



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 261 789 A5

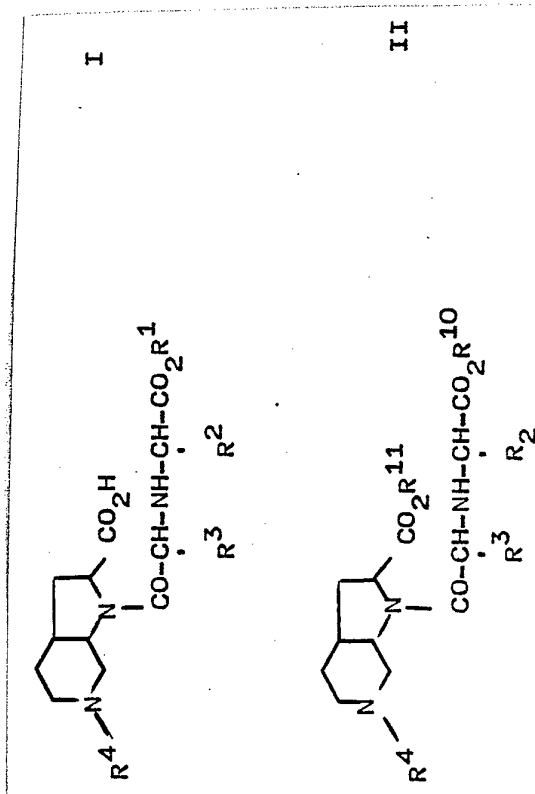
4(51) C 07 D 471/04
C 07 K 5/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 284 927 2
(31) 8432532
8514634(22) 20.12.85
(32) 21.12.84
10.06.85(44) 09.11.88
(33) GB(71) siehe (73)
(72) Fraser, Simon, Dr.; Kobylecki, Ryszard J., Dr., GB
(73) PFIZER CORPORATION, Colon, PA
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung antihypertonisch wirksamer Octahydro-6-azaindol-Dipeptid-Derivate

(55) Herstellungsverfahren,
Octahydro-6-azaindol-Dipeptid-Derivate, antihypertonisch
wirksam, Behandlung bestimmter Kreislauferkrankungen,
Inhibierung des „Angiotensin converting enzyme“(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung
antihypertonisch wirksamer
Octahydro-6-azaindol-Dipeptid-Derivate und
pharmazeutische Zusammensetzungen dieser Derivate mit
der Formel I, worin die Substituenten, die in der
Beschreibung angegebene Bedeutung aufweisen, die
hergestellt werden, in dem die Schutzgruppe R^{11} aus einer
Verbindung mit der Formel II, worin die Substituenten, die
in der Beschreibung angegebene Bedeutung aufweisen,
entfernt wird und daß auf Wunsch die Estergruppe R^{10}
durch Hydrolyse entfernt wird, wobei die Verbindung mit
der Formel I gebildet wird, in denen R^1 H ist, und fakultativ
ein pharmazeutisch annehmbares Salz des Produkts
gebildet wird. Formel I und II

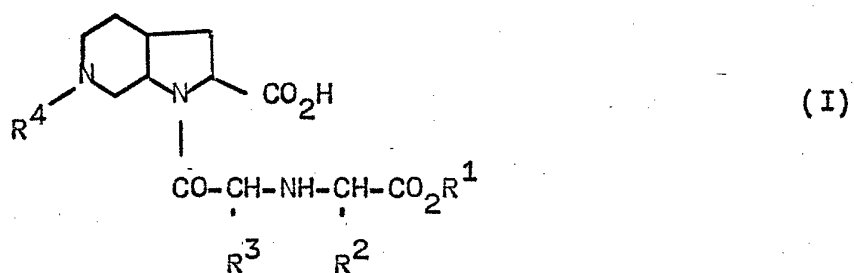
Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung befaßt sich mit Verfahren zur Herstellung antihypertonisch wirksamer Octahydro-6-azaindol-Dipeptid-Derivate, welche inhibitorische Aktivität gegen das sog. "Angiotensin converting enzyme" besitzen und deshalb bei der Behandlung bestimmter Kreislauferkrankungen einschließlich Hypertonie und Herzinsuffizienz wertvoll sind.

Das Enzym Renin wird in der Niere gebildet, es bewirkt über ein α_2 -Globulin die Freisetzung eines Dekapeptids, Angiotensin I. Das "Angiotensin converting enzyme" spaltet eine terminale Dipeptid-Einheit aus Angiotensin I ab, wobei ein Octapeptid, Angiotensin II, gebildet wird, das eine hochwirksame blutdrucksteigernde Substanz ist. Zusätzlich zu einem direkten blutdrucksteigernden Effekt stimuliert Angiotensin II die Freisetzung von Aldosteron, das ebenfalls zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt, indem es Retention von Natriumchlorid und Wasser verursacht. Abnormale Aktivierung des hormonalen Kontrollsystems Renin-Angiotensin hält man für einen wichtigen Faktor, der zu bestimmten Arten hypertonischer Krankheiten und kongestivem Herzversagen beiträgt, und es ist inzwischen sicher, daß die Inhibierung des "Angiotensin converting enzyme" ein wirksamer Schritt bei der Behandlung dieser Leiden ist.

Ziel der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung gemäß werden Verbindungen mit inhibitorischer Aktivität gegenüber dem "Angiotensin converting enzyme" mit der Formel



und pharmazeutisch annehmbare Salze hiervon und Bio-
vorläufer hierfür zur Verfügung gestellt, wobei:

- R^1 H, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl oder Aryl-(C_1-C_4 -alkyl) ist,
- R^2 C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl oder substituiertes C_1-C_6 -Alkyl ist, worin der Substituent Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Aryl-(C_1-C_4 -alkoxy), C_3-C_7 -Cycloalkyl, $-NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NHCO_2R^7$, Guanidino, C_1-C_4 -Alkylthio, Arylthio, Aryl-(C_1-C_4 -alkyl)thio oder eine heterocyclische Gruppe ist,
- R^3 C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl oder eine substituierte C_1-C_6 -Alkyl-Gruppe ist, worin der Substituent $-NHCOR^5$, $-NHCO_2R^7$, $-NR^5R^6$, Hydroxy, Halogen, $-CONR^5R^6$, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Guanidino, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -Alkyl), C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Aryl oder eine heterocyclische Gruppe ist,
- R^4 $-COR^5$, $-CO_2R^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-CON(R^5)-SO_2R^7$ oder $-CON(R^5)COR^7$ ist,

wobei R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander H, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Aryl, ein heterocyclischer Rest oder eine substituierte C_1-C_6 -Alkylgruppe ist, worin die Gruppe substituiert ist mit einem oder mehreren Halogenatomen oder einer Hydroxy-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, einer heterocyclischen oder einer $-NR^8R^9$ -Gruppe, wobei R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneinander H, C_1-C_4 -Alkyl, $-CO(C_1-C_4$ -Alkyl) oder Aryl ist, oder die beiden Gruppen R^5 und R^6 , wenn sie mit Stickstoff verknüpft sind, unter Bildung einer Pyrrolidinyl, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl- oder N-(C_1-C_4 -Alkyl)-piperazinyl-Gruppe zusammengekommen werden können, und

- R^7 wie R^5 definiert ist, wobei aber Wasserstoff nicht eingeschlossen ist.

In der obigen Definition können die Alkylgruppen mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen, wenn nicht anders angegeben, gerade- oder verzweigt-kettig sein. Die Bezeichnung "Aryl" bedeutet, so wie sie hier verwendet wird, eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe wie z.B. Phenyl oder Naphthyl, die fakultativ mit z.B. OH-, CN-, CF₃-, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-, Amino- oder Mono- oder Di(C₁-C₄-alkyl)amino-Gruppen substituiert sein kann. Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Die Bezeichnung "heterocyclische Gruppe" bedeutet eine 5- oder 6-gliedrige, Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthaltende heterocyclische Gruppe, die gesättigt oder ungesättigt sein kann und die fakultativ einen oder zwei weitere Stickstoffatome im Ring enthalten kann und an die fakultativ eine Benzogruppe an-kondensiert oder die mit zum Beispiel Halogen-, C₁-C₄-Alkyl-, Hydroxy-, Carbamoyl-, Oxo-, NH₂- oder Mono- oder Di(C₁-C₄-alkyl)amino-Gruppen substituiert sein kann. Spezielle Beispiele schließen Pyridyl-, Thienyl-, Furyl-, Indoyl-, Benzthienyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino- und Piperazinyl-Gruppen ein.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das bicyclische System, auf das hier als Octahydro-6-azaindol Bezug genommen wird, kann alternativ systematisch mit Octahydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin bezeichnet werden. Die an den die Ringe verknüpfenden Kohlenstoffatomen gebundenen Wasserstoffatome befinden sich vorzugsweise in cis-Konfiguration.

Die Verbindungen mit der Formel (I) enthalten mehrere Asymmetriezentren und deshalb existieren sie als Enantiomere und Diastereomere. Die Erfindung umfaßt sowohl die getrennten reinen Isomere als auch Mischungen von Isomeren. Solche Verbindungen sind bevorzugt, in denen das 2-Azaindol-Kohlenstoffatom und die Kohlenstoffatome, die die R²- und R³- Substituenten tragen, die S-Konfiguration besitzen.

Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditions-Salze der Verbindungen mit der Formel (I) sind solche, die aus Säuren, die nicht-toxische Säureadditions-Salze bilden, synthetisiert werden, zum Beispiel die Hydrochlorid-, Hydrobromid-, Sulfat- oder Hydrogensulfat-, Phosphat- oder sauren Phosphat-, Acetat-, Citrat-, Fumarat-, Gluconat-, Lactat-, Maleat-, Succinat- und Tartrat-Salze. Auch mit Basen können Salze gebildet werden, Beispiele sind die Alkalimetall-Salze wie z.B. die Natrium-, Kalium- und Calcium-Salze oder Salze mit Ammoniak oder Aminen wie z.B. Dicyclohexylamin.

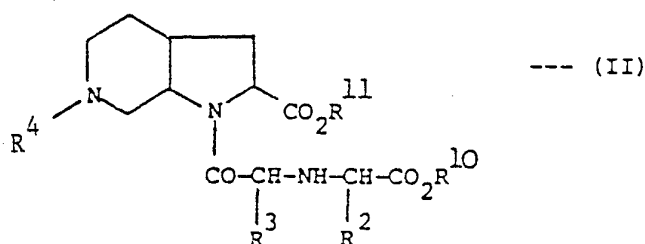
Die Bezeichnung "Biovorläufer" in der obigen Definition bedeutet ein pharmazeutisch annehmbares, biologisch abbaubares Derivat der Verbindung mit der Formel (I), das, wenn man es einem Tier oder Menschen verabreicht, im Körper des Patienten in eine Verbindung mit der Formel (I) umgewandelt wird. Solche Biovorläufer sind den Fachleuten wohlbekannt und schließen beispielsweise biolabile Ester ein, wie z.B. die niederen Alkanoyloxymethylester einschließlich deren Alkyl- und Cycloalkyl-substituierte Derivate. So ist ein spezielles Beispiel der 2-Methyl-1-propionyl-oxy-1-propyl-Ester.

In einer bevorzugten Gruppe von Verbindungen mit der Formel (I) ist R^2 2-Phenetyl und R^3 ist Methyl oder 4-Aminobutyl. R^1 ist vorzugsweise H oder Ethyl. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen $R^4 - CONR^5R^6$ ist, besonders solche, worin R^5 Methyl und R^6 H ist, oder in denen $R^4 SO_2R^7$ ist, insbesondere SO_2CH_3 .

Einzelne besonders bevorzugte Verbindungen schließen ein:
 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol,
 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol und

1-[N-(Carboxy-3-phenylpropyl)-S-lysyl]-2-carboxy-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol.

Die Verbindungen mit der Formel (I) werden durch Entfernen der Carboxy-Schutzgruppe R^{11} aus einer Verbindung mit der Formel:

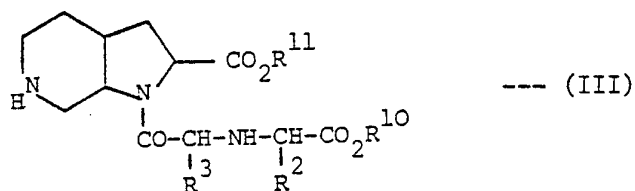


hergestellt, wobei R^2 und R^3 wie voranstehend definiert sind, R^{10} der voranstehenden Definition von R^1 , jedoch ohne H einzuschließen, entspricht, und R^{11} eine selektiv entfernbare Carbonsäure-Schutzgruppe ist, und auf Wunsch durch Entfernen der Estergruppe R^{10} und fakultativ durch Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes des Produkts.

Bei diesem Verfahren kann die Carbonsäure-Schutzgruppe R^{11} eine beliebige selektiv entfernbare Estergruppe sein, die sich unter milden Bedingungen ohne Zersetzung des Endprodukts mit der Formel (I) entfernen läßt. In der Praxis ist im allgemeinen eine niedere Alkylgruppe wie Methyl oder Ethyl hinreichend, da diese durch Hydrolyse unter milden Bedingungen leicht entfernt werden kann. Falls R^{10} ebenfalls z.B. eine niedere Alkylgruppe ist, wird diese natürlich unter diesen Bedingungen auch hydrolysiert werden, wobei die Verbindung entsteht, in der R^1 H ist. Andere Möglichkeiten für R^{11} sind die Benzylgruppe oder die tertiär-Butylgruppe. Diese können durch katalytische Hydrierung bzw. durch Behandeln mit Chlorwasserstoff unter wasserfreien Bedingungen entfernt werden. Unter diesen

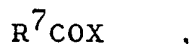
Bedingungen wird die Gruppe R^{10} nicht abgespalten.

Die Ausgangssubstanzen mit der Formel (II) werden aus einer Verbindung mit der Formel:



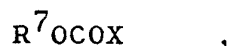
worin R^2 , R^3 , R^{10} und R^{11} wie voranstehend definiert sind, hergestellt durch:

a) Acylierung mit einem Acylhalogenid mit der Formel



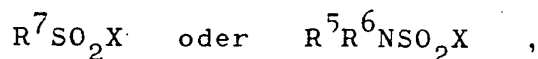
wobei X ein Halogenatom ist, vorzugsweise Brom oder Chlor, und R^7 wie voranstehend definiert ist, wobei man solche Verbindungen mit der Formel (II) erhält, in denen R^4 -COR⁵ und R^5 ein anderer Rest als Wasserstoff ist, oder Formylierung mit Ameisensäureanhydrid, wobei man solche Verbindungen mit der Formel (II) erhält, in denen R^4 -COH ist, oder

b) Reaktion mit einem halogenierten Ameisensäureester mit der Formel



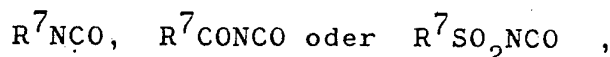
wobei R^7 wie voranstehend definiert ist und X wie oben definiert ist, wobei man solche Verbindungen mit der Formel (II) erhält, in denen R^4 -CO₂R⁷ ist, oder

c) Sulfonierung mit einem Sulfonsäurehalogenid oder Sulfamylierung mit einem Sulfamylhalogenid mit der Formel



wobei R^5 , R^6 , R^7 und X wie voranstehend definiert sind, wobei man solche Verbindungen mit der Formel (II) erhält, in denen R^4 $-SO_2R^7$ bzw. $-SO_2NR^5R^6$ ist, oder

d) Reaktion mit einem Isocyanat mit der Formel



wobei R^7 wie voranstehend definiert ist, wobei man solche Verbindungen mit der Formel (II) erhält, in denen R^4 $CONHR^5$ ist und R^5 ein anderer Rest als Wasserstoff ist, oder $CONHCOR^7$ bzw. $CONHSO_2R^7$ ist, und wobei, wenn man das Produkt, in dem R^4 $CONHR^5$ ist, durch Reaktion mit einer Verbindung mit der Formel

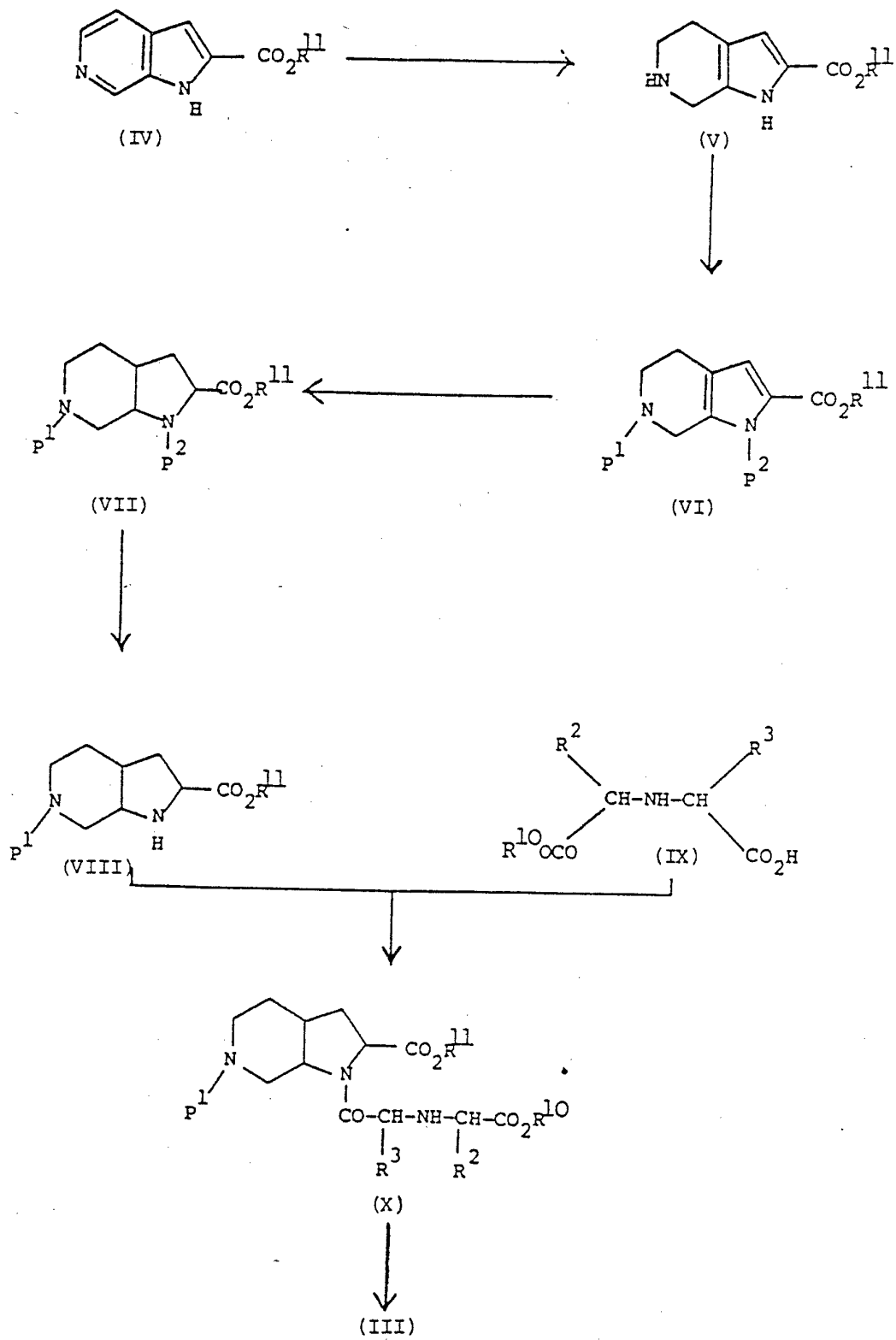


worin X wie voranstehend definiert ist, acylieren oder sulfonieren will, solche Verbindungen der Formel (II) entstehen, in denen R^4 $-CON(R^5)COR^7$ bzw. $-CON(R^5)SO_2R^7$ ist, oder alternativ

Umsetzen der Verbindung mit der Formel (III) mit Phosgen und anschließend mit einer Verbindung mit der Formel R^5R^6NH , worin R^5 und R^6 wie voranstehend definiert sind, wobei man solche Verbindungen mit der Formel (II) erhält, in denen R^4 $CONR^5R^6$ ist.

Die Bedingungen für die verschiedenen Stufen (a) bis (d) sind insgesamt üblich und die passenden Reagentien sowie die geeigneten Solventien und Temperaturen, die man verwenden kann, und die Zeiträume, die für die Reaktion benötigt werden, werden durch Verweise auf Literaturbeispiele und auf hiermit bereitgestellte Herstellungsbeispiele für Fachleute schnell offensichtlich sein. Die verschiedenen Reagentien, die man benötigt, sind alle bekannte Verbindungen, entweder im Handel erhältlich oder nach Literaturmethoden herstellbar. Substituenten mit reaktiven Zentren, z.B. Amino- oder Carbonsäuregruppen, müssen während der Reaktion geschützt werden und dies kann dort, wo es benötigt wird, durch die üblichen Schutzgruppentechniken der Aminosäure-Chemie erreicht werden. Solche Verfahren sind den Fachleuten gut bekannt und sind in Standardwerken über dieses Thema, wie z.B. in Greenstein und Winitz "Chemistry of the Amino Acids", veröffentlicht bei John Wiley and Sons, New York, 1961, beschrieben.

Die Verbindungen mit der Formel (III) werden aus dem 6-Azaindol (IV) wie in der nun folgenden Reaktionskette hergestellt, wobei R^2 , R^3 , R^{10} und R^{11} wie voranstehend definiert und P^1 und P^2 Stickstoff-Schutzgruppen sind, die sich selektiv entfernen lassen:



Das 6-Azaindol (IV) wird zuerst durch katalytische Hydrierung unter Bildung des Tetrahydro-6-azaindols (V) reduziert. Dieses wird der Reihe nach an N-6 und N-1 mittels konventioneller Stickstoff-Schutzgruppen, die selektiv entfernbar sind, geschützt. Wir haben gefunden, daß die Wahl von Acetyl oder Trichlorethoxycarbonyl für N-6 und tertiäres Butyloxycarbonyl für N-1 zu befriedigenden Ergebnissen führt. Die vollständig geschützte Verbindung (VI) wird anschließend durch katalytische Hydrierung weiter reduziert und liefert das Octahydro-6-azaindol (VII). An diesem wird selektiv durch Abspalten der Schutzgruppe die N-1 - Position freigelegt. Wenn P^2 tertiäres Butyloxycarbonyl ist, läßt sich dies leicht durch Behandeln mit wasserfreiem Chlorwasserstoff bei 0°C erreichen. Das Produkt wird anschließend mit dem N-substituierten Aminosäurefragment (IX) mittels eines Carbodiimid-Kupplungsreagens' verknüpft. Für den Fall, daß die N-6 - Schutzgruppe Trichlorethoxycarbonyl ist, wird deren Entfernung durch Behandeln mit Zinkstaub und Essigsäure erreicht, wobei sich die Zwischenverbindung (III) bildet. In einer Abwandlung dieses Verfahrens wird die Verbindung mit der Formel (VIII) an ein geschütztes Aminosäurederivat mit der Formel $P^3\text{NHCH}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{H}$ geknüpft, die Schutzgruppe P^3 wird abgespalten und das Produkt wird mit einer Verbindung mit der Formel $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OCH}(\text{R}^2)\text{CO}_2\text{R}^{10}$ unter Bildung der Verbindung mit der Formel (X) umgesetzt.

In manchen Fällen ist es möglich, für P^1 eine Gruppe zu wählen, die für R^4 benötigt wird. Wenn Acetyl in dieser Weise verwendet wird, fungiert die Verbindung mit der Formel (X) direkt als Zwischenverbindung mit der Formel (II), worin $\text{R}^4 - \text{COCH}_3$ ist. Trichlorethoxycarbonyl, Methansulfonyl oder N-Methylcarbamoyl können auf ähnliche Weise in der Zwischenverbindung mit der Formel (X) verwendet werden, die dann direkt in der Stufe der Schutzgruppen-Ent-

fernung eingesetzt werden kann, wobei man Verbindungen mit der Formel (I) erhält, in denen R⁴ Trichlorethoxycarbonyl, Methansulfonyl bzw. N-Methylcarbamoyl ist. Die passenden Reaktionsbedingungen für all diese Stufen sowie auch andere Varianten und Möglichkeiten werden für die Fachleute offensichtlich sein.

Wie schon früher erwähnt, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksame Inhibitoren für das "Angiotensin converting enzyme". Ihre Aktivität gegen dieses Enzym wird bestimmt, indem man ein modifiziertes Verfahren verwendet, das auf dem von D. W. Cushman und H. S. Cheung, *Biochemical Pharmacology*, (1971), 20, 1637, beschriebenen Assay basiert. Die Methode enthält die Bestimmung der Konzentration an Verbindung, die benötigt wird, um die Freisetzungsrates radioaktiv markierter Hippursäure aus Hippuryl-L-histidyl-L-leucin durch aus Rattenniere isoliertem "Angiotensin converting enzyme" um 50 % zu verringern.

Die Aktivität wird in vivo gemessen, folgend auf intravenöse Injektion an anästhesierten Ratten, wie von I. L. Natoff et al., *Journal of Pharmacological Methods*, (1981), 5, 305 und von D. M. Gross et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, (1981), 216, 552, beschrieben. Die Inhibitor-dosis, die benötigt wird, um die durch intravenöse Injektion von Angiotensin I hervorgerufene blutdrucksteigernde Reaktion um 50 % zu vermindern, wird bestimmt.

Die anti-hypertonische Aktivität der Verbindungen wird bewertet, indem folgend auf orale oder intravenöse Verabreichung an salzarm gemachten, durch Diurese vorbereiteten, spontan hypertensischen Ratten oder an salzarm gemachten, nierenbedingt hypertensischen Hunden der Blutdruckabfall gemessen wird.

Für die Verabreichung an Menschen bei der Heilbehandlung oder der Prophylaxe von Hypertonie werden die oralen Dosen der Verbindungen für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg) im allgemeinen im Bereich von 2-100 mg pro Tag liegen. So enthalten einzelne Tabletten oder Kapseln für einen typischen erwachsenen Patienten 1 bis 50 mg aktive Verbindung in einem geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Vehiculum oder Arzneiträger. Die Dosen für intravenöse Verabreichung dürften typischerweise im Bereich von 1-10 mg pro Einzeldosis je nach Bedarf liegen. In der Praxis wird der Arzt die jeweils passende Dosis bestimmen, die für einen individuellen Patienten am meisten geeignet ist, und diese wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des einzelnen Patienten schwanken. Die obengenannten Dosierungen sind beispielhaft für den durchschnittlichen Fall, aber es kann natürlich einzelne Anlässe geben, bei denen höheren oder niedrigeren Dosisbereichen der Vorzug gegeben wird, und so etwas liegt innerhalb des Rahmens dieser Erfindung.

Für die Verwendung in Menschen können die Verbindungen mit der Formel (I) allein verabreicht werden, aber im allgemeinen wird man sie vermischt mit einem pharmazeutischen Träger verabreichen, der in Hinblick auf den vorgesehenen Weg der Verabreichung und pharmazeutische Standardpraxis ausgesucht wird. Zum Beispiel können sie oral in Form von Tabletten mit Arzneimittelträgern wie Stärke oder Lactose oder in Kapseln oder Ovula entweder allein oder gemischt mit Arzneimittelträgern oder in Form von Elixieren oder Suspensionen mit Aroma- oder Farbstoffen verabreicht werden. Sie können parenteral, zum Beispiel intravenös, intramuskulär oder subkutan, verabreicht werden. Für die parenterale Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen Lösung verwendet, welche andere Substanzen enthalten kann, wie z.B. ausreichend Salze oder Glucose, um die Lösung isotonisch mit Blut zu machen.

Die Verbindungen können allein verabreicht werden, aber sie können auch zusammen mit anderen anti-hypertonisch wirkenden Mitteln wie z.B. Diuretica oder Betablockern gegeben werden, oder mit solchen weiteren Mitteln, wie sie der Arzt verordnen wird, um die Kontrolle des Blutdrucks zu optimieren oder um kongestives Herzversagen an einem beliebigen einzelnen Patienten in Übereinstimmung mit der eingeführten medizinischen Praxis zu behandeln.

In einer weiteren Form stellt deshalb die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung mit der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon oder einen Biovorläufer hierfür zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

Die Erfindung umfaßt auch eine Verbindung mit der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon oder einen Biovorläufer hierfür zur Verwendung in der Medizin, insbesondere bei der Behandlung von Hypertonie oder kongestivem Herzversagen in einem Menschen.

Die Erfindung schließt auch ein Verfahren zur Behandlung von Hypertonie oder kongestivem Herzversagen ein, welches die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung mit der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon oder eines Biovorläufers hierfür oder einer wie oben definierten pharmazeutischen Zusammensetzung umfaßt.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und von Zwischenverbindungen zur Verwendung bei ihrer Herstellung wird durch die folgenden Beispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2-Ethoxycarbonyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin

Diese Substanz (die im folgenden hier als 2-Ethoxycarbonyl-6-azaindol bezeichnet wird) wurde nach dem Literaturverfahren von M. H. Fisher und A. R. Matzuk, J. Het. Chem. (1969), 6, 775, hergestellt.

Beispiel 2

2-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol und 2-Ethoxycarbonyl-6-acetyl-4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 2-Ethoxycarbonyl-6-azaindol (24.5 g, 0.129 mol) in Eisessig (1 l) wurde bei 100°C und 100 psi (6.9 bar) über Platinoxid (3g) 24 Stunden lang hydriert. Zu diesem Zeitpunkt wurde weiteres Platinoxid (4 g) zugegeben und die Hydrierung wurde für insgesamt 96 h fortgesetzt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Solvens wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Wasser aufgelöst und mit 2M Natriumhydroxid auf pH 11 neutralisiert und der ausgefallene Feststoff (16.5 g) wurde durch Filtration gesammelt. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat extrahiert, was weiteres Produkt (4 g) ergab. Die vereinigten Feststoffe wurden in Methanol (50 ml) aufgelöst, dazu wurde Silicagel (40 g) gegeben und die Mischung wurde zur Trockne eingedampft. Chromatographie der adsorbierten Substanz über Silicagel (300 g) mit einer Chloroform/Methanol-Lösung (20:1) beseitigte Spuren von Ausgangssubstanz; weiteres Auswaschen mit Chloroform/Methanol (10:1) ergab eine mindere Verunreinigung, die nach Ausrühren mit Diethylether als farbloser kristalliner Feststoff (3.32 g, 10.9%) Smp. 106°-108°C, kristallisierte und die als 2-Ethoxycarbonyl-6-

acetyl-4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol analysiert wurde.

Gefunden: C 61.00 H 6.98 N 11.98 %

Berechnet: C 60.99 H 6.83 N 11.86 % für $C_{12}H_{16}N_2O_3$

Ein letztes Auswaschen mit Chloroform/Methanol (5:1), gefolgt von Eindampfen des Elutionsmittels, ergab 2-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol als farblosen kristallinen Feststoff (12.9 g, 51.6%), Smp. 169° - 169.5° C.

Gefunden: C 61.71 H 7.34 N 14.41 %

Berechnet: C 61.84 H 7.26 N 14.42 % für $C_{10}H_{14}N_2O_2$

Beispiel 3

2-Ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 2-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol aus Beispiel 2 (8 g, 0,041 mol) in Methylenchlorid (200 ml) und Triethylamin (4.15 g, 0.041 mol) wurde auf 0° C gekühlt und tropfenweise innerhalb von 30 min mit einer Lösung von Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester (8.69 g, 0.041 mol) in Methylenchlorid (50 ml) versetzt und anschließend 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser ausgeschüttelt (50 ml), die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl eingedampft, das über Silicagel (150 g) chromatographiert wurde, wobei man mit Chloroform und Chloroform/Methanol (99:1) eluierte und das erwartete reine Produkt als farblosen Feststoff (13.49 g, 89%) mit einem Schmelzpunkt von 126.5° - 127° C erhielt (aus Ether/Hexan).

Gefunden: C 42.24 H 4.09 N 7.54 %

Berechnet: C 42.24 H 4.09 N 7.58 % für $C_{13}H_{15}Cl_3N_2O_4$

Beispiel 4

1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-tri-chlorethoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol

Unter Stickstoff wurde bei 0°C eine Suspension von mit Diethylether gewaschenem Natriumhydrid (1,22 g, 0.041 mol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) mit einer Lösung von 2-Ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol aus Beispiel 3 (13.4 g, 0.036 mol) in trockenem Dimethylformamid (35 ml) tropfenweise innerhalb von 30 min versetzt. Man beobachtete Wasserstoffentwicklung und ließ die Mischung bei Raumtemperatur 10 min rühren. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von

Di-tert-butyldicarbonat (8.94 g, 0.041 mol) in trockenem Dimethylformamid (25 ml) innerhalb von 10 min versetzt. Man ließ die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen, fügte Wasser (100 ml) hinzu und dampfte die entstandene Lösung im Vakuum auf geringes Volumen ein. Der Rückstand wurde mit Wasser (200 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (4 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (3 x 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem braunen viskosen Öl eingeengt, das über Silicagel (250 g) chromatographiert wurde, wobei man mit Hexan/Methylenchlorid (2:1) und anschließend mit Methylenchlorid eluierte und das Titelprodukt als reines viskoses Öl (15.3 g, 80%) erhielt.

Gefunden: C 46.42, H 5.08 N 5.72 %

Berechnet: C 46.02, H 4.93 N 5.96 % für C₁₈H₂₃Cl₃N₂O₆

Beispiel 5

1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol aus Beispiel 4 (15.3 g, 0.033 mol) in Ethylacetat (400 ml) wurde über Nacht bei 60 psi (4.2 bar) und Raumtemperatur über Platinoxid hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum zu einem gelben Öl eingeeengt, das über Silicagel (200 g) chromatographiert wurde, wobei man mit Methylenchlorid/Hexan (9:1) und danach mit Methylenchlorid/Methanol (99:1) eluierte und das Titelprodukt als hellgelbes Öl (13.29 g, 87 %) erhielt.

Gefunden: C 46.19 H 5.86 N 6.08 %

Berechnet: C 45.63 H 5.75 N 5.91 % für $C_{18}H_{27}Cl_3N_2O_6$

Beispiel 6

2-R,S-Ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid-Etherat

Bei 0°C wurde eine Suspension von 1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol aus Beispiel 5 (13.24 g, 0.028 mol) in trockenem Diethylether (850 ml) mit wasserfreiem Chlorwasserstoffgas versetzt und 4 h bei 0°C gerührt. Die entstandene trübe Lösung wurde zur Trockne eingedampft und der farblose erhaltene Feststoff wurde mit trockenem Diethylether ausgerührt, wobei man das Titelprodukt als farblosen Feststoff (11.53 g, 95%) ohne definierbaren Schmelzpunkt erhielt.

Gefunden: C 38.80 H 5.21 N 6.55 %
 Berechnet: C 39.22 H 5.29 N 6.54 %
 für $C_{13}H_{19}Cl_3N_2O_4 \times HCl \times 1/4 Et_2O$

Beispiel 7

1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-ethoxycarbonyl-6-acetyl-4,5,- 6,7-tetrahydro-6-azaindol

Bei 0°C wurde eine Suspension von mit Diethylether gewaschenem Natriumhydrid (0.28 g, 0.009 mol) in trockenem Dimethylformamid (8 ml) mit einer Lösung von 2-Ethoxycarbonyl-6-acetyl-4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol aus Beispiel 2 (2 g, 0.0085 mol) in trockenem Dimethylformamid (2 ml) versetzt und 20 min lang gerührt. Man ließ die Mischung auf Raumtemperatur kommen und rührte 1 h lang, währenddessen vollständige Lösung eintrat. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, über einen Zeitraum von 10 min wurde eine Lösung von Di-tert-butyldicarbonat (1.85 g, 0.0085 mol) tropfenweise hinzugefügt und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 4 h lang gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (200 ml) ausgeschüttelt und mit Ethylacetat (4 x 100 ml) extrahiert, die organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (3 x 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl eingedampft, das über Silicagel (20 g) chromatographiert wurde, wobei man mit Methylenchlorid/Hexan (9:1) eluierte und das Titelprodukt als hellgelbes Öl (1.4 g, 49%) erhielt.

Gefunden: C 60.12 H 7.32 N 8.15 %
 Berechnet C 60.70 H 7.19 N 8.33 % für $C_{17}H_{24}N_2O_5$

Beispiel 8

1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-acetyl-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-ethoxycarbonyl-6-acetyl-4,5,6,7-tetrahydro-6-azaindol aus Beispiel 7 (1.3 g, 0.0039 mol) in Ethylacetat (120 ml) wurde bei 50 psi (3.5 bar) und Raumtemperatur 18 h lang über Platinoxid (130 mg) hydriert. Weiteres Platinoxid (130 mg) wurde hinzugefügt und das Hydrieren wurde für 4 h bei Raumtemperatur und 2 h bei 50°C fortgesetzt, woraufhin die Reduktion vollständig war. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum zu einem hellgelben Öl eingeeengt, das über Silicagel (12 g) chromatographiert wurde, wobei man mit Methylenchlorid und dann mit Methylenchlorid/Methanol (98:2) eluierte und das reine Titelprodukt als hellgelbes Öl (1.15 g, 86.5%) erhielt.

Gefunden: C 59.99 H 8.24 N 8.15 %

Berechnet: C 59.98 H 8.29 N 8.23 % für $C_{17}H_{28}N_2O_5$

Beispiel 9

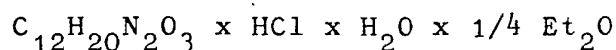
2-R,S-Ethoxycarbonyl-6-acetyl-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid-Etherat

Eine Lösung von 1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-acetyl-octahydro-6-azaindol aus Beispiel 8 (1.1 g, 0.0032 mol) in einer Mischung aus Diethylether (100 ml) und Ethylacetat (20 ml) wurde bei 0°C für insgesamt 30 min mit wasserfreiem Chlorwasserstoffgas behandelt. Die Solventien wurden im Vakuum unter Bildung eines Gummis entfernt, der mit Diethylether ausgerührt und mittels Filtration gesammelt wurde, wobei das Titelprodukt als farbloser

hygroskopischer Feststoff (1.0 g, 100 %) ohne definierbaren Schmelzpunkt, solvatisiert mit Diethylether, entstand.

Gefunden: C 49.54 H 7.89 N 8.94 %

Berechnet: C 49.83 H 8.20 N 8.94 % für



Beispiel 10

N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanin

Diese Verbindung wurde nach der Literaturvorschrift von H Urbach und R. Henning, Tetrahedron Letters, (1984), 25, 1143, hergestellt.

Beispiel 11

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-acetyl-octahydro-6-azaindol

Eine gerührte Lösung von N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanin aus Beispiel 10 (0.97 g, 0.0035 mol), N-Methylmorpholin (1.06 g, 0.01 mol) und N-Hydroxybenzotriazol (0.47 g, 0.0035 mol) in trockenem Methylenchlorid (100 ml) wurde bei 0°C mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0.67 g, 0.0035 mol) versetzt und 30 min bei 0°C gerührt. 2-R,S-Ethoxycarbonyl-6-acetyl-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid-Hydrat-Etherat (0.97 g, 0.0035 mol) wurde zugegeben und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Methylenchlorid (100 ml) verdünnt, mit Natriumcarbonat-Lösung (10 % w/v, 3 x 50 ml), Salzsäure (1M, 3 x 50 ml) und Salzlösung (3 x 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem Öl einge-

engt, das über Silicagel (12 g) chromatographiert wurde, wobei mit Methylenchlorid/Methanol (98.5:1.5) eluiert wurde und das erwartete Titelprodukt als hellgelbes Öl (0.38 g, 21.7 %) anfiel.

Gefunden: C 64.11, H 8.09, N 8.30 %

Berechnet: C 64.65, H 7.84, N 8.38 % für $C_{27}H_{39}N_3O_6$

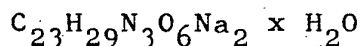
Beispiel 12

1-[N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-carboxy-6-acetyl-octahydro-6-azaindol-Dinatriumsalz-Hydrat

Natriumhydroxid-Lösung (5M, 1 ml, 0.005 mol) wurde zu einer gerührten Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-acetyl-octahydro-6-azaindol aus Beispiel 11 (0.33 g, 0.00066 mol) in Tetrahydrofuran (20 ml) und Wasser (15 ml) gegeben und die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft und das entstandene halbfeste Material wurde in Wasser (50 ml) gelöst und mit Diethylether (3 x 20 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde über ein schwach saures Ionenaustauscher-Harz (10 ml Harz-Bett) gegeben, um überschüssige Base zu entfernen und die wäßrigen Elutionsfraktionen wurden im Vakuum zu einem halbfesten Material eingedampft, das aus Wasser (5 ml) lyophilisiert wurde, wobei man das Titelprodukt als sein flockiges farbloses Dinatriumsalz (0.17 g, 52.6 %) erhielt.

Gefunden: C 52.50 H 6.10 N 7.60 %

Berechnet: C 52.56 H 6.33 N 8.00 % für



Beispiel 13

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol

Eine gerührte Lösung von N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanin aus Beispiel 10 (3.91 g, 0.014 mol) und N-Hydroxybenzotriazol (1.89 g, 0.014 mol) in trockenem Methylenchlorid (90 ml) wurde bei 0°C mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid-Hydrochlorid (2.95 g, 0.015 mol) versetzt und bei 0°C 5 min gerührt. 2-R,S-Ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid-Etherat aus Beispiel 6 (6 g, 0.014 mol) und eine Lösung von N-Methylmorpholin (3 g, 0.03 mol) in trockenem Methylenchlorid (30 ml) wurden hinzugefügt, man ließ die Temperatur innerhalb von 3 h von 0°C auf Raumtemperatur steigen und ließ dann die Reaktionsmischung 72 h bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wurde mit Wasser (3 x 50 ml), Natriumcarbonat-Lösung (10 % w/v, 2 x 50 ml), verdünnter Salzsäure (1M, 3 x 50 ml) und Wasser (3 x 30 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wurde im Vakuum abgedampft und man erhielt ein gelbes Öl, das über Silicagel (150 g) mit Hexan/Ethylacetat (3:1) als Elutionsmittel chromatographiert wurde, um die reine Titelsubstanz als hellgelbes Öl (4.48 g, 50.4 %) zu erhalten.

Gefunden: C 53.50 H 6.37 N 6.36 %

Berechnet: C 52.96 H 6.03 N 6.62 % für $C_{28}H_{38}Cl_3N_3O_7$

Trennung der in diesem Material enthaltenen zwei Diastereomeren war mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel möglich.

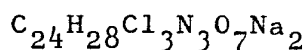
Beispiel 14

1-[N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-carboxy-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol-Dinatriumsalz

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol aus Beispiel 13 (0.23 g, 0.00036 mol) in Tetrahydrofuran (20 ml) und Wasser (15 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Natriumhydroxid-Lösung (5M, 0.6 ml, 0.003 mol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Solventien wurden im Vakuum abgedampft, das entstandene halbfeste Material in Wasser (50 ml) gelöst, mit Diethylether (3 x 20 ml) extrahiert, und die wäßrige Fraktion wurde über ein schwach saures Ionenaustauscher-Harz (15 ml Harz-Bett) gegeben, um überschüssige Base zu entfernen. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und aus Wasser lyophilisiert, wobei man das Titelprodukt als sein Dinatriumsalz (0.095 g, 42.4 %) mit Schmelzpunkt 170°-173°C (Zers.) erhielt.

Gefunden: C 46.96 H 5.17 N 6.75 %

Berechnet: C 42.28 H 4.53 N 6.75 % für



Beispiel 15

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol aus Beispiel 13 (4.16 g, 0.0066 mol) in Eisessig (100 ml) wurde mit frisch aktiviertem Zinkstaub (4 g, 0.06 mol) versetzt und über Nacht

bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt, das überschüssige Zink abfiltriert und der Feststoff wurde gut mit Chloroform (200 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft, der entstandene Gummi wurde in Wasser aufgenommen, die Lösung auf pH 11 (5M NaOH) basisch gemacht, mit Salzlösung (100 ml) verdünnt und mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, um das reine Titelprodukt als viskosen Schaum (2.97 g , 99%) zu erhalten.

Beispiel 16

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-benzoyl-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-octahydro-6-azaindol aus Beispiel 15 (0.498 g, 0.00108 mol) in trockenem Methylenchlorid (15 ml) wurde mit einer Lösung von N-Methylmorpholin (1.09 g, 0.00109 mol) in Methylenchlorid (5 ml) versetzt, die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt, mit Benzoylchlorid (0.152 g, 0.00108 mol) in Methylenchlorid (5 ml) zusammengegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Solventien wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (20 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (2 x 20 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens wurde im Vakuum unter Bildung eines gelben Öls entfernt, das über Silicagel (7 g) mit Ethylacetat/Hexan (1:10) und dann Ethylacetat/Hexan (1:1) als Elutionsmittel chromatographiert wurde, wobei man das Titelprodukt als ein hellgelbes Öl (0.44 g, 72 %) erhielt.

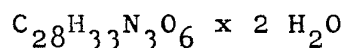
Beispiel 17

1-[N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-carboxy-6-benzoyl-octahydro-6-azaindol-Hydrat

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl] - 2-R,S-ethoxycarbonyl-6-benzoyl-octahydro-6-azaindol aus Beispiel 16 (0.42 g, 0.00074 mol) in Tetrahydrofuran (10 ml) und Wasser (10 ml) wurde mit Natriumhydroxid-Lösung (5M, 1.5 ml, 0.0075 mol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Solventien wurden im Vakuum entfernt, der halb feste Rückstand in Wasser (50 ml) aufgelöst und mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert und die wäßrige Phase wurde über ein stark saures Ionenaustauscher-Harz (15 ml Harz-Bett) gegeben und die Säule wurde mit Wasser/Pyridin (98:2) eluiert. Die produktreichen Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und aus Wasser lyophilisiert, wobei man das reine Titelprodukt als einen farblosen flockigen Feststoff (0.190 g, 47.3 %) mit einem Schmelzpunkt von 167°-169°C (Zers.) erhielt.

Gefunden: C 62.21 H 6.35 N 7.77 %

Berechnet: C 61.86 H 6.85 N 7.72 % für



Beispiel 18

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-hexanoyl-octahydro-6-azaindol

Diese Verbindung wurde nach der im Beispiel 16 beschriebenen Methode durch Umsetzen mit Hexanoylchlorid hergestellt und als reines gelbes Öl (79 %) erhalten.

Gefunden: C 66.61 H 8.49 N 7.18 %

Berechnet: C 66.76 H 8.49 N 7.53 % für $C_{31}H_{47}N_3O_6$

Beispiel 19

1-[N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-carboxy-6-hexanoyl-octahydro-6-azaindol-Hydrat

Diese Verbindung wurde aus dem Produkt des Beispiels 18 durch Hydrolyse, wie in Beispiel 17 beschrieben, hergestellt und wurde als reiner farbloser Feststoff (28.6 %) mit einem Schmelzpunkt von 162°-165°C (Zers.) erhalten.

Gefunden: C 62.66 H 7.64 N 8.13 %

Berechnet: C 62.40 H 7.95 N 8.05 % für $C_{27}H_{39}N_3O_6 \times H_2O$

Beispiel 20

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-(N-benzyloxycarbonylglycyl)-octahydro-6-azaindol

Diese Verbindung wurde aus dem Produkt des Beispiels 15 durch Acylierung nach der Methode des Beispiels 16 unter Verwendung des symmetrischen Anhydrid-Derivats von N-Benzyloxycarbonyl-glycin hergestellt und als reines viskoses Öl (76 %) erhalten.

Gefunden: C 64.58 H 7.23 N 8.22 %

Berechnet: C 64.60 H 7.12 N 8.61 % für $C_{35}H_{46}N_4O_8$.

Beispiel 21

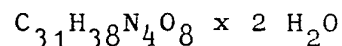
1-[N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-carboxy-6-(N-benzyloxycarbonylglycyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrat

Hydrolyse des Produkts aus Beispiel 20 nach der Methode

des Beispiels 17 lieferte das Titelprodukt als reinen, farblosen kristallinen Feststoff (60 %) mit einem Schmelzpunkt von 158°-162°C (Zers.).

Gefunden: C 59.19 H 6.63 N 9.28 %

Berechnet: C 59.03 H 6.71 N 8.88 % für



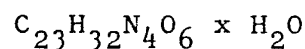
Beispiel 22

1-[N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-carboxy-6-glycyl-octahydro-6-azaindol-Hydrat

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-carboxy-6-(N-benzyloxycarbonylglycyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrat aus Beispiel 21 (0.24 g, 0.00038 mol) in Ethanol (32 ml) und Wasser (8 ml) wurde bei 60 psi (4.1 bar) und Raumtemperatur über Palladium-Aktivkohle-Katalysator (5 %, 50 mg) 3 h lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat auf ein geringes Volumen eingeeengt, das Wasser wurde durch azeotrope Destillation mit Chloroform entfernt und der entstandene cremefarbene Feststoff wurde mit Chloroform/Hexan (1:1) ausgerührt und durch Filtration gesammelt, wobei man das Titelprodukt als cremefarbenen Feststoff (0.152 g, 84 %) mit einem Schmelzpunkt von 172°C (Zers.) erhielt.

Gefunden: C 58.06 H 7.12 N 10.27 %

Berechnet: C 57.72 H 7.73 N 11.70 % für



Beispiel 23

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydrat-6-azaindol

Methylisocyanat (0.062 g, 0.0012 mol) wurde bei 0°C unter Rühren zu einer Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-ethoxycarbonyl-octahydro-6-azaindol aus Beispiel 15 (0.5 g, 0.001 mol) in Methylenchlorid (25 ml) gegeben und die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wurde im Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand wurde über Silicagel (8 g) mit Methylenchlorid und dann mit Methylenchlorid/Methanol (98.5:1.5) als Elutionsmittel chromatographiert, wobei man das reine Titelprodukt als farbloses Öl (0.25 g, 49.7 %) erhielt.

Gefunden: C 61.19 H 7.64 N 10.31 %

Berechnet: C 61.22 H 7.63 N 10.50 %

für $C_{27}H_{40}N_4O_6 \times 0.2 CH_2Cl_2$

Beispiel 24

1-[N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol-Dinatriumsalz-Hydrat

Diese Verbindung wurde aus dem Produkt des Beispiels 23 durch Hydrolyse nach der Methode des Beispiels 14 hergestellt, und man erhielt das reine Titelprodukt als sein Dinatriumsalz als flockigen, farblosen Feststoff (0.159 g, 70 %) mit einem Schmelzpunkt von 170°-173°C (Zers.).

Gefunden: C 50.78 H 6.13 N 9.82 %

Berechnet: C 50.27 H 6.42 N 10.20 %

für $C_{23}H_{30}N_4O_6Na_2 \times 2.5 H_2O$

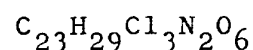
Beispiel 25

1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol (4.2 g, 0.0088 mol) aus Beispiel 5 in Benzylalkohol (35 ml) wurde unter trockenem Stickstoff mit Titan-tetraethylat (0.67 g, 0.0029 mol) versetzt und 16 h lang auf 100°C erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde mit 1M Salzsäure angesäuert und der Benzylalkohol wurde durch Destillation entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst und die Lösung wurde mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl eingedampft, das über Silicagel (100 g) mit Methylenechlorid und dann mit Methylenechlorid/Methanol (99:1) als Elutionsmittel chromatographiert wurde, wobei man das reine Titelprodukt (2.02 g, 43 %) als schwach gelbes Öl erhielt.

Gefunden: C 51.53 H 5.42 N 5.09 %

Berechnet: C 51.55 H 5.37 N 5.23 % für



Beispiel 26

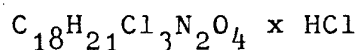
2-R,S-Benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid

Bei 0°C wurde eine Lösung von 1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-azaindol (1.96 g, 0.00366 mol) aus Beispiel 25 in wasserfreiem Diethylether (125 ml) mit gasförmigem Chlorwasserstoff 30 min lang versetzt. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft und der entstandene klebrige Gummi nochmals in Ether (20 ml) gelöst und nochmals einge-

dampft, wobei man einen farblosen Feststoff erhielt, der sich als das reine Titelprodukt (1.69 g, 98 %) erwies.

Gefunden: C 45.44 H 4.68 N 6.05 %

Berechnet: C 45.78 H 4.70 N 5.93 % für



Beispiel 27

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol

Diese Verbindung wurde unter Verwendung der allgemeinen Methode aus Beispiel 11 durch Reaktion des N-Hydroxy-succinimid-Esters von N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanin mit 2-R,S-Benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol aus Beispiel 26 hergestellt und als hellgelbes Öl (60 %) erhalten.

Beispiel 28

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol (1.48 g, 0.00212 mol) aus Beispiel 27 in Eisessig (30 ml) wurde mit Zinkstaub (1.5 g) versetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 16 h lang gerührt. Das überschüssige Metall wurde abfiltriert und der Feststoff mit Methylenchlorid (30 ml) und Wasser (30 ml) gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde

basisch gemacht (5M NaOH) und mit Methylenchlorid (2 x 75 ml) extrahiert, und die Extrakte wurden mit Wasser (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man das reine Titelprodukt als hellgelbes Öl (0.97 g, 88 %) erhielt.

Beispiel 29

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-aza-indol

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-octahydro-6-azaindol (0.92 g, 0.00176 mol) aus Beispiel 28 in Methylenchlorid (25 ml) wurde bei 0°C mit Methylisocyanat (0.10 g, 0.00175 mol) versetzt und 15 min gerührt. Die Lösung wurde eingeeengt und das entstandene gelbe Öl wurde über Silicagel (10 g) mit Ethylacetat und danach Ethylacetat/Methanol (98:2) als Elutionsmittel chromatographiert, wobei man das reine Titelprodukt als hellgelbes Öl (0.804 g, 79 %) erhielt.

Gefunden: C 66.40 H 7.43 N 10.04 %

Berechnet: C 66.04 H 7.32 N 9.68 % für $C_{32}H_{42}N_4O_6$

Trennung der in diesem Material enthaltenen zwei Diastereomeren war mit Hilfe von Säulenchromatographie über Silicagel möglich.

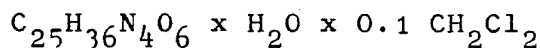
Beispiel 30

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrat

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol (0.776 g, 0.00134 mol) aus Beispiel 29 in Ethanol (40 ml) und Wasser (10 ml) wurde bei Raumtemperatur und 50 psi (3.5 bar) über Palladium-Aktivkohle-Katalysator (100 mg) 1 h lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde auf ein geringes Volumen eingeeengt und Wasser wurde durch azeotrope Destillation mit Methylenchlorid (3 x 20 ml) entfernt, worauf man das erwartete reine Produkt als farblosen Feststoff (0.57 g, 83%) erhielt. Kein klarer Schmelzpunkt, das Produkt zersetzt sich aber langsam im Bereich von 99°-129°C.

Gefunden: C 58.48 H 7.15 N 10.58 %

Berechnet: C 58.53 H 7.47 N 10.88 % für



Beispiel 31

1-tert-Butoxycarbonyl-2-ethoxycarbonyl-6-azaindol

Bei 0°C wurde unter Rühren eine Suspension von Natriumhydrid (80 %, 0.16 g, 0.0055 mol) in trockenem N,N-Dimethylformamid (5 ml) mit einer Suspension von 2-Ethoxycarbonyl-6-azaindol (1.0 g, 0.0053 mol) versetzt und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Innerhalb dieses Zeitraums war die Wasserstoffentwicklung beendet und es entstand eine klare Lösung. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt

und mit einer Lösung von Di-tert-butylidicarbonat (1.15 g, 0.0053 mol) versetzt und das entstandene Gel wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (150 ml) gegossen und die Lösung wurde mit Ethylacetat (4 x 50 ml) extrahiert; die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (3 x 50 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen der Solventien im Vakuum ergab ein orangefarbenes Öl, das über Silicagel (12 g) zuerst mit Hexan und anschließend mit einer Mischung aus Hexan und Ethylacetat 70:30 als Elutionsmittel chromatographiert wurde, wobei man das reine Titelprodukt als hellgelbes Öl (1.37 g, 90%) erhielt.

Gefunden: C 62.40 H 6.35 N 9.84 %

Berechnet: C 62.05 H 6.25 N 9.65 % für $C_{15}H_{18}N_2O_4$

Beispiel 32

1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-ethoxycarbonyl-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-tert-Butoxycarbonyl-2-ethoxycarbonyl-6-azaindol (1 g, 0.0037 mol) aus Beispiel 31 in Ethanol (40 ml) und Salzsäure (2M, 2.8 ml) wurde 72 h lang über Platinoxid bei 50 psi (3.5 bar) und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Solventien wurden im Vakuum entfernt, wobei sich ein halbfester Rückstand bildete, der in Wasser (50 ml) gelöst wurde. Die Lösung wurde mit Base auf pH 7.5 eingestellt und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und die Solventien im Vakuum entfernt, wobei die reine Titelverbindung als gelbes Öl (0.92 g, 90 %) entstand.

Gefunden: C 59.90 H 8.91 N 8.62 %

Berechnet: C 60.38 H 8.78 N 9.39 % für $C_{15}H_{26}N_2O_4$

Beispiel 33

1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von Methylisocyanat (0.16 g, 0.0028 mol) in trockenem Methylenchlorid (5 ml) wurde bei 0°C tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-ethoxycarbonyl-octahydro-6-azaindol (0.82 g, 0.00275 mol) in trockenem Methylenchlorid (10 ml) gegeben und die Mischung wurde bei dieser Temperatur 1 h lang gerührt.. Das Solvens wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand wurde über Silicagel (12 g) mit Methylenchlorid und einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol 96:4 als Elutionsmittel chromatographiert. Eindampfen der relevanten Fraktionen führte zur reinen Titelverbindung als farblosem Schaum (0.88 g, 90 %).

Gefunden: C 56.89 H 7.89 N 11.78 %

Berechnet: C 57.44 H 8.22 N 11.82 % für $C_{17}H_{29}N_3O_5$

Beispiel 34

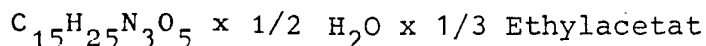
1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-ethoxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol (0.4 g, 0.0011 mol) aus Beispiel 33 in einer Mischung aus Tetrahydrofuran (20 ml), Wasser (10 ml) und Methanol (20 ml) wurde mit 5M Natriumhydroxid-Lösung (1 ml, 0.005 mol) versetzt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde in Wasser (50 ml) aufgelöst und mit Ethylacetat (3 x 20 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit 2M Salzsäure auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden über Natriumsulfat

getrocknet und eingedampft, wobei das reine Titelprodukt als farbloser Schaum (0.3 g, 81 %) anfiel.

Gefunden: C 53.78 H 7.90 N 11.24 %

Berechnet: C 53.63 H 7.90 N 11.49 % für



Beispiel 35

1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol (1 g, 0.003 mol) aus Beispiel 34 in einer Mischung aus Methanol (20 ml) und Wasser (2 ml) wurde mit einer Cäsiumcarbonat-Lösung versetzt, bis pH 7.5 erreicht war. Die Mischung wurde zur Trockne eingengt und durch azeotrope Destillation mit Toluol (3 x 20 ml) dehydratisiert, wobei ein Feststoff entstand, der in N,N-Dimethylformamid (20 ml) suspendiert wurde. Benzylbromid (0.53 g, 0.003 mol) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung wurde in Eiswasser (300 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (3 x 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedampft, das über Silicagel (10 g) mit Methylenchlorid und anschließend mit Methylenchlorid/Methanol 98:2 als Elutionsmittel chromatographiert wurde, wobei man die reine Titelverbindung als farblosen Schaum (0.86 g, 69 %) erhielt.

Gefunden: C 62.93 H 7.37 N 9.87 %

Berechnet: C 63.29 H 7.46 N 10.06 % für $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$

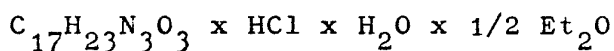
Beispiel 36

2-R,S-Benzyloxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid

Eine Lösung von 1-tert-Butoxycarbonyl-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol (0.85 g, 0.0020 mol) aus Beispiel 35 in trockenem Diethylether (80 ml) wurde bei 0°C mit wasserfreiem Chlorwasserstoffgas 30 min lang behandelt. Das Solvens wurde unter Bildung eines halbfesten Materials abgedampft, das nach Ausrühren mit Diethylether die reine Titelverbindung als farblosen Feststoff lieferte (0.8 g, 96 %).

Gefunden: C 55.41 H 7.21 N 10.02 %

Berechnet: C 55.80 H 7.64 N 10.28 % für



Beispiel 37

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-benzyl-oxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 2-R,S-Benzyloxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid (20 g, 0.055 mol) in trockenem Methylenchlorid (400 ml) wurde bei 0°C nacheinander mit N-Methylmorpholin (7.5 g, 0.074 mol), N-Hydroxybenzotriazol (2.55 g, 0.0188 mol), N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanin (5.26 g, 0.0188 mol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (3.61 g, 0.0188 mol) versetzt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1.5 h lang gerührt. Weitere Mengen an N-Methylmorpholin (2.0 g, 0.02 mol), N-Hydroxybenzotriazol (2.55 g, 0.0188 mol), N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanin (5.26 g, 0.0188 mol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (3.61 g, 0.018 mol) wurden zu der

wieder auf 0°C abgekühlten Lösung nach 2 h dazugegeben und dies wurde nach 4 h wiederholt. Man ließ die Lösung anschließend 72 h lang bei Raumtemperatur stehen. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (500 ml) gelöst, die Ethylacetatlösung wurde nacheinander mit 1M Salzsäure (3 x 200 ml), 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung (3 x 200 ml) und Salzlösung (3 x 200 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt und das zurückgebliebene Öl über Silicagel (300 g) mit Ethylacetat/Methanol 97:3 als Elutionsmittel chromatographiert, wobei das Titelprodukt als das separate reine Diastereomere als hellgelbes Öl (9.96 g, 62.6 % der Theorie) anfiel.

Gefunden: C 66.08 H 7.39 N 9.48 %

Berechnet: C 66.41 H 7.32 N 9.68 % für $C_{32}H_{42}N_4O_6$

$[\alpha]_D^{25} = -54.5^\circ$ (c = 1, Methanol)

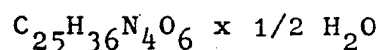
Beispiel 38

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-benzyloxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol (9.6 g, 0.0166 mol) in Ethanol (400 ml) und Wasser (100 ml) wurde 2 h lang bei Raumtemperatur über Palladium-Aktivkohle-Katalysator (1 g) bei 50 psi (3.45 bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum zu einem halbfesten Material eingeengt, das mit Diethylether ausgerührt und durch Filtration gesammelt und getrocknet wurde, wobei man die reine Titelverbindung als farblosen Feststoff (7.8 g, 97%) erhielt.

Gefunden: C 60.56 H 7.54 N 11.05 %

Berechnet: C 60.34 H 7.50 N 11.26 % für



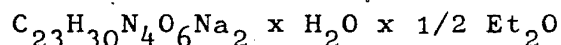
Beispiel 39

1-[N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol

Unter Rühren wurde eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol (2.6 g, 0.0055 mol) aus Beispiel 38 in Tetrahydrofuran (70 ml) und Wasser (40 ml) mit 5M Natriumhydroxid-Lösung (6 ml, 0.03 mol) versetzt und bei Raumtemperatur 72 h lang gerührt. Die Solventien wurden im Vakuum abgedampft und das entstandene halbfeste Material wurde in Wasser (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Diethylether (3 x 50 ml) gewaschen und die wäßrige Phase wurde über ein schwach saures Ionenaustauscher-Harz (40 ml Harz-Bett) gegeben, um überschüssige Base zu entfernen. Die wäßrige Eluat wurden im Vakuum zu einem halbfesten Material eingeengt, das mit Diethylether ausgerührt und eingedampft wurde, wobei man ein schmutzig-weißes Pulver erhielt, das nach Trocknen bis zur Gewichtskonstanz bei 50°C das reine Titelprodukt (2.77 g, 93 %) mit einem Schmelzpunkt von 176°C-178°C (mit Zersetzung) lieferte.

Gefunden: C 53.82 H 6.81 N 10.44 %

Berechnet: C 53.66 H 6.67 N 10.01 % für



Beispiel 40

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol

Unter Rühren wurde eine Lösung von 2-R,S-Benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid-Etherat (10.58 g, 0.0224 mol) aus Beispiel 26 in trockenem Methylenchlorid (200 ml) bei 0°C mit

N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanin (6.26 g, 0.0224 mol), N-Hydroxybenzotriazol (3.03 g, 0.0274 mol) N-Methylmorpholin (4.53 g, 0.0448 mol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid-Hydrochlorid (4.29 g, 0.0224 mol) in vier gleichgroßen Portionen in jeweils zweistündigem Abstand versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung zwischen den portionsweisen Zugaben von 0°C auf Raumtemperatur kommen, kühlte sie aber jeweils zum Zeitpunkt weiterer Portionszugaben wieder auf 0°C. Man ließ die Reaktionsmischung dann 72 h bei Raumtemperatur rühren. Nach dieser Zeit zeigte sich dünnschichtchromatographisch, daß ein Teil der Amin-Ausgangssubstanz noch vorhanden war, und man kühlte die Reaktionsmischung auf 0°C und versetzte sie mit weiterem N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanin (0.94 g, 0.0034 mol), N-Hydroxybenzotriazol (0.45 g, 0.0034 mol), N-Methylmorpholin (0.34 g, 0.0034 mol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (0.64 g, 0.0034 mol) und ließ die Lösung weitere 4 h lang rühren. Das Methylenchlorid wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (300 ml) und Wasser (75 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 75 ml), 1N Salzsäure (4 x 75 ml), Wasser (2 x 75 ml), verdünnter Natriumcarbonat-Lösung (4 x 75 ml) und Salzlösung (3 x 50 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wurde im Vakuum unter Bildung eines gelben Öls abgedampft, das über Silicagel (300 g) mit Hexan/Ethylacetat 90:10 und danach mit Hexan/Ethylacetat 70:30 als Elutionsmittel chromatographiert wurde, wobei man die Titelsubstanz als das reine separate Diastereomere als hellgelbes Öl (5.9 g, 76 % der theoretischen Ausbeute) erhielt.

Gefunden: C 56.21 H 5.83 N 6.03 %

Berechnet: C 56.86 H 5.78 N 6.03 % für $C_{33}H_{40}Cl_3N_3O_7$
 $[\alpha]_D^{25} = -70^\circ$ (c = 0.12, Methanol)

Beispiel 41

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-benzyloxycarbonyloctahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol (5.8 g, 0.00832 mol) in Eisessig (120 ml) wurde mit Zinkstaub (5.8 g, 0.088 mol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das verbliebene Metall wurde durch Filtration entfernt und die Feststoffe wurden gut mit Wasser/Essigsäure (3:1, 100 ml) gewaschen. Die Solventien wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde mit 1M Natriumhydroxid-Lösung auf pH 10 basisch gemacht und die Lösung wurde filtriert. Die Feststoffe wurden gut mit Methylenchlorid gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit Methylenchlorid (5 x 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (2 x 50 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Solventien wurden im Vakuum entfernt, wobei das reine Titelprodukt als viskoses gelbes Öl (4.34 g, 100 %) anfiel.

Beispiel 42

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-benzyloxycarbonyl-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-benzyloxycarbonyl-octahydro-6-azaindol (1.2 g, 0.0022 mol) aus Beispiel 41 in trockenem Methylenchlorid (40 ml) wurde bei 0°C mit N-Methylmorpholin (0.227 g, 0.0022 mol) und danach mit Methansulfonylchlorid (0.257 g, 0.0022 mol) in trockenem Methylenchlorid

(5 ml) versetzt und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt. Dünnschichtchromatographisch zeigte sich, daß noch eine Spur Ausgangs-Amin vorhanden war, und deshalb wurde weiteres Methansulfonylchlorid (0.026 g, 0.0002 mol) zugegeben und die Lösung 30 min bei 0°C gerührt. Die Solventien wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst, und die Lösung wurde mit Wasser (3 x 30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem gelben Gummi eingeengt, der über Silicagel (20 g) chromatographiert wurde, wobei man mit Diethylether/Hexan 90:10, wechselnd auf reinen Diethylether, eluierte und die Titelverbindung als farblosen Gummi (1.01 g, 75%) erhielt.

Gefunden: C 61.84 H 6.94 N 6.70 %

Berechnet: C 62.08 H 6.89 N 7.01 % für $C_{31}H_{41}N_3O_7S$

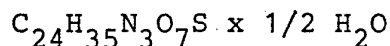
Beispiel 43

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol

Eine Lösung von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-benzyloxycarbonyl-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol (0.94 g, 0.00157 mol) in einer Mischung von Ethanol (40 ml) und Wasser (10 ml) wurde nach dem allgemeinen Verfahren aus Beispiel 38 hydriert und das Titelprodukt wurde als farbloser Feststoff (0.722 g, 89 %) mit einem Schmelzpunkt von 100 - 118°C (Zers.) erhalten.

Gefunden: C 55.89 H 7.05 N 8.02 %

Berechnet: C 55.58 H 7.00 N 8.10 % für



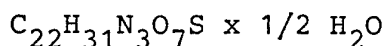
Beispiel 44

1-[N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol aus Beispiel 43 wurde nach der allgemeinen Methode aus Beispiel 39 hydriert und das Titelprodukt wurde als farbloser Feststoff (81 %) mit einem Schmelzpunkt von 145^o-147^oC (Zers.) erhalten.

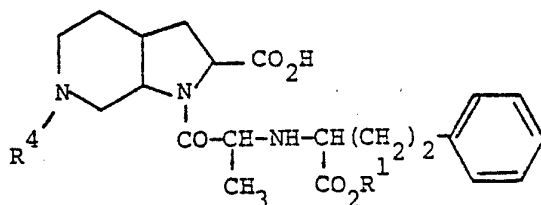
Gefunden: C 53.55 H 6.34 N 8.43 %

Berechnet: C 53.86 H 6.58 N 8.56 % für



Beispiele 45 - 54

Die folgenden Verbindungen wurden nach den allgemeinen Verfahren der Beispiele 42 bis 44 hergestellt, wobei man von 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-benzyl-oxycarbonyl-octahydro-6-azaindol ausging und diese Verbindung mit den passenden Acyl- oder Sulfonylhalogeniden umsetzte und anschließend hydrierte und hydrolysierte, wobei man die Monoester- bzw. Disäure-produkte erhielt.



Beisp. Nr.	R^4	R^1	Smp. °C	Analyse % (Theoret. Werte in Klammern)		
				C	H	N
45	CH_3NHSO_2	C_2H_5	Glas (a)	54.79 (54.38)	6.99 7.20	9.98 10.14)
46	CH_3NHSO_2	H	(b)	45.07 (45.12)	5.73 5.78	7.41) 9.57)
47	$(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$	C_2H_5	Schaum (c)	61.00 (61.04)	7.70 7.68	9.97 10.95)
48	$(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$	H	144-146 (d)	58.14 (58.52)	6.74 7.36	10.96 11.37)
49	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2$	C_2H_5	(c)	56.73 (56.36)	7.35 7.19	7.29 7.89)
50	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2$	H	Glas			
51	CH_3CONHCO	C_2H_5	Glas			
52	CH_3CONHCO	H	Glas			
53	$(\text{CH}_3)_2\text{NSO}_2$	C_2H_5	112-128 (Zers.)	55.89 (55.74)	7.32 7.11	9.56 10.40)
54	$(\text{CH}_2)_2\text{NSO}_2$	H	142-146	53.23 (53.16)	6.96 6.97	9.82 10.78)

(a) Semihydrat, $1/4 \text{ Et}_2\text{O}$

(b) $2 \frac{1}{2} \text{ H}_2\text{O}$

(c) Semihydrat

(d) Hydrat

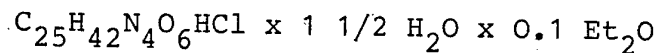
Beispiel 55

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-cyclohexylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl] 2-S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol (0.12 g, 0.00025 mol) in Ethanol (30 ml), Wasser (2 ml) und 2M Salzsäure (0.12 ml) wurde über Platinoxid (10 mg) bei Raumtemperatur und 60 psi (4,2 bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Diethylether ausgerührt, wobei man das Titelprodukt als farblosen Feststoff (100 %) mit einem Schmelzpunkt von 128^o-130^oC (Zers.) erhielt.

Gefunden: C 53.60 H 8.08 N 9.45 %

Berechnet: C 53.80 H 8.38 N 9.91 % für



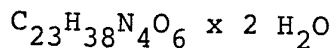
Beispiel 56

1-[N-(1-S-Carboxy-3-cyclohexylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol

Diese Verbindung wurde durch Hydrolyse des Produkts aus Beispiel 55 nach der allgemeinen Methode des Beispiels 39 hergestellt und wurde als schmutzig weißer Feststoff (25 %) erhalten.

Gefunden: C 55.52 H 7.77 N 10.96 %

Berechnet: C 54.96 H 8.43 N 11.15 % für



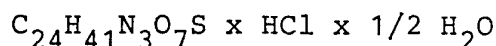
Beispiel 57

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-cyclohexylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol - Hydrochlorid

Diese Verbindung wurde durch Reduktion des Produkts aus Beispiel 43 nach der allgemeinen Methode des Beispiels 55 hergestellt und als farbloser Feststoff (100 %) erhalten, Schmelzpunkt 145-164°C (Zers.).

Gefunden: C 51.22 H 7.63 N 6.36 %

Berechnet: C 51.37 H 7.72 N 7.48 % für



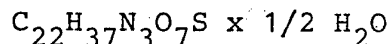
Beispiel 58

1-[N-(1-S-Carboxy-3-cyclohexylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol

Diese Verbindung wurde durch Hydrolyse des Produkts aus Beispiel 57 nach der allgemeinen Methode des Beispiels 39 hergestellt und als farbloser Feststoff (92 %) erhalten. Schmelzpunkt 150°C-155°C (Zers.).

Gefunden: C 53.52 H 7.77 N 7.30 %

Berechnet: C 53.20 H 7.71 N 8.46 % für



Beispiel 59

1-[N-(1-R,S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-N⁶-benzyloxycarbonyl-S-lysyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-octahydro-6-azaindol

A. 2-R,S-Benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid (5.0 g) wurde mit N-t-Butyloxy-

carbonyl-N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysin (4.02 g), 1-Hydroxy-benzotriazol (1.58 g), N-Methylmorpholin (2.46 g) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid-Hydrochlorid (2.64 g) nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 40 umgesetzt, wobei man 1-(N-t-Butyloxycarbonyl-N⁶-benzyloxycarbonyl)-S-lysyl)-2-R,S-benzyloxycarbonyl-octahydro-6-azaindol als Gummi (6.04 g, 68.8 %) erhielt.

B. Das Produkt aus (A) (4.9 g) wurde in 98 %iger Ameisensäure (75 ml) gelöst und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 2 1/2 h gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert und die restliche Ameisensäure wurde durch azeotropes Destillieren mit Methylenchlorid (2 x 50 ml) entfernt. Das verbliebene Öl wurde in Methylenchlorid (200 ml) aufgenommen und die Lösung wurde mit wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (2 x 50 ml) und Salzlösung (2 x 50 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Eindampfen des Solvens ergab das ungeschützte Derivat als Gummi (4.15 g). Rf 0.2 (Silica, Ethylacetat/Hexan 2:1).

C. Das Produkt aus Stufe (B) (4.15 g) wurde in Methylenchlorid (60 ml) bei 0°C gelöst und eine Lösung von Triethylamin (0.68 g) in Methylenchlorid (10 ml) wurde zugegeben, gefolgt von einer Lösung von 2-Trifluormethansulfonyloxy-4-phenyl-Buttersäure-ethylester (2.3 g) in Methylenchlorid (10 ml). Man ließ die Lösung auf Raumtemperatur kommen und rührte bei Raumtemperatur für 3 Tage. Die Reaktionsmischung wurde mit Methylenchlorid (150 ml) verdünnt, mit 1N Salzsäure (3 x 40 ml), wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (3 x 40 ml) und Salzlösung (2 x 40 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und zu einem Gummi eingedampft, das über Silica mit einer Mischung aus Hexan und Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt und zu 1-[N-(1-R,S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-N⁶-benzyloxycarbonyl-S-lysyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol (3.75 g) als Gummi eingedampft.

D. Das Produkt aus Stufe (C) (4.6 g) wurde in Eisessig (150 ml) gelöst und mit Zinkstaub (4.6 g) nach dem Verfahren des Beispiels 41 behandelt, wobei man das Titelprodukt als gelbliches Öl (3.4 g) erhielt. Rf 0.71 (Silica, Methylisobutylketon, gesättigt mit 50 %iger wäßriger Essigsäure).

Beispiel 60

1-[N-(1-R,S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-leucyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-octahydro-6-azaindol

A. 2-Brom-4-phenylbuttersäure-Ethylester (9.17 g) in Acetonitril (50 ml) wurde unter Rühren zu einer Mischung von L-Leucin-t-Butylester (6.14 g, freie Base) und Kaliumcarbonat (2.4 g) in Acetonitril (60 ml) zugegeben und die Mischung wurde 40 h rückflußgekocht. Das Solvens wurde anschließend im Vakuum abgedampft und der Rückstand wurde mit Wasser (50 ml) versetzt und mit Diethylether (200 ml) extrahiert. Der Etherextrakt wurde mit Wasser (3 x 80 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft. Chromatographie über Silica mit Hexan als Elutionsmittel, dem 1 - 10 % Diethylether beigemischt waren, ergab N-(1-R,S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-leucin-t-Butylester als ein Öl (10,53 g).

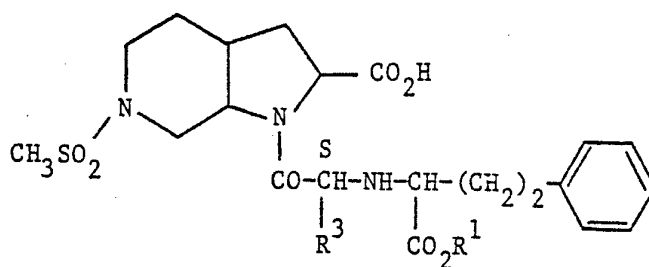
B. Trocken es Chlorwasserstoffgas wurde unter Rühren über einen Zeitraum von 12 h in eine eisgekühlte Lösung des Produkts (10.53 g) aus (A) (s. oben) in Diethylether (400 ml) geleitet. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft, wobei man Spuren von HCl durch azeotropes Destillieren mit Methylenchlorid (2 x 100 ml) und Diethylether (2 x 100 ml) entfernte. Der Rückstand wurde mit einer Mischung von Diethylether und Hexan (200 ml, 1:1) ausgerührt und der entstandene Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet, wobei man N-(1-R,S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-leucin-Hydrochlorid (8.6 g) erhielt. -

C. Das Produkt der Stufe (B) (7.58 g) wurde mit 2-R,S-Benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid (10 g) nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 40 verknüpft, wobei man 1-[N-(1-R,S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-leucyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-octahydro-6-azaindol (13.8 g) als Mischung von Diastereomeren, Rf 0.30, 0.36 (Silica, Ethylacetat/Hexan 1:2), erhielt.

D. Das Produkt aus Stufe (C) (13.1 g) wurde in Eisessig (200 ml) gelöst und nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 41 mit Zinkstaub (15.0 g) behandelt. Chromatographie über Silica mit Chloroform, dem bis zu 3 % Methanol zugemischt wurden, als Elutionsmittel ergab das Titelprodukt als Mischung von Diastereomeren (7.24 g) als Öl. Rf 0.62 (Silica, Chloroform/Methanol 8:2).

Beispiele 61 -64

Die folgenden Verbindungen wurden aus den entsprechenden Zwischenverbindungen mit der Formel III, die in den Beispielen 59 und 60 oben beschrieben sind, durch Reaktion mit Methansulfonylchlorid nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 42, gefolgt von katalytischer Hydrierung und Hydrolyse nach den Verfahren der Beispiele 38 und 17, hergestellt, wobei die Monoester- bzw. Disäureprodukte gebildet wurden.



Beisp. Nr.	R ³	R ¹	Smp. °C	Analyse %		
				(Theoret. Werte in Klammern)		
				C	H	N
61	-(CH ₂) ₄ NH ₂	C ₂ H ₅	-	55.30 (55.46)	7.42 7.58	9.39 9.58) (a)
62	-(CH ₂) ₄ NH ₂	H	unscharf 144-160° (Zers.)	51.98 (52.47)	6.97 7.06	9.10 9.70) (b)
63	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	"	56.83 (56.92)	7.33 7.43	7.47 7.38) (a)
64	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	ca. 120°	57.11 (57.34)	7.08 7.12	8.28 8.02)

(a) Hydrat

(b) Hydrat, 1/4 CH₂Cl₂ solvatisiert

Beispiel 65

1-[N-(1-R,S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-N⁶-benzyloxycarbonyl-S-lysyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol

Diese Verbindung wurde nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 59(A)-(C) hergestellt, wobei jedoch 2-R,S-Benzyl-oxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid (Beispiel 36) anstelle des 6-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-Derivat als Ausgangssubstanz in Stufe (A) verwendet wurde. Das Produkt, eine Mischung von Diastereomeren, wurde als Gummi (4.3 g) erhalten. Rf 0.84 (Silica, Methylencchlorid/Methanol/Ammoniumhydroxid 90:10:1).

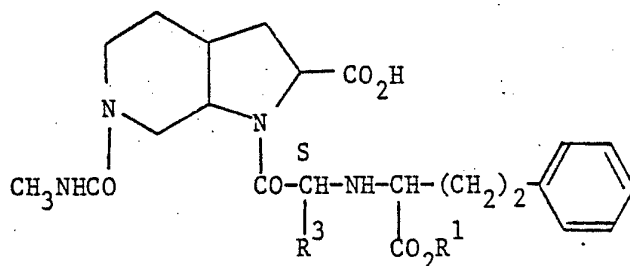
Beispiel 66

1-[N-(1-R,S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-leucyl]-2-R,S-benzyloxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol

Diese Verbindung wurde nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 60(C) hergestellt, wobei jedoch 2-R,S-Benzyloxycarbonyl-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid (Beispiel 36) anstelle des 6-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-Derivats verwendet wurde. Das Produkt, eine Mischung von Diastereomeren, wurde als Gummi (0.35 g) erhalten. Rf 0.68, 0.61 (Silica, Methylisobutylketon, gesättigt mit 50 %iger wäßriger Essigsäure)

Beispiele 67 - 70

Die folgenden Verbindungen wurden aus den entsprechenden Zwischenverbindungen mit der Formel II, die in den Beispielen 65 und 66 oben beschrieben sind, durch katalytische Hydrierung und Hydrolyse nach den Verfahren der Beispiele 38 und 17 hergestellt, wobei man die Monoester- bzw. Disäureprodukte erhielt.



Beisp. Nr.	R^3	R^1	Smp. °C	Analyse % (Theoret. Werte in Klammer)		
				C	H	N
67	$-(CH_2)_4NH_2$	C_2H_5	unscharf 120-140° (Zers.)	58.83 (59.22)	8.13 7.71	12.13 12.10) (a)
68	$-(CH_2)_4NH_2$	H	"	54.47 (56.97)	7.43 7.39	13.21 12.62) (b)
69	$-CH_2CH(CH_3)_2$	C_2H_5	"	63.18 (63.35)	7.97 7.98	10.04 10.56)
70	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	"	59.66 (59.57)	7.39 7.34	10.75 10.55) (c)

(a) solvatisiert mit Methylenchlorid (0.33 mol) und Ethanol (0.1 mol)

(b) solvatisiert mit Methylenchlorid (0.33 mol), Semihydrat

(c) solvatisiert mit Methylenchlorid (0.33 mol)

Beispiel 71

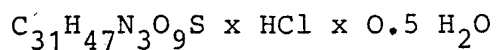
1-[N-1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-(2-methyl-1-R,S-propionyloxy-1-propyloxycarbonyl)-6-methansulfonyloxy-octahydro-6-azaindol-Hydrochlorid, Semihydrat

Eine Mischung aus 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol (0.5 g), Propionsäure-1-Chlor-2-methylpropylester (0.17 g) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en wurde 45 min in Acetonitril (20 ml) rückflußgekocht. Das Solvens wurde im Vakuum

entfernt und der Rückstand wurde über Kieselgel-Silica (19 g) mit Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert. Die Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereinigt und eingedampft, wobei man den Ester als Glas (30 mg) erhielt, der unter Verwendung einer Lösung aus Chlorwasserstoff in Diethylether in sein Hydrochlorid-Salz umgewandelt wurde. Rf 0.82 (Silica, Ethylacetat).

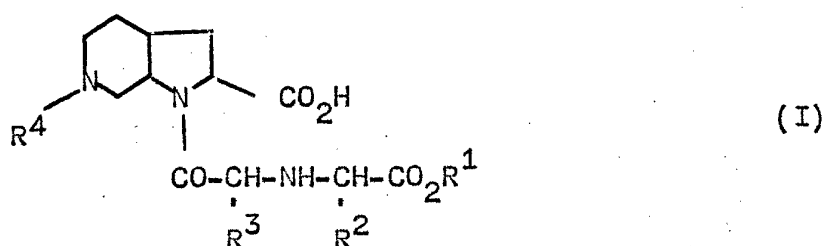
Gefunden: C 54.95 H 7.61 N 6.11 %

Berechnet: C 54.49 H 7.23 N 6.15 % Für



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung antihypertonisch wirksame Octahydro-6-azaindol-Dipeptid-Derivate mit der Formel:



und pharmazeutisch annehmbare Salze hiervon und Biovorläufer hierfür, worin:

- R^1 H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder Aryl-(C_1 - C_4 -Alkyl) ist,
- R^2 C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl oder substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl ist, worin der Substituent Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Aryl-(C_1 - C_4 -alkoxy), C_3 - C_7 -Cycloalkyl, $-NR^{56}$, $-NHCOR^5$, $-NHCO_2R^7$, Guanidino, C_1 - C_4 -Alkylthio, Arylthio, Aryl-(C_1 - C_4 -alkyl)thio oder eine heterocyclische Gruppe ist,
- R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl oder eine substituierte C_1 - C_6 -Alkyl-Gruppe ist, worin der Substituent $-NHCOR^5$, $-NHCO_2R^7$, $-NR^{56}$, Hydroxy, Halogen, $-CONR^{56}$, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, Guanidino, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 -Alkyl), C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Aryl oder eine heterocyclische Gruppe ist,

- 55 -

R^4 $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$,
 $-\text{CON}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^7$ oder $-\text{CON}(\text{R}^5)\text{COR}^7$ ist,

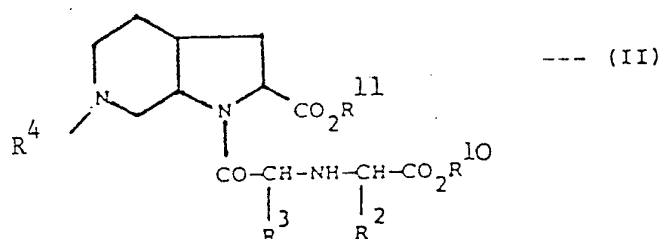
wobei R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, Aryl, ein heterocyclischer Rest oder eine substituierte C_1 - C_6 -Alkylgruppe ist, worin die Gruppe substituiert ist mit einem oder mehreren Halogenatomen oder einer Hydroxy-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-

Aryl-, einer heterocyclischen oder einer- NR^8R^9 -Gruppe, wobei R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneinander H, C_1 - C_4 -Alkyl, $-\text{CO}(\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl) oder Aryl ist, oder

die beiden Gruppen R^5 und R^6 , wenn sie mit Stickstoff verknüpft sind, unter Bildung einer Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl oder N-(C_1 - C_4 -Alkyl)-piperazinyl-Gruppe zusammengekommen werden können, und

R^7 wie R^5 definiert ist, wobei aber Wasserstoff nicht eingeschlossen ist,

dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppe R^{11} aus einer Verbindung mit der Formel:



entfernt wird, worin

R^2 und R^3 wie voranstehend definiert sind, R^{10} der voranstehenden Definition von R^1 , jedoch ohne H einzuschließen, entspricht und R^{11} eine selektiv entfernbare Carbonsäure-Schutzgruppe ist, und, daß auf Wunsch die Estergruppe R^{10} durch Hydrolyse entfernt wird, wobei die Verbindungen mit der Formel (I) gebildet werden, in denen R^1 H ist, und fakultativ ein pharmazeutisch annehmbares Salz des Produkts gebildet wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die selektiv entfernbare Schutzgruppe R^{11} eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe ist und die genannte Gruppe durch Hydrolyse mit einer Base entfernt wird.

3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die selektiv entfernbare Schutzgruppe R^{11} eine Benzylgruppe ist und die genannte Gruppe durch katalytische Hydrierung entfernt wird.

4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 2-Phenetyl ist.

5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 Methyl oder 4-Aminobutyl ist.

6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 $CONR^5R^6$ oder SO_2R^7 ist, wobei R^5 , R^6 und R^7 wie in Punkt 1 definiert sind.

7. Verfahren nach Punkt 6, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 $CONHCH_3$ oder SO_2CH_3 ist.

8. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Azaindol-Kohlenstoffatom und die Kohlenstoffatome, die die R^2 - und R^3 -Substituenten tragen, S-Konfiguration haben.

9. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die hergestellte Verbindung mit der Formel I

1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-2-S-carboxy-6-(N-methylcarbamoyl)-octahydro-6-azaindol,
1- N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl-S-alanyl)-2-S-carboxy-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol oder
1-[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-lysyl]-2-carboxy-6-methansulfonyl-octahydro-6-azaindol ist.