)-propionsäure, 23,0 g N-Hydroxysuccinimid, 41,3 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid und 400 ml Dioxan wird bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wird filtriert und das Filtrat zu einem Öl konzentriert, das aus Chloroform/Hexan kristallisiert, wobei man 38 g Kristalle, Fp. 160 bis 163°C, erhält. Durch Umkristallisation aus Chloroform/Äthanol werden 32 g cremefarbener Kristalle, Fp. 163 bis 164°C, erhalten. Eine Mischung der vorstehend beschriebenen Verbindung (20 g), 9,9 g L-Prolin, 14,3 g Natriumbicarbonat und 170 ml Was-

ser sowie 200 ml Äthanol wird bei Zimmertemperatur gerührt und auf die Hälfte des Volumens konzentriert. Die Mischung wird mit konz.HCl angesäuert und filtriert, wobei man 24,0 g eines leichtgetönten Feststoffs erhält. Der Feststoff wird in Dichlormethan aufgelöst und mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konz. HCl angesäuert, filtriert und der Feststoff mit Wasser gewaschen, wobei 10 g leichtgetönter Kristalle, Fp. 128 bis 131°C, erhalten werden. Durch Umkristallisation aus Dichlormethan/Hexan erhält man weiße Kristalle, Fp. 131 bis 133°C. Die vorstehend beschriebene Verbindung (7,0 g) wird gemäß Beispiel 20 bromiert, wobei man 2,0 g 1-[3-Brom-3-(4-biphenylcarbonyl)-propionyl]-L-prolin, Fp. 135 bis 138°C, erhält. Die vorstehend beschriebene Verbindung (0,50 g) wird mit Natriumthioacetat in 5 ml Äthanol umgesetzt, und man erhält die angestrebte Verbindung als weiße Kristalle, Fp. 173 bis 176°C.

#### Beispiel 62

1-{3-Acetylthio-3-[4-(4-chlorphenoxy)-benzoyl]-propionyl}-L-prolin

Eine Mischung von 9,8 g 3-(4-Fluorbenzoyl)-propionsäure, 6,5 g p-Chlorphenol, 13,8 g Kaliumcarbonat und 120 ml N,N-Dimethylacetamid wird 16 h unter Argon bei 135°C gehalten. Die Mischung wird abgekühlt und in 1 l Wasser gegossen. Dann filtriert man die Mischung durch Celit und säuert das Filtrat mit konz. Chlorwasserstoffsäure an. Die Mischung wird auf 2 l verdünnt, filtriert und der Feststoff aus Äthanol/Wasser (1:1) umkristallisiert, wobei man 12,2 g farblose Nadeln, Fp. 148 bis 150°C, erhält. Die vorstehend beschriebene Verbindung wird gemäß Beispiel 15 in 3-[4-(4-Chlorphenoxy)-benzoyl]-propionsäure-hydroxy-succinimidester umgewandelt, welcher an L-Prolin gekoppelt wird und so das 1-{3-[4-(Chlorphenoxy)-benzoyl]-propionyl}-L-prolin liefert. Die vorstehend beschriebene

Verbindung wird gemäß Beispiel 20 mit Brom in Essigsäure umgesetzt, und man erhält 1-(3-Brom-3-[4-(4-chlorphenoxy)-benzoyl]-propionyl)-L-prolin. Die vorstehende Verbindung wird gemäß Beispiel 21 in einer Mischung von Äthanol/Wasser mit Kaliumthioacetat umgesetzt, wobei man die angestrebte Verbindung als Glas erhält.

Beispiel 63

1-[3-Acetylthio-3-(4-chlorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin

Eine Lösung von 14,3 g 3-(4-Chlorbenzoyl)-2-methylpropionsäure (Beispiel 47), 7,26 g N-Hydroxysuccinimid und 13 g Dicyclohexylcarbodiimid in 150 ml Dioxan wird bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck konzentriert und in 100 ml Wasser, das 7,25 g L-Prolin und 10,58 g Natriumbicarbonat enthält, aufgenommen. Die Mischung wird über Nacht bei 25 bis 35°C gerührt und durch Celit filtriert. Das Filtrat wird konzentriert, um das Äthanol zu entfernen. Dann wird konz. Chlorwasserstoffsäure zugegeben, und die Mischung mehrere Male mit Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen und getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Durch Abdampfen des Lösungsmittels erhält man eine bernsteinfarbene, gummiartige Masse, die in Äthylacetat aufgelöst wird. Dann wird Hexan zugegeben, wobei sich weiße Kristalle abscheiden. Durch Umkristallisation aus Äthylacetat erhält man farblose Nadeln, Fp. 177,5 bis 179,5, die mit Isomer A bezeichnet werden. Die vorstehende Verbindung wird gemäß Beispiel 20 bromiert und das Produkt gemäß Beispiel 21 in Äthanol/Wasser mit Kaliumthioacetat umgesetzt, wobei man die angestrebte Verbindung als Glas erhält.

Beispiel 64

1-[3-Acetylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin  
3-(3-Fluorbenzoyl)-propionsäure wird gemäß Beispiel 47

aus 3-Fluorbenzaldehyd hergestellt. Man erhält gelbe Nadeln, Fp. 97 bis 99°C. Zu einer Mischung der vorstehenden Verbindung (9,8 g) und 5,75 g N-Hydroxysuccinimid in 80 ml Dioxan gibt man eine Lösung von 10,3 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid in 40 ml Dioxan. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird dann mit Hexan verrieben, wobei man 13,7 g leichtgetönte Kristalle, Fp. 115 bis 122°C, erhält. Durch Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan werden 11 g weiße Kristalle, Fp. 130 bis 133°C, erhalten. Die vorstehend beschriebene Verbindung (11 g) wird als Aufschlämmung in 210 ml Äthanol zu einer Lösung von 9,24 g Natriumbicarbonat und 6,33 g L-Prolin in 210 ml Wasser gegeben. Nach 18stündigem Rühren bei Zimmertemperatur konzentriert man die Lösung im Vakuum auf die Hälfte des Volumens, kühlt ab und säuert mit konz. Chlorwasserstoffsäure an. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und die Extrakte werden mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und man erhält 10,8 g einer gummiartigen Masse. Verreiben mit Hexan, das eine Spur Äther enthält, liefert 8,6 g weiße Kristalle, Fp. 84 bis 89°C. Die vorstehend beschriebene Verbindung (6,42 g) wird gemäß Beispiel 20 bromiert, wobei man 1-[3-Fluorbenzoyl]-propionyl]-L-prolin als weißes Glas (7,9 g) erhält. Die vorstehende Verbindung (3,72 g) wird mit 1,48 g Kaliumthioacetat in 35 ml Äthanol während 18 h umgesetzt, und man erhält 3,4 g einer gummiartigen Masse. Diese wird über Silikagel mit Äthylacetat/Hexan/Essigsäure (75:25:2) als Lösungsmittel chromatographiert, und man erhält 2,6 g der angestrebten Verbindung als braunes Glas.

Beispiel 651-[3-Acetylthio-3-(2-naphthoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 46,8 g 2-Naphthaldehyd und 57,5 g p-Toluolsulfonsäure in 300 ml Tetrahydrofuran gibt man 52,5 ml Morpholin. Die Mischung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit einer Aufschlämmung von 19,5 g Kaliumcyanid in 15 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird gerührt und 1 h am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und in 600 ml 10%ige Kaliumcarbonatlösung gegossen. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt mit Wasser, Natriumhydrogensulfit- und Salzlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Hexan verrieben, wobei man 61 g eines gelben Feststoffs erhält. Die vorstehend beschriebene Verbindung (61 g) in 400 ml Tetrahydrofuran wird mit 15 ml einer 30%igen KOH-Lösung in Äthanol versetzt. Zu der Mischung gibt man 24 ml Acrylnitril in 150 ml Tetrahydrofuran. Nach 24stündigem Rühren wird das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgelöst, mit Wasser gewaschen und die Lösung getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und man erhält 65 g einer dunklen, gummiartigen Masse. Zu der vorstehend beschriebenen Verbindung (65 g) gibt man 230 ml Essigsäure und 38 ml Wasser. Die Mischung wird 1,5 h unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel anschließend entfernt. Der Rückstand wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgelöst, die Lösung mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Das Lösungsmittel wird entfernt, und man erhält 60 g einer dunklen, gummiartigen Masse. Eine Mischung der vorstehenden Verbindung (60 g) und 200 ml 6N Chlorwasserstoffsäure wird 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt, filtriert und der Feststoff mit Wasser gewaschen. Auf diese Weise erhält man 49,6 g 3-(2-Naphthoyl)-propionsäure, Fp. 147 bis 155°C. Durch Umkristallisation werden Kristalle, Fp. 168 bis 170°C, erhalten. Zu einer Aufschlämmung der vorstehenden Verbin-

dung (9,12 g) in 60 ml Dioxan gibt man eine Lösung von 8,24 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid in 40 ml Dioxan und 4,6 g N-Hydroxysuccinimid. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum konzentriert. Den Rückstand verreibt man mit Hexan/Äther und erhält 13,0 g eines Feststoffs, Fp. 153 bis 160°C. Der Feststoff wird in 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgelöst und mit Hexan (160 ml) versetzt. Durch Filtration erhält man 9,8 g weiße Kristalle, Fp. 162 bis 165°C. Die vorstehend beschriebene Verbindung (9,8 g) wird als Aufschlammung in 160 ml Äthanol mit einer Lösung von 5,18 g L-Prolin und 7,58 g NaCO<sub>3</sub> in 160 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und die Lösung auf die Hälfte ihres Volumens konzentriert. Dann extrahiert man die Lösung mit Äthylacetat, kühlt und säuert mit konz. HCl an. Diese Mischung wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und der Extrakt mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Man entfernt das Lösungsmittel und erhält 9,5 g einer gummiartigen Masse, die über Silikagel mit Äthylacetat/Hexan/Essigsäure als Lösungsmittel chromatographiert wird; man erhält 5,5 g Kristalle, Fp. 115 bis 118°C. Die vorstehende Verbindung, 3-(2-Naphthoyl)-propionyl-L-prolin, (3,24 g) wird gemäß Beispiel 20 bromiert, wobei man 1-[3-Brom-3-(2-naphthoyl)-propionyl]-L-prolin als Glas erhält (2,55 g). Die vorstehend beschriebene Verbindung (2,55 g) wird in 30 ml Äthanol während 18 h mit Natriumthioacetat umgesetzt, wobei man die angestrebte Verbindung als weißes Glas erhält.

#### Beispiel 66

1-[3-Acetylthio-3-(4-chlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin  
 Zu einer Lösung von 34 g 1-[3-(4-Chlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin (Beispiel 18) in 300 ml Essigsäure gibt man 17,5 g Brom. Das Gemisch wird 24 h gerührt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird

zwischen Dichlormethan und wäßriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Man trennt die wäßrige Schicht ab und gibt sie tropfenweise in eine Mischung von Eis und konz. Chlorwasserstoffsäure. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Das Lösungsmittel wird dann entfernt, und man erhält 44 g eines gelben Glases. Eine Mischung von 0,54 g Natriummethoxid und 1,14 g Thioessigsäure in 15 ml Äthanol wird mit 2,0 g der vorstehenden Verbindung versetzt und diese Mischung 2 h gerührt. Dann gießt man die Mischung auf zerstoßenes Eis und extrahiert mit Dichlormethan. Der Extrakt wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wobei man 1,5 g der angestrebten Verbindung als gelbes Glas erhält.

#### Beispiel 67

1-[3-Benzoylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin  
2,44 g Natriumhydrid (60% Öldispersion) werden mit Hexan gewaschen. Zu dem Hydrid gibt man 1,6 g Thiobenzoessäure in 25 ml Äthanol. Diese Mischung wird mit 3,7 g 1-[3-Brom-3-(3-fluorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin versetzt und die Mischung wird 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Man trennt die organische Schicht ab, wäscht mit Wasser und Salzlösung und trocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man 4,5 g einer gummiartigen Masse. Diese wird über Silikagel mit Äthylacetat/Hexan/Essigsäure als Lösungsmittel chromatographiert. Man erhält 2,5 g der angestrebten Verbindung als Glas.

#### Beispiel 68

1-[3-(Acetylthio)-3-(2-naphthoyl)-propionyl]-L-prolin  
Eine Lösung von 46,8 g 2-Naphthaldehyd und 57,5 g p-Toluolsulfonsäure in 300 ml Tetrahydrofuran wird mit 52,5 ml

Morpholin versetzt. Die Mischung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit einer Aufschlämmung von 19,5 g Kaliumcyanid in 15 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird wiederum 1 h refluxiert, abgekühlt und dann in 600 ml einer 10%igen Kaliumcarbonatlösung gegossen. Man extrahiert die Mischung mit Dichlormethan und wäscht die Extrakte mit Wasser, 600 ml einer 10%igen Natriumhydrogensulfitlösung und Salzlösung. Der Extrakt wird getrocknet ( $MgSO_4$ ) und das Lösungsmittel entfernt. Man verreibt den Rückstand mit Hexan und erhält 61,7 g  $\alpha$ -(2-Naphthyl)-4-morpholin-acetonitril als gelben Feststoff.

Zu dem vorstehend beschriebenen Feststoff (61,7 g) in 400 ml Tetrahydrofuran gibt man 15 ml einer 30%igen KOH-Lösung in Äthanol. Die Mischung wird mit 24 ml Acrylnitril in 150 ml Tetrahydrofuran versetzt (exotherme Reaktion  $20^\circ C \longrightarrow 38^\circ C$ ). Man rührt die Mischung während 18 h bei Zimmertemperatur und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgelöst und mit Wasser gewaschen. Man entfernt das Lösungsmittel und erhält 65 g einer dunklen, gummiartigen Masse. Eine Mischung der vorstehend beschriebenen Verbindung (65 g), 230 ml Essigsäure und 38 ml Wasser werden 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in  $CH_2Cl_2$  aufgelöst. Man wäscht den Extrakt mit Wasser und Salzlösung, trocknet ( $MgSO_4$ ), entfernt das Lösungsmittel und erhält 60 g einer gummiartigen Masse. Eine Mischung der vorstehenden Verbindung und 200 ml 6N HCl wird 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und filtriert, und man erhält 49,6 g rohe 3-(2-Naphthoyl)-propionsäure als braunen Feststoff, Fp. 147 bis  $155^\circ C$ . Dieser Feststoff wird mit 500 ml heißem Äthylacetat extrahiert. Aus dem Äthylacetatextrakt erhält man in zwei Kristallisationsschritten 24,3 g Kristalle. Durch zweimaliges Um-

kristallisieren aus Äthylacetat werden 10,5 g braune Kristalle, Fp. 168 bis 170°C, erhalten.

Zu einer Aufschlämmung von 9,12 g 3-(2-Naphthoyl)-propionsäure und 4,6 g N-Hydroxysuccinimid gibt man 8,24 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid in 40 ml Dioxan. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird zur Trockene konzentriert und der Rückstand mit Hexan/Äther verrieben, wobei man 13,0 g eines Feststoffs erhält. Dieser Feststoff wird in 150 ml Dichlormethan aufgelöst und mit 160 ml Hexan versetzt. Durch Filtration erhält man 9,8 g N-Hydroxysuccinimidester der 3-(2-Naphthoyl)-propionsäure, Fp. 162 bis 165°C.

Die vorstehende Verbindung (9,77 g) wird als Aufschlämmung in 160 ml Äthanol zu einer Lösung von 5,18 g L-Prolin und 7,58 g Natriumbicarbonat in 160 ml Wasser gegeben. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und im Vakuum auf die Hälfte ihres Volumens konzentriert. Dann extrahiert man die Mischung mit Äthylacetat, kühlt in einem Eisbad und säuert mit konz. Chlorwasserstoffsäure an. Die angesäuerte Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ). Man entfernt das Lösungsmittel und erhält 9,5 g 1-[3-(2-Naphthoyl)-propionyl]-L-prolin als gummiartige Masse. Durch Chromatographie dieser gummiartigen Masse an einer 3,8 cm x 45 cm großen, mit Silikagel (60 bis 200 Maschen) beschickten Säule unter Verwendung von Äthylacetat/Hexan/Essigsäure (1:1:0,4) als Lösungsmittel erhält man 5,5 g Kristalle, die aus Dichlormethan/Hexan umkristallisiert werden. Auf diese Weise werden 4,9 g weiße Kristalle, Fp. 116 bis 118°C, erhalten.

3,24 g der vorstehenden Verbindung in 35 ml Essigsäure werden mit 1,6 g Brom in 10 ml Essigsäure versetzt. Die

Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt, im Vakuum auf die Hälfte des Volumens konzentriert und in Eis und Wasser gegossen. Dann wird die Mischung mit Dichlormethan extrahiert, die Extrakte werden mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 4,0 g einer gummiartigen Masse. Diese gummiartige Masse wird an Silikagel mit Äthylacetat/Hexan/Essigsäure (1:1:0,4) als Lösungsmittel chromatographiert. Durch Konzentrieren der Säulenfraktionen erhält man 2,6 g 1-[3-Brom-3-(2-naphthoyl)-propionyl]-L-prolin als weißen, amorphen Feststoff, Fp. 50 bis 80°C.

30 ml Äthanol werden in einem Eisbad unter Köhlen mit 380 mg Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Öl) und 0,67 ml Thioessigsäure versetzt. Nach 30minütigem Rühren gibt man 2,55 g 1-[3-Brom-3-(2-naphthoyl)-propionyl]-L-prolin zu und rührt die Mischung während 18 h. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Den Rückstand chromatographiert man an einer Silikagelsäule mit Äthylacetat/Hexan/Essigsäure (7,5:2,5:0,2) als Lösungsmittel und erhält 1,2 g der angestrebten Verbindung als weißes Glas,  $[\alpha]_D^{25} - 36^{\circ}$  (c, 0,96 Äthanol).

[S-(R<sup>st</sup>, S<sup>st</sup>)]-1-(3-Acetylthio-3-benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin und [S-(R<sup>st</sup>, R<sup>st</sup>)]-1-(3-Acetylthio-3-benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin

Gemäß Beispiel 11 werden 22,6 g (S)-1-(3-Benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin (Isomer A), Fp. 216 bis 219°C, in 400 ml Essigsäure mit 12,5 g Brom unter Zusatz von Bromwasserstoffgas als Katalysator bromiert. Nach 2 h konzentriert man die Lösung auf ein Drittel ihres Volumens und gießt sie auf Eis und Wasser. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und die Extrakte werden mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Durch Konzentrieren des Extraktes erhält man ein weißes Glas

[Mischung von [S-(R<sup>\*\*</sup>,S<sup>\*\*</sup>)]- und [S-(R<sup>\*\*</sup>,R<sup>\*\*</sup>)]-1-(3-Brom-3-benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin].

Gemäß Beispiel 12 setzt man 23,9 g der vorstehend beschriebenen Verbindungen (Mischung der Diastereoisomeren) in 2,2 l Acetonitril mit Natriumthioacetat [hergestellt aus 9,0 ml Thioessigsäure und 2,92 g NaH (60%ige Öldispersion)] um. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und mit 90 ml Essigsäure versetzt. Dann entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und verteilt den Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man 23 g einer gummiartigen Masse erhält. Diese gummiartige Masse wird in heißem Äthylacetat aufgelöst und die Lösung abgekühlt und filtriert (2,7 g eines Feststoffs). Zu dem Filtrat gibt man 70 ml Hexan und dekantiert das Lösungsmittel von dem gummiartigen Material ab. Die dekantierte Lösung wird konzentriert, wobei man 19,1 g einer gummiartigen Masse erhält, welche an einer 5 cm x 63,5 cm großen, mit Silikagel (60 bis 200 Maschen) gefüllten Säule unter Verwendung von Äthylacetat/Hexan/Essigsäure (5:5:0,2) chromatographiert wird. Aus den ersten Fraktionen erhält man 4,53 g eines Feststoffs, der aus Äthylactat/Hexan kristallisiert wird, wobei 3,14 g weiße Kristalle, Fp. 123 bis 125°C, erhalten werden. Durch Umkristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 3,0 g weiße Kristalle, Fp. 160 bis 161°C, von [S-(R<sup>\*\*</sup>,S<sup>\*\*</sup>)]-1-(3-Acetylthio-3-benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin;  $[\alpha]_D^{23} + 275^\circ \pm 1$  (c, 0,956 Äthanol). Die von der Säule abgenommenen Fraktionen, welche aufgrund von Dünnschichtchromatographie eine Mischung der Diastereomeren enthalten, werden nochmals chromatographiert. Die später abgenommenen Fraktionen, die eine Komponente enthalten, werden vereinigt, und man erhält 4;1 g [S-(R<sup>\*\*</sup>,R<sup>\*\*</sup>)]-1-(3-

Acetylthio-3-benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin als weißes Glas,  $[\alpha]_D^{23} - 91^\circ \pm 1$  (c, 1,08 Äthanol).

Beispiel 70

[S-(R<sup>3\*</sup>,S<sup>3\*</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin und [S-(R<sup>3\*</sup>,R<sup>3\*</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin

Gemäß Beispiel 55 werden 4,0 g (S)-1-[3-(3-Fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin (Isomer A), Fp. 182 bis 185°C, bromiert, wobei man das Bromderivat von Isomer A [Mischung aus [S-(R<sup>3\*</sup>,S<sup>3\*</sup>)]- und [S-(R<sup>3\*</sup>,R<sup>3\*</sup>)]-1-[3-Brom-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin] erhält. Durch chromatographische Trennung der Mischung an einer Prep LC/500 Säule mit Hexan/Äthylacetat/Essigsäure (75:25:2) als Lösungsmittel erhält man 1,68 g eines reinen, mit X bezeichneten Diastereomers und 0,74 g eines reinen, mit Y bezeichneten Diastereomers. Durch Umsetzung des mit X bezeichneten Diastereomers mit Kaliumthioacetat in Äthanol während 4 Tagen erhält man die angestrebten Verbindungen (Mischung der Diastereomere). Durch Umsetzung des mit Y bezeichneten Diastereomers mit Kaliumthioacetat in Äthanol während 4 Tagen erhält man die angestrebten Verbindungen (als Mischung der Diastereomere). Durch Chromatographie der Mischung an einer Silikagelsäule mit Äthylacetat/Hexan/Essigsäure (5:5:0,2) kann man die Diastereomere auftrennen und erhält [S-(R<sup>3\*</sup>,S<sup>3\*</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin, Fp. 158 bis 159°C;  $[\alpha]_D + 252^\circ \pm 3$  (c, 0,318 in Äthanol), und [S-(R<sup>3\*</sup>,R<sup>3\*</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin als weißes Glas,  $[\alpha]_D - 147^\circ \pm 1$  (Konzentration 0,834 in Äthanol).

Beispiel 71

[R-(R<sup>\*\*</sup>,S<sup>\*\*</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin und [R-(R<sup>\*\*</sup>,R<sup>\*\*</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin

Gemäß Beispiel 55 wird (R)-1-[3-(3-Fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin (Isomer B), Fp. 107 bis 108°C, vom (S)-Diastereomer (Isomer A) getrennt. Die vorstehend beschriebene Verbindung (Isomer B, Fp. 107 bis 108°C) (4,76 g) in 50 ml Essigsäure wird mit 2,48 g Brom in 25 ml Essigsäure versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend filtriert man die Mischung, wäscht den Feststoff mit Petroläther (Kp. 30 bis 60°C) und erhält so 3,26 g weiße Kristalle, Fp. 128 bis 135°C (Zers.). Aus der Mutterlauge werden weitere 2,9 g Feststoff gewonnen. Die Feststoffe sind eine Mischung von [R-(R<sup>\*\*</sup>,S<sup>\*\*</sup>)]- und [R-(R<sup>\*\*</sup>,R<sup>\*\*</sup>)]-1-[3-Brom-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin.

Eine Probe (5,7 g) der Mischung wird mit Natriumthioacetat [hergestellt aus 1,8 ml Thioessigsäure und 0,885 g NaH (60%ige Dispersion in Öl)] in 150 ml Acetonitril während 5 min bei Raumtemperatur umgesetzt. Zu der Mischung gibt man 15 ml Essigsäure und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Man entfernt das Lösungsmittel und erhält 5,9 g einer gummiartigen Masse. Die gummiartige Masse wird mit Äthylacetat/Hexan/Essigsäure (5:5:0,2) als Lösungsmittel über Silikagel chromatographiert, und man erhält 1,5 g [R-(R<sup>\*\*</sup>,R<sup>\*\*</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin als weißes Glas;  $[\alpha]_D^{20} + 1$  (Konzentration 1,075 in Äthanol) und 0,45 g [R-(R<sup>\*\*</sup>,S<sup>\*\*</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(3-fluorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin als weiße Kristalle,

Fp. 86 bis 98°C. Umkristallisation aus Dichlormethan-Petroläther (Kp. 30 bis 60°C) liefert weiße Kristalle, Fp. 91 bis 93°C,  $[\alpha]_D -325 \pm 2$  (Konzentration 0,649 in Äthanol).

### Beispiel 72

[S-(R<sup>2c</sup>, S<sup>2c</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(4-brombenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin und [S-(R<sup>2c</sup>, R<sup>2c</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(4-brombenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 100 g 4-Brombenzaldehyd in 400 ml Tetrahydrofuran gibt man 104 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat. Diese Lösung wird tropfenweise mit einer Lösung von 94,5 ml Morpholin in 100 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die Mischung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit einer Aufschlammung von 35,2 g Kaliumcyanid in 27 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird 18 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und in 1 l 10%ige Kaliumcarbonatlösung gegossen. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt mit Wasser, 10%iger Natriumbisulfidlösung und Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Hexan verrieben und filtriert, wobei man 136,2 g weiße Kristalle, Fp. 88 bis 90°C, erhält. Zu dem vorstehend beschriebenen  $\alpha$ -(4-Bromphenyl)-4-morpholinacetonitril (136,2 g) in 800 ml Tetrahydrofuran gibt man 25 ml einer 30%igen Kaliumhydroxidlösung in Äthanol. Die gerührte Mischung wird langsam mit 42,5 ml Methacrylnitril in 200 ml Tetrahydrofuran versetzt (exotherme Reaktion 17 bis 34°C). Daraufhin läßt man die Mischung während 18 h bei Zimmertemperatur rühren, filtriert und konzentriert das Filtrat auf 200 ml. Durch Zugabe von 100 ml Äther, Abkühlen und Filtrieren erhält man 113,7 g weiße Kristalle, Fp. 170 bis 175°C. Eine Mischung der vorstehenden Verbindung, 500 ml Essigsäure und 58 ml Wasser wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel, löst

den Rückstand in Dichlormethan, wäscht die Lösung mit Wasser und Salzlösung und trocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Das Lösungsmittel wird entfernt, und man erhält 83 g 2-Methyl-3-(4-brombenzoyl)-propionitril, Fp. 101 bis  $103^\circ\text{C}$ . Eine Mischung dieser Verbindung (83 g) und 400 ml einer 6N HCl wird 18 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird die Mischung in einem Eisbad abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wird mit Wasser gewaschen und in 400 ml Dichlormethan aufgelöst. Das Dichlormethan wird getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und auf einem Dampfbad konzentriert, während Hexan zugefügt wird. Durch Abkühlen und Filtrieren erhält man 72,0 g weiße Kristalle von 3-(4-Brombenzoyl)-2-methylpropionsäure, Fp. 124 bis  $125^\circ\text{C}$ .

Die vorstehende Verbindung (72 g) wird gemäß Beispiel 7 in den N-Hydroxysuccinimidester, Fp. 99 bis  $104^\circ\text{C}$ , überführt und der aktivierte Ester (94,6 g) gemäß Beispiel 9 mit 44,9 g L-Prolin gekoppelt. Man erhält 70,7 g 1-[3-(4-Brombenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin als gummiartige Masse (Mischung der Diastereomeren). Die gummiartige Masse wird in heißem Äthylacetat (200 ml) aufgelöst und zu dieser Lösung Hexan (250 ml) gegeben. Beim Abkühlen erhält man 19,3 g eines Feststoffs, der aus Äthylacetat umkristallisiert wird. Man erhält 10,3 g (S)-1-[3-(4-Brombenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin, Fp. 165 bis  $167^\circ\text{C}$  (Isomer A). Aus der Mutterlauge erhält man weiteres Isomer A, das durch Chromatographie an Silikagel gereinigt wird. Aus der Säule wird (R)-1-[3-(4-Brombenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin (Isomer B) erhalten. Zu einer Mischung von 10,2 g Isomer A in 125 ml Essigsäure gibt man 4,43 g Brom in 20 ml Essigsäure. Die Mischung wird mit wasserfreiem Bromwasserstoff versetzt und während 3 h gerührt. Dann konzentriert man die Mischung auf ein Drittel ihres Volumens und gießt sie in Eis und Wasser. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt

mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und man erhält 12,7 g eines Glases (Mischung der Diastereomeren). Eine Mischung von 10,5 g dieses Glases in 150 ml Acetonitril wird tropfenweise zu einer Mischung von Natriumthioacetat [hergestellt aus 2,9 ml Thioessigsäure und 1,4 g NaH (60%ige Öldispersion)] in 150 ml Acetonitril gegeben. Die Mischung wird 18 h bei Zimmertemperatur gerührt, mit 30 ml Essigsäure versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Man trennt die Dichlormethanschicht ab, wäscht sie mit Wasser und Salzlösung und trocknet sie ( $\text{MgSO}_4$ ). Dann wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Äthylacetat/Hexan/Essigsäure (5:5:0,2) als Lösungsmittel an einer Silikagelsäule chromatographiert. Die ersten Fraktionen, die hauptsächlich eine Komponente enthalten, werden vereinigt und an Silikagel chromatographiert, wobei 5,1 g eines Feststoffs erhalten werden. Durch Kristallisation aus Äthylacetat/Hexan erhält man 3,5 g [S-(R<sup>32</sup>,S<sup>32</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(4-brombenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin als weiße Kristalle, Fp. 136 bis 138°C;  $[\alpha]_D^{+211} \pm 1$  (Konzentration 0,971 in Äthanol). Die bei der Säulenchromatographie später abgenommenen Fraktionen enthalten gemäß Dünnschichtchromatographie eine Komponente und werden ebenfalls vereinigt, wobei man 1,2 g [S-(R<sup>32</sup>,R<sup>32</sup>)]-1-[3-Acetylthio-3-(4-brombenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin als weißes Glas erhält;  $[\alpha]_C^{-69} \pm 1$  (Konzentration 0,983 in Äthanol).

### Beispiel 73

1-[3-Acetylthio-3-(2-naphthoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin  
 Gemäß Beispiel 48 wird 2-Naphthaldehyd in 3-(2-Naphthoyl)-2-methylpropionsäure umgewandelt und an L-Prolin gekoppelt. Das 1-[3-(2-Naphthoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin wird in die Isomeren A und B aufgetrennt. Das Isomer A, nämlich

(S)-1-[3-(2-Naphthoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin, wird mit Brom in Essigsäure umgesetzt und das Produkt wird, wie für Beispiel 72 beschrieben, mit Natriumthioacetat in Essigsäure umgesetzt, wobei man die angestrebte Verbindung in Form eines Glases (Mischung der Diastereomeren) erhält.

Beispiel 74

1-[3-Benzoyl-2-methyl-3-(2-pyrimidinylthio)-propionyl]-L-prolin

Eine Probe von (S)-1-(3-Benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin wird mit Brom in Essigsäure umgesetzt, wobei man 1,84 g 1-(3-Brom-3-benzoyl-2-methylpropionyl)-L-prolin (Gemisch der Diastereomeren) erhält. Eine Lösung der vorstehenden Verbindung in 20 ml Acetonitril wird zu einer Mischung des Natriumsalzes von 2-Thiopyrimidin [hergestellt aus 0,20 g NaH (60%ige Öldispersion) und 0,56 g 2-Thiopyrimidin] in 30 ml Acetonitril gegeben. Die Mischung wird 18 h gerührt und mit 0,4 ml Essigsäure versetzt. Dann wird die Mischung filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgelöst, mit Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Dann entfernt man das Lösungsmittel und chromatographiert den Rückstand (2,0 g) mit Äthylacetat/Hexan/Essigsäure (75:25:2) als Lösungsmittel an einer Silikagelsäule und erhält 0,32 g [S-(R<sup>st</sup>, S<sup>st</sup>)]-1-[3-Benzoyl-2-methyl-3-(2-pyrimidinylthio)-propionyl]-L-prolin (nach Präzipitation aus Äther/Hexan) in Form eines weißen Glases;  $[\alpha]_D +233^\circ \pm 2$  (Konzentration 0,489 in Äthanol), und [S-(R<sup>st</sup>, R<sup>st</sup>)]-1-[3-Benzoyl-3-methyl-3-(2-pyrimidinylthio)-propionyl]-L-prolin in Form eines Glases.

Beispiel 75

1-[3-Acetylthio-3-benzoyl-2-(phenyl)-propionyl]-L-prolin  
 0,01 Mol 3-Benzoyl-2-(phenyl)-propionsäure wird in Tetrahydrofuran aufgelöst und mit 0,01 Mol N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 3stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird 0,01 Mol L-Prolin-t-butylester zugesetzt. Nach 24 h entfernt man das Lösungsmittel und isoliert 1-[3-Benzoyl-2-(phenyl)-propionyl]-L-prolin-t-butylester. Diese Verbindung wird mit Trifluoressigsäure zur Entfernung der t-Butylgruppe umgesetzt. Die Trennung der Isomeren A und B erfolgt gemäß Beispiel 69. Die Umsetzung der Isomeren mit Brom in Essigsäure und die Umsetzung der 1-[3-Brom-3-benzoyl-2-(phenyl)-propionyl]-L-prolin-Isomeren mit Natriumthioacetat in Acetonitril gemäß Beispiel 69 ergeben die angestrebten Verbindungen. Das aus Isomer A entstandene Produkt wird durch Chromatographie aufgetrennt, wobei man [S-(R<sup>\*\*</sup>,R<sup>\*\*</sup>)]- und [S-(R<sup>\*\*</sup>,S<sup>\*\*</sup>)]-1-(3-Acetylthio-3-benzoyl-2-(phenyl)-propionyl]-L-prolin erhält.

Beispiel 76

1-[3-Benzoyl-2-(carboxymethylthio)-propionyl]-L-prolin  
 Zu einer Suspension von 0,90 g 1-(3-Benzoylacryloyl)-L-prolin (hergestellt gemäß Beispiel 8) in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff gibt man 0,28 ml Mercaptoessigsäure. Man gibt weitere 30 ml Tetrachlorkohlenstoff zu und rührt die Mischung 3 Tage. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. 30 ml Tetrachlorkohlenstoff und 0,78 ml Mercaptoessigsäure werden zugegeben und die Mischung wird 3 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand an einer Silikagelsäule mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure (90:10:2) als Lösungsmittel chromatographiert. Fraktionen, die bei der Dünnschichtchromatographie einen Fleck zeigen, werden vereinigt, und man erhält 1,3 g einer klaren, gummiartigen Masse. Dadurch, daß man die gummiartige Masse über Nacht im Hochvakuum aufbewahrt, erhält

man die angestrebte Verbindung in Form eines Glases;  
 $[\alpha]_D^{23} -31^{\circ} \pm 2$  (Konzentration 0,534 in Äthanol).

Beispiel 77

1-[2-Acetylthio-3-(4-brombenzoyl)-crotonyl]-L-prolin

Zu einer Aufschlammung von 16,0 g p-Brompropiofenon und 8,0 g Glyoxylsäure in 90 ml Wasser wird (unter Kühlung) eine Mischung von 20 g einer 50%igen Lösung von Natriumhydroxid in 280 ml Äthanol/Wasser (1:1) gegeben. Die Mischung wird 20 h bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann 30 min auf den Siedepunkt erhitzt. Daraufhin wird die Mischung mit 800 ml Eis und Wasser verdünnt, mehrere Minuten lang umgerührt und filtriert. Das Filtrat wird mit 5N HCl angesäuert und filtriert, wobei man 12,5 g  $\beta$ -(4-Brombenzoyl)-crotonsäure in Form gelbbrauner Kristalle, Fp. 137 bis 144°C, erhält. Diese Verbindung (5,0 g) wird mittels N,N-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran mit L-Prolin gekoppelt, wobei man 1-[ $\beta$ -4-(brombenzoyl)-crotonyl]-L-prolin erhält. Aus der Mischung dieser Verbindung mit Thioessigsäure in Acetonitril erhält man das angestrebte Produkt in Form eines Glases.

Beispiel 78

1-[2-Acetylthio-3-(4-acetamidobenzoyl)-crotonyl]-L-prolin

Gemäß Beispiel 8 wird 3-(4-Acetamidobenzoyl)-crotonsäure mit L-Prolin gekoppelt, wobei man 1-[3-(4-Acetamidobenzoyl)-crotonyl]-L-prolin erhält. Durch Umsetzung dieser Verbindung mit Thioessigsäure in Tetrachlorkohlenstoff, wie für Beispiel 8 beschrieben, wird die angestrebte Verbindung in Form eines Glases erhalten.

Beispiel 79

1-[2-Acetylthio-2-methyl-3-(benzoyl)-propionyl]-L-prolin

Gemäß Beispiel 8 wird 3-(Benzoyl)-2-methylacrylsäure mit L-Prolin gekoppelt, wobei man 1-[3-Benzoyl-2-methyl-

acryloyl]-L-prolin erhält. Durch Umsetzung dieser Verbindung mit Thioessigsäure in Tetrachlorkohlenstoff erhält man die angestrebte Verbindung in Form eines Glases.

Beispiel 80

1-[2-Acetyl-3-(4-acetamidobenzoyl)-2-methylacryloyl]-L-prolin

Durch Verwendung von 3-(4-Acetamidobenzoyl)-2-methylacrylsäure anstelle von Benzoylacrylsäure in Beispiel 8 erhält man die angestrebte Verbindung in Form eines Glases.

Beispiel 81

1-[2-Acetyl-3-(benzoyl)-2-methylcrotonyl]-L-prolin

Durch Verwendung von 3-(Benzoyl)-2-methylcrotonsäure anstelle von Benzoylacrylsäure in Beispiel 8 erhält man die angestrebte Verbindung in Form eines Glases.

Beispiel 82

1-[2-Acetylthio-3-(4-chlorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin

Durch Verwendung von 3-(4-Chlorbenzoyl)-2-methylacrylsäure anstelle von Benzoylacrylsäure in Beispiel 8 erhält man die angestrebte Verbindung in Form eines Glases.

Beispiel 83

1-[3-Benzoyl-2-(carboxymethylthio)-2-methylpropionyl]-L-prolin

Gemäß Beispiel 76 wird 1-(3-Benzoyl-2-methylacryloyl)-L-prolin mit Mercaptoessigsäure umgesetzt und man erhält die angestrebte Verbindung in Form eines Glases.

Beispiel 84

1-[3-Acetylthio-4-(benzoyl)-butyryl]-L-prolin

Zu einer Mischung von 0,01 Mol 4-Benzoylcrotonsäure in Tetrahydrofuran gibt man 0,01 Mol N,N-Carbonyldiimidazol.

Nach 2stündigem Rühren wird 0,01 Mol L-Prolin zugesetzt. Die Mischung wird 24 h gerührt, und man erhält 1-(4-Benzoylcrotonyl)-L-prolin. Diese Verbindung wird 24 h mit Thioessigsäure in Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt, wobei man die angestrebte Verbindung in Form eines Glases erhält.

Beispiel 85

1-[3-Acetylthio-3-(4-chlorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin

Zu einer Aufschlammung von 14,3 g 3-(4-Chlorbenzoyl)-2-methylpropionsäure und 7,26 g N-Hydroxysuccinimid in 150 ml Dioxan gibt man 13 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid. Nach dem Rühren über Nacht wird die Mischung filtriert und der Feststoff mit Äther gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit werden vereinigt und im Vakuum konzentriert, wobei man 20,1 g eines Öls erhält. Das Öl wird zu einer Lösung von 7,25 g L-Prolin und 10,58 g Natriumbicarbonat in 200 ml 50%igem Äthanol gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt und durch Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wird mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhält man eine bernsteinfarbene, gummiartige Masse. Diese wird in Äthylacetat/Hexan aufgelöst und die Mischung wird mehrere Tage stehen gelassen. Filtration ergibt 3,23 g Kristalle, Fp. 170 bis  $179^\circ\text{C}$ . Umkristallisation aus Äthylacetat/Hexan liefert 2,81 g (S)-1-[3-(4-Chlorbenzoyl)-2-methylpropionyl]-L-prolin in Form farbloser Nadeln, Fp. 177,5 bis  $179,5^\circ\text{C}$ . Diese Verbindung wird in 50 ml Essigsäure gelöst und mit 1,27 g Brom versetzt. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, im Vakuum konzentriert und in Eis und Wasser gegossen. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 3,15 g eines weißen Glases.

Zur Lösung von 0,454 g Natriummethoxid in 40 ml Methanol werden 0,684 g Thioessigsäure gegeben. Zu der Lösung gibt man 3,07 g des vorstehend beschriebenen Glases und rührt das Gemisch 3 Tage. Die Mischung wird in Eis und Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird konzentriert, und man erhält 2,85 g der angestrebten Verbindung (Mischung der Diastereomeren) in Form eines weißen Glases.

Beispiel 86

1-[3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Gemäß Beispiel 85 werden 14 g 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure mit 6,9 g N-Hydroxysuccinimid in Anwesenheit von 12,36 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt, und man erhält den N-Hydroxysuccinimidester der 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure, Fp. 135 bis 138°C. Diese Verbindung wird mit einer Lösung von 8,05 g L-Prolin und 11,76 g Natriumbicarbonat in 400 ml Äthanol/Wasser (1:1) versetzt. Man rührt die Mischung über Nacht, filtriert sie und konzentriert das Filtrat im Vakuum. Die Mischung wird mit konz. Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittel erhält man eine bernsteinfarbene, gummiartige Masse, die an 150 g Silikagel mit Hexan/Äthylacetat(1:1) als Lösungsmittel, das 2% Essigsäure enthält, chromatographiert wird. Von der Säule erhält man 12,4 g eines Glases. Zu einer Lösung von 9,8 g dieses Glases in 150 ml Essigsäure gibt man 4,8 g Brom. Die Mischung wird über Nacht gerührt, konzentriert und in Eis und Wasser gegossen. Diese Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt konzentriert, wobei man 12,1 g eines Glases erhält. Dieses Glas wird zu einer Lösung von 1,94 g Natriummethoxid und 4,56 g Thioessigsäure in 50 ml Äthanol gegeben. Nach 2stündigem Rühren gibt man 1 ml Essigsäure zu und verdünnt die Mischung mit Wasser. Daraufhin wird die Mischung mit Di-

chlormethan extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man 12 g der angestrebten Verbindung in Form eines gelben Glases.

Beispiel 87

1-[3-(5-Benzoyl-2-pyrimidinylthio)-3-(4-chlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 0,54 g Natriummethoxid in 50 ml Methanol gibt man 2,16 g 5-Benzoyl-2-mercaptopyrimidin. Das Gemisch wird mit 3,88 g 1-[3-Brom-3-(4-chlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin versetzt, wobei ein gelber Feststoff entsteht. Dann wird gesättigte Natriumbicarbonatlösung zugesetzt (Feststoff löst sich auf) und die Mischung 5 min gerührt. Anschließend gibt man 1 ml Essigsäure zu und rührt die Mischung über Nacht. Die Mischung wird mit Wasser verdünnt und filtriert. Der Feststoff wird in Dichlormethan aufgelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, wobei man 3,83 g der angestrebten Verbindung in Form eines gelben Glases erhält.

Beispiel 88

1-[3-Acetylthio-3-(5-indanylcarbonyl)-propionyl]-L-prolin

Gemäß Beispiel 85 werden 21,8 g 3-(5-Indanylcarbonyl)-propionsäure mit 11,5 g N-Hydroxysuccinimid und 20,6 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid in Dioxan umgesetzt, wobei man 27,6 g N-Hydroxysuccinimidester in Form gelber Kristalle, Fp. 112 bis 117°C, erhält. Diese Verbindung gibt man zu einer Lösung von 12,25 g L-Prolin und 17,8 g Natriumbicarbonat in 600 ml Äthanol/Wasser (1:1). Das Gemisch wird über Nacht gerührt und filtriert. Das Filtrat wird konzentriert und mit konz. Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 angesäuert. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert und der Extrakt konzentriert; man erhält 24 g eines Öls, aus dem beim Stehenlassen Kristalle ausfallen. Man gibt

Äthylacetat/Äther zu. Durch Filtration erhält man 15,5 g 1-[3-(5-Indanylcarbonyl)-propionyl]-L-prolin in Form weißer Kristalle, Fp. 89 bis 91°C.

Zu einer Lösung von 13,9 g der vorstehenden Verbindung in 200 ml Essigsäure gibt man 7,06 g Brom. Die Mischung wird über Nacht gerührt und im Vakuum konzentriert, bis ein Öl zurückbleibt. Das Öl wird an einer Silikagelsäule mit Hexan/Äthylacetat (1:1), das 2% Essigsäure enthält, als Lösungsmittel chromatographiert, und man erhält 14,9 g eines hellgelben Öls. Das Öl gibt man zu einer Lösung von 2,55 g Natriummethoxid und 5,78 g Thioessigsäure in 75 ml Methanol, dann wird die Mischung über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung durch Ansäuern, Verdünnen mit Wasser, Extrahieren mit Dichlormethan erhält man 13 g der angestrebten Verbindung in Form eines hellgelben Glases.

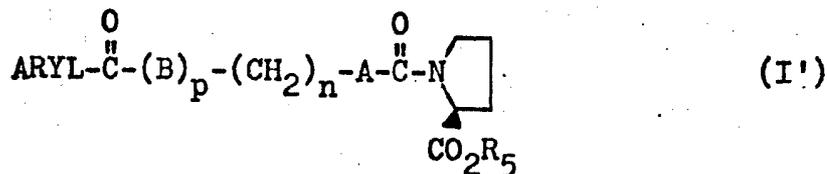
Beispiel 89

1-[3-(4-Chlorbenzoyl)-3-[5-(2-thenoyl)-2-pyrimidinylthio]-propionyl]-L-prolin

Zu einer Lösung von 2,52 g Natriumbicarbonat in Äthanol/Wasser gibt man 2,22 g 5-(2-Thenoyl)-2-mercaptopyrimidin. Diese Mischung wird mit 3,88 g 1-[3-Brom-3-(4-chlorbenzoyl)-propionyl]-L-prolin versetzt. Es wird 15 min gerührt, dann 1 ml Essigsäure zugesetzt und die Mischung über Nacht gerührt. Die Mischung wird filtriert und das Filtrat konzentriert und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und konzentriert, wobei man ein Glas erhält. Durch Chromatographie an Silikagel werden 3,9 g der angestrebten Verbindung in Form eines Glases erhalten.

Erfindungsanspruch

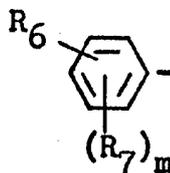
Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel



in der

$n$  für 0 oder 1 steht;

ARYL für 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 4-Chlor-1-naphthyl, 5-Acenaphthyl, 4-Methoxy-1-naphthyl, 4-Biphenyl-yl, 5-Indanyl, 4-Indanyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthyl oder eine Gruppe der Formel

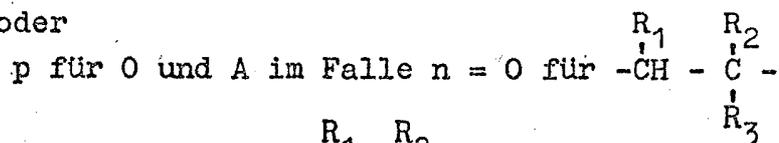


steht, wobei  $R_6$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Phenoxy, Halogenphenoxy, Phenylthio, Halogenphenylthio, p-Cyclohexylphenoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkanoylamino mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxycarbonyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $R_7$  für Chlor, Fluor, Brom, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, und  $m$  für 0, 1 oder 2 steht;

$R_5$  für Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht;

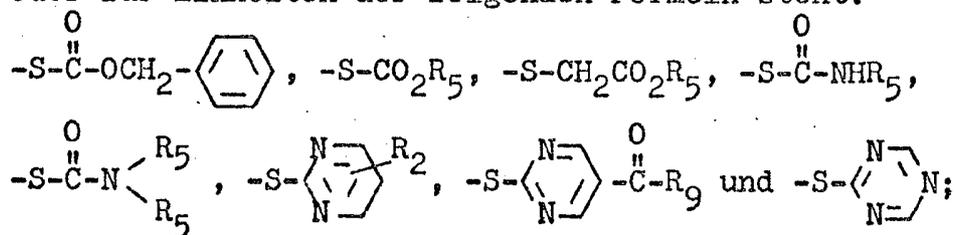
und in der entweder  $p$  für 1, A für  $-\underset{\text{R}_4}{\text{CH}}-$  und B für  $-\underset{\text{R}_3}{\text{CH}}-$

stehen, oder



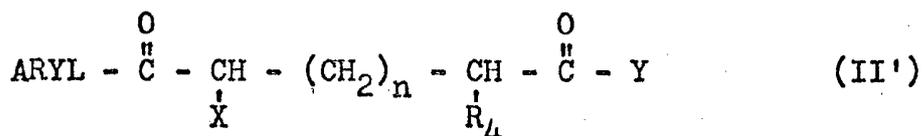
oder im Falle  $n = 1$  für  $-\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ C - \\ | \\ R_3 \end{array} - \begin{array}{c} R_2 \\ | \\ CH - \end{array}$  stehen, worin  $R_1$

für Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht;  $R_2$  für Wasserstoff, Phenyl oder Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht;  $R_3$  für Mercapto, Formylthio, Benzoylthio, Alkanoylthio mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für Einheiten der folgenden Formeln steht:

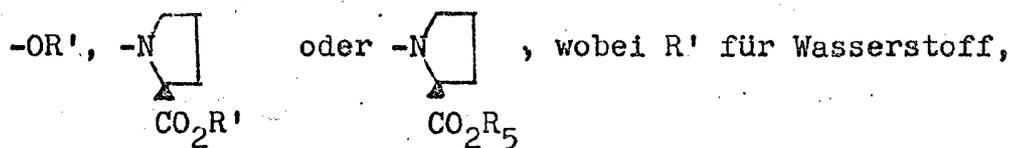


$R_4$  für Wasserstoff, Phenyl oder Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht und  $R_9$  für eine Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe steht,

gekennzeichnet dadurch, daß man im Falle  $p = 1$  eine Verbindung der allgemeinen Formel II'

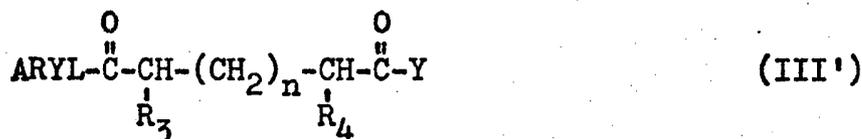


wobei X für Chlor, Brom, Jod,  $-SR$  oder  $-SO_2R$  steht, wobei R Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, p-Tolyl, Benzyl oder p-Methoxybenzyl bedeutet; und Y für den carbonyl-aktivierenden Rest eines Peptid-Kupplungsreagens, Chlor, Brom oder eine Gruppe der folgenden allgemeinen Formeln steht:



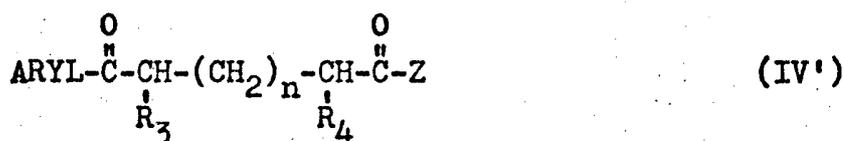
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, p-Tolyl, p-Methoxybenzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, Trimethylsilyl,

2-Trimethylsilyläthyl steht, mit dem Anion eines Thiolierreagens der allgemeinen Formel H-R<sub>3</sub> zu einem Zwischenprodukt der folgenden allgemeinen Formel (III') kondensiert:

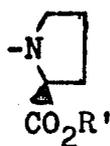


und sodann gegebenenfalls die Thioschutzgruppe unter Bildung einer freien Mercaptogruppe entfernt;  
und gegebenenfalls den Rest Y=OH in Chlor, Brom oder Jod umwandelt;

und sodann gegebenenfalls ein Zwischenprodukt der folgenden allgemeinen Formel (IV')

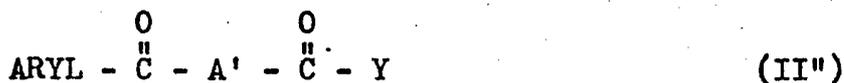


wobei Z für Chlor, Brom oder den carbonyl-aktivierenden Rest eines Peptid-Kupplungsreagens steht, mit L-Prolin oder einem L-Prolin-alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-ester oder einem L-Prolinderivat der allgemeinen Formel



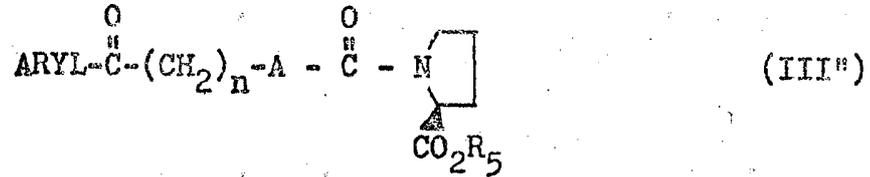
kondensiert; oder

im Falle p = 0 eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel (II'')



wobei A' für eine Gruppe der Formeln  $-\overset{\text{R}_1\text{R}_2}{\text{C}}=\overset{\text{R}_1}{\text{C}}-\overset{\text{R}_2}{\text{C}}-$ ,  $-\text{CH}_2-\overset{\text{R}_1}{\text{C}}=\overset{\text{R}_2}{\text{C}}-$  oder  $-\text{CH}=\overset{\text{R}_1}{\text{C}}-\overset{\text{R}_2}{\text{C}}-$  steht, mit dem Thiolierreagens der Formel H-R<sub>3</sub> zu der Verbindung der Formel I' oder einem

Zwischenprodukt der Formel (III'')



umsetzt, welches man sodann mit L-Prolin, einem L-Prolin-alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-ester oder einem L-Prolinderivat der Formel



kondensiert,

worauf man sowohl im Falle  $p = 0$  als auch im Falle  $p = 1$  gegebenenfalls die Gruppe R' in die Gruppe R<sub>5</sub> umwandelt und gegebenenfalls ein Salz der freien Carboxylgruppe bildet.