

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158347 B

- (21) Patentansøgning nr.: 3482/80  
(22) Indleveringsdag: 12 aug 1980  
(41) Alm. tilgængelig: 14 feb 1981  
(44) Fremlagt: 07 maj 1990  
(86) International ansøgning nr.: -  
(30) Prioritet: 13 aug 1979 US 65817

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 209/42

- (71) Ansøger: \*AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION; 685 Third Avenue; New York; N.Y. 10017, US  
(72) Opfinder: Dong H. \*Kim; US, Ronald J. \*McCaully; US

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-acyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyrer eller derivater deraf samt mellemprodukter til brug ved fremgangsmåden

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4105776, 4129566

(57) Sammendrag:

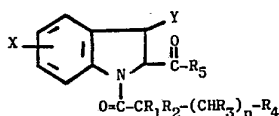
$-(CH_2)_m-R_{20}$ , hvor L er O,  $NR_7$  eller S, hvor  $R_7$  er H eller alkyl, M er  $R_8$ ,  $OR_8$ ,  $SR_8$  eller  $NR_9R_{10}$ , hvor  $R_8$  er H, alkyl, aryl eller aralkyl, og  $R_9$  og  $R_{10}$  hver er H, alkyl eller aralkyl, A er O,  $NR_{13}$  eller S,  $R_{11}$  og  $R_{12}$  hver er H, alkyl, aralkyl eller aryl,  $R_{13}$  er H eller lavere alkyl, m er 0, 1, 2 eller 3,  $R_{20}$  er H eller aryl, og  $R_{21}$  er OH eller alkoxy, eller disulfider af forbindelser, hvor  $R_4$  er -SH, eller salte deraf fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Man kan f.eks. gå ud fra tilsvarende, hidtil ukendte forbindelser, hvor substituenten på ringnitrogenatomet er erstattet med  $R_{15}-HC=CR_1-CO-$  eller  $R_4$  er erstattet med halogen eller  $-NHR_{13}$ , og hvor  $R_5$  kan være erstattet med en carboxylbeskyttende gruppe.  $R_{15}$  er H eller alkyl.

Forbindelser med formlen I fungerer som inhibitorer for angiotensin-omdannende enzym og som anti-hypertensive midler.

3482-80

N-(Substitueret 1-oxoalkyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyrer og derivater deraf med formlen



hvor n er 1 eller 0,  $R_1$  er H, alkyl, aryl eller aralkyl,  $R_2$  er H eller alkyl,  $R_3$  er H, alkyl eller aroyl,  $R_5$  er OH,  $NH_2$  eller alkoxy, eller  $R_4$  og  $R_3$  tilsammen er -S-, X er H, OH, alkyl, alkoxy eller halogen, Y er H, alkyl

eller aryl,  $R_4$  er -SH, -S-C-M,  $A-P-OR_{11}$  eller  $-NR_{13}-CH-COR_{21}$   
 $OR_{12}$

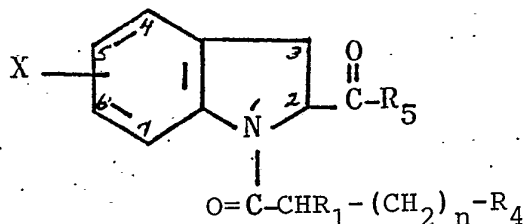
DK 158347 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-acyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyrer og derivater deraf med formlen

5

I

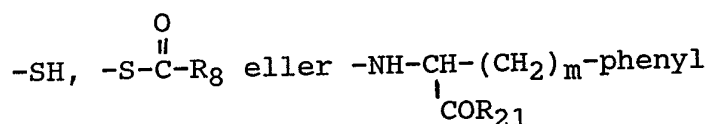
10



15

hvor n er 0 eller 1,  $\text{R}_1$  er hydrogen eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,  $\text{R}_5$  er hydroxy eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoxy, X er hydrogen, hydroxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoxy eller halogen,  $\text{R}^4$  er

20



hvor  $\text{R}_8$  er  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl eller phenyl, m er 1, 2 eller 3, og  $\text{R}_{21}$  er hydroxy eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoxy, eller pharmaceutisk acceptable salte deraf.

Forbindelserne med formlen I optræder som inhibitorer for det angiotensin-omdannende enzym og er værdifulde som midler til behandling af hypertension.

Opfindelsen angår endvidere mellemprodukter til brug ved fremgangsmåderne.

Som udtrykkene anvendes her, betyder "aryl" phenyl eller phenyl substitueret med en halogen-, en lavere alkyl- eller en lavere alkoxygruppe. "Aralkyl" er benzyl eller benzyl substitueret som ovenfor for phenyl. "Aroyl" er benzoyl eller benzoyl substitueret som ovenfor for phenyl.

Halogen er chlor, brom og fluor.

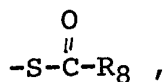
I den farmakologiske forskning af hypertension er opmærksomheden for nylig blevet fokuseret på undersøgelsen af renin-angiotensin-aldosteronsystemet og især på udviklingen af et effektivt anti-hypertensivt middel, der teoretisk når et resultat ved at inhibere virkningen af antiotensin-omdannende enzym ved omdannelsen af angiotensin I til angiotensin II. Inhiberingen af angiotensin II-produktionen bliver vigtig, fordi det har vist sig, at angiotensin II er det kraftigste pressor-middel (karsammentrækkende), der er til stede i pattedyrets krop, og desuden stimulerer binyrebarken til at frigive aldesteron og derved forårsager for stor natriumretention og væskeretension, hvilket bidrager yderligere til den hypertensive tilstand. Ved således at inhibere omdannelsen af angiotensin I til angiotensin II mener man direkte at kunne gribe ind i de primære biokemiske mekanismer, der skaber forøget blodtryk. Med hensyn til en beskrivelse af mekanismerne og af det renale angiotensin-aldosteronsystem hos pattedyr henvises til Hypertension af Genest m.fl., kap. 6,1, 6,2, 7,1, 7,2 og 7,3 (McGraw Hill, 1977) og til John H. Laragh, "The Renin System in High Blood Pressure, From Disbelief to Reality: Converting-Enzyme Blockade for Analysis and Treatment", Prog. in Cardio. Vasc. Disease, XXI, nr. 3, 159-166 (november, 1978).

En omfattende liste over inhibitorer af angiotensin-omdannende enzym er anført i Suzanne Oparil's artikel "Angiotensin I Converting Enzyme and Inhibitors" af Genest m.fl. overfor, kap. 6,3 side 159-161. Disse inhibitorer er samlet i tabel I på side 161 og omfatter chelateringsmidler, sulfonyleringsmidler, tunge metalioner, sulfhydrylbindemidler og forskellige peptider. De polypeptider, der her er beskrevet som angiotensin-omdannende enzyminhibitorer, omfatter hormoner såsom bradykinin, produkter af substratfordøjelse såsom His-Leu, Phe-Arg og Arg-Pro-Pro, og forskellige polypeptidekstrakter af slangegifte. To af de kraftigste og mest undersøgte inhibitorer er giftekstrakten fra Bothrops

jararacaslangen, pentapeptidet (Pyr-Lys-Trp-Ala-Pro), også kaldet BPP<sub>5a</sub>, og nonapeptidet (Pyr-Lys-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro), også kaldet BPP<sub>9a</sub>. (BPP står for bradykinin-potentierende peptid). BPP<sub>9a</sub> har vist sig at være et effektivt antihypertensivt middel ved kliniske undersøgelser af mennesker med visse former for hypertension. Imidlertid er BPP<sub>9a</sub> ikke aktivt som anti-hypertensivt middel ved oral indgivelse. Med hensyn til en oversigt over de kliniske aspekter for BPP<sub>9a</sub> henvises til Genest m.fl., ovenfor, kap. 6,3, side 163-4.

Senere har en række prolinderivater vist sig at være betydelig stærkere som inhibitorer af angiotensin-omdannende enzym og som anti-hypertensive midler end BPP<sub>9a</sub>. Af disse prolinderivater har D-3-mercapto-2-methylpropanoyl-L-prolin været rapporteret som det mest effektive, idet det også er effektivt, når det indgives oralt. Disse prolin- og mercaptoprolinderivater og forskellige farmakologiske prøveresultater med dem er beskrevet i Cushman m.fl. "Design of New Anti-hypertensive Drugs: Potent and Specific Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme", Prog. in Cardio. Diseases, bd. XXI, nr. 3 (nov./dec. 1978) samt i USA-patentskrifterne nr. 4.046.889 og 4.105.776.

En almen beskrivelse af forbindelserne, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er givet med ovenstående formel I. En foretrukket gruppe (IC) forbindelser med formlen I er sådanne, hvor R<sub>4</sub> er -SH eller



hvor R<sub>8</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller phenyl. En anden foretrukket gruppe (ID) forbindelser med formlen I er sådanne, hvor R<sub>4</sub> er -NH-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-phenyl, hvor m er 1, 2 eller 3, og R<sub>21</sub> er

$$\begin{array}{c} \text{COR}_{21} \\ | \end{array}$$

hydroxy eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy. Foretrukne forbindelser i denne (ID) gruppe er sådanne, hvor m er 2, og R<sub>21</sub> er ethoxy eller hydroxy.

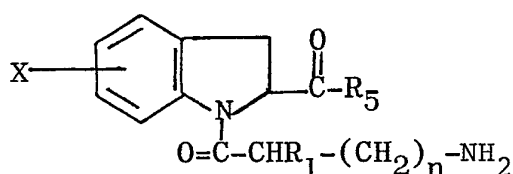
Andre foretrukne forbindelser med formlen I omfatter

sådanne, hvor  $R_1$  er hydrogen eller  $C_1$ - $C_4$ -alkyl;  $R_4$  er mercapto eller benzoylthio;  $n$  er 1;  $n$  er 0; eller  $R_5$  er hydroxy. Særlig foretrukne forbindelser med formlen I omfatter sådanne, hvor  $X$  er hydrogen;  $R_1$  er  $C_1$ - $C_4$ -alkyl;  $R_4$  er mercapto eller benzoylthio;  $n$  er 1, og  $R_1$  er  $C_1$ - $C_4$ -alkyl; eller  $n$  er 0, og  $R_1$  er  $C_1$ - $C_4$ -alkyl. En særlig foretrukket forbindelse med formlen I er forbindelsen ifølge eksempel 40.

Når  $R_1$  i formlen I ikke er hydrogen, er det carbonatom, hvortil den er knyttet, et asymmetrisk carbonatom. Desuden er carbonatomet betegnet 2 i formlen I asymmetrisk. Når  $R_4$  er  $-NH-CH(COR_{21})-(CH_2)_m$ -phenyl, er carbonatomet, hvortil  $-COR_{21}$ -gruppen er knyttet, asymmetrisk. Forbindelserne, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen (inkl. mellemprodukterne), forekommer således i stereoisomere former eller i racemiske blandinger deraf.

Opfindelsen omfatter ligeledes mellemprodukterne med formlen

20



25

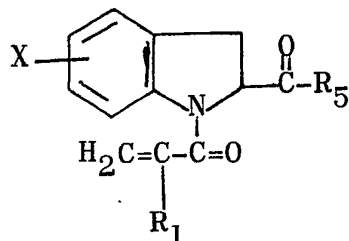
hvor  $n$  er 0 eller 1,  $R_1$  er hydrogen eller  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $X$  er hydrogen, hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -alkoxy eller halogen og hvor  $R_5$  er hydroxy eller  $C_1$ - $C_4$ -alkoxy, eller salte deraf.

Analogifremgangsmåden til fremstilling af forbindelserne med formlen I er karakteriseret ved, at  
a) en forbindelse med formlen B

30

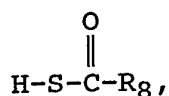
5

5



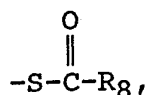
B

hvor  $X$ ,  $R_1$  og  $R_5$  har de ovenfor anførte betydninger, omsættes  
 10 med en thiosyre med formelen



til dannelse af en forbindelse med formel I, hvor  $R_4$  betyder

15

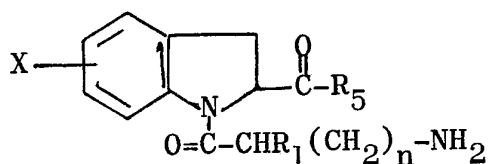


der eventuelt underkastes hydrolyse eller ammonolyse til  
 dannelse af sådanne forbindelser med formelen hvor  $R^4$  er

20 -SH, eller

b) en forbindelse med formlen C

25



C

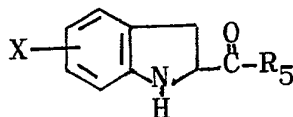
hvor  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_5$  og  $X$  har de ovenfor angivne betydninger,  
 30 kondenseres med en forbindelse med formelen

$\text{Br}-\text{CH}(\text{COR}_{21})-(\text{CH}_2)_m\text{-phenyl}$  eller  $\text{R}_{21}\text{OC}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m\text{-phenyl}$ ,  
 til dannelse af en forbindelse med formelen I, hvori  $R_4$  be-

tyder  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{COR}_{21})-(\text{CH}_2)_m\text{-phenyl}$ , eller

c) en 2,3-dihydro-indol-2-carboxylsyre med formelen

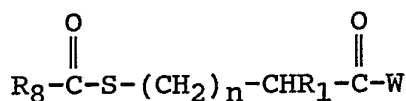
35



5

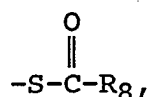
hvor  $R_5$  og  $X$  har de ovenfor angivne betydninger, kondenseres med et alkyl- eller phenylthioalkanoylhalogenid med formlen

10



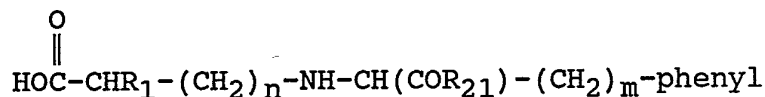
hvor  $R_8$ ,  $R_1$  og  $n$  har de ovenfor angivne betydninger, og  $W$  betyder chlor, brom eller iod, til dannelsen af en forbindelse med formlen I, hvor  $R_4$  betyder

15



som derefter om ønsket underkastes hydrolyse eller ammonolyse til dannelsen af de forbindelser med formlen I, hvor  $R_4$  betyder  $-SH$ , eller med en  $N$ -substitueret syre eller syrehalogenid med formlen

25

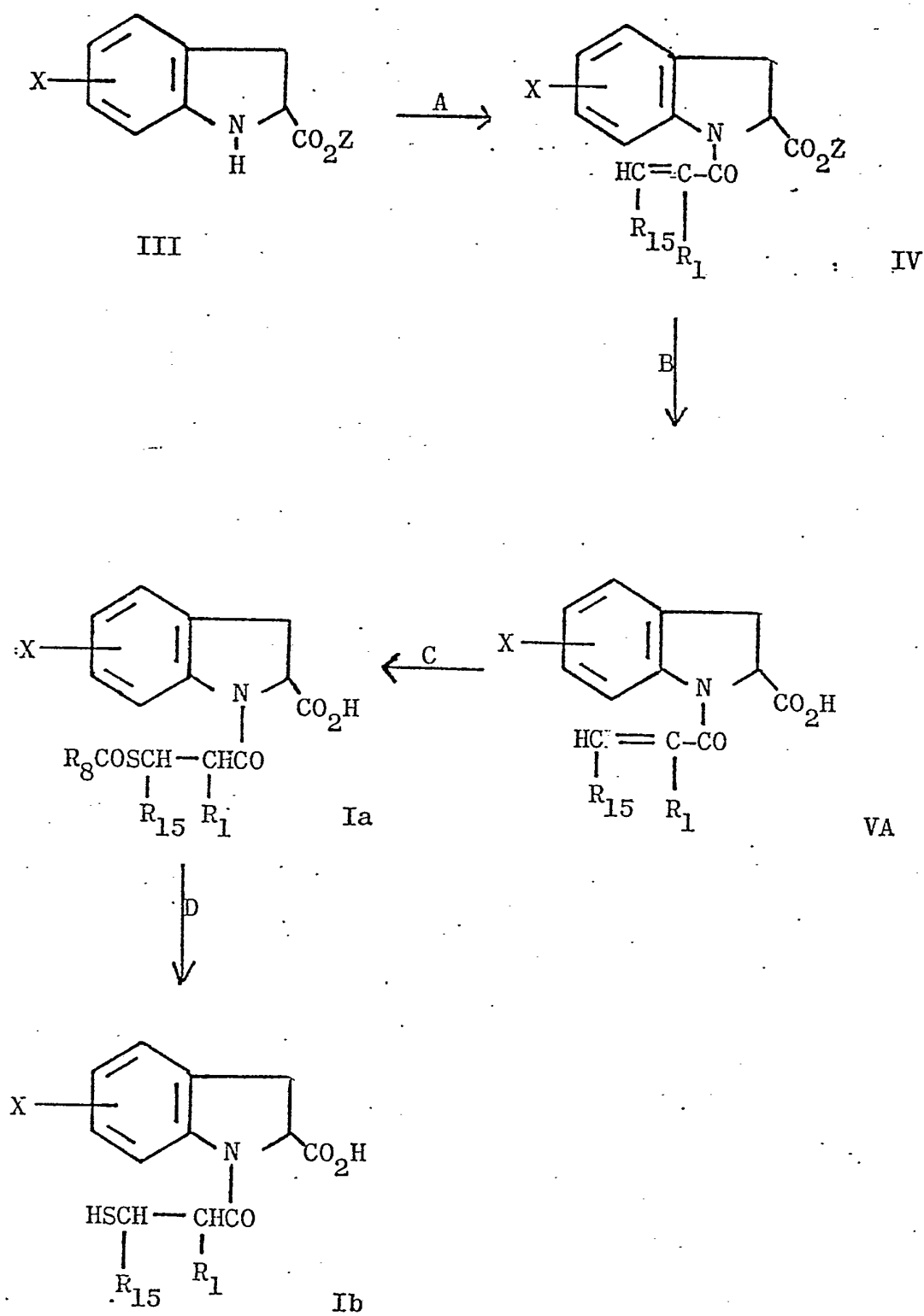


til dannelsen af en forbindelse med formlen I, hvor  $R_4$  betyder  $-NH-CH(COR_{21})-(CH_2)_m-\text{phenyl}$ , hvorefter et ved en af de foregående reaktioner fremstillet produkt om ønsket omsættes med en passende syre eller base til dannelsen af et farmaceutisk acceptabelt salt af et sådant produkt.

30

Nedenstående reaktionsskema viser fremgangsmåden til fremstilling af sådanne forbindelser med formlen I, hvor  $n$  er 1, og  $R_5$  er hydroxy.

Skema I



hvor  $X$ ,  $R_1$  og  $R_8$  har de ovenfor anførte betydninger,  $R_{15}$  betyder hydrogen eller  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, og  $Z$  er en carboxylsyre-beskyttende gruppe (inkl. en lavere alkylgruppe).

Fremstillingen af udgangsmaterialet (III) er beskrevet af Corey m.fl. i J. Am. Chem. Soc., 92, 2476-2488 (1970). De ønskede  $X$ -substituenten kan fås fra udgangsmaterialet III på kendt måde.

Når den carboxylsyre-beskyttende gruppe ( $Z$ ) er den ønskede lavere alkylgruppe, er trinnet B til fjernelse af beskyttelsen ikke nødvendigt. I sådanne tilfælde er  $R_5$  som ønsket i slutproduktet.

I trin A i skema I omsættes den beskyttede forbindelse III med et acryloylderivat med formlen  $R_{15}HC=CR_1COR_{16}$  (VI), hvor  $R_1$  og  $R_{15}$  er som defineret ovenfor, og  $COR_{16}$  er en aktiveret carboxylgruppe såsom et acylhalogenid, en aktiv ester eller et blandet anhydrid. Acylhalogenidgruppen er foretrukket. Denne reaktion foretages i et inaktivt organisk opløsningsmiddel såsom ether eller methylenchlorid i nærværelse af et syrefjernelsesmiddel såsom triethylamin, når der dannes en syre under reaktionen.

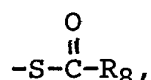
Eventuelt kan i trin A en substitueret alkylacylforbindelse med formlen  $Br(CH_2)_nCHR_1COR_{16}$  (VII), hvor  $n$ ,  $R_1$  og  $R_{16}$  har de ovenfor anførte betydninger, omsættes med udgangsmaterialet III. Ved denne metode behøver carboxylsyregruppen ikke at være beskyttet, og trin B kan derfor udelades. Anvendelsen af denne måde (dvs. anvendelse af reaktant VII i trin A) tillader fremstilling af alle forbindelser med formlen I med hensyn til  $n$ ,  $R_1$  og  $R_3$ .

Den carboxylsyre-beskyttende gruppe kan vælges blandt de kendte carboxylsyrebekyttende grupper, f.eks. methyl-, ethyl og tert.butylestere og forskellige amidgrupper. Forskellige carboxylsyre-beskyttende grupper og deres anvendelse er beskrevet i McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, kap. 5 (Plenum Press, 1973). En egnet beskyttende gruppe skal vælges på grundlag af, (1) at den reaktant, ved hjælp af hvilken den indføres, ikke reagerer med en

anden del af molekylet, (2) at den beskyttende gruppe ikke griber ind i følgende reaktioner, og (3) at den proces, hvorved den fjernes, ikke virker på andre dele af molekylet.

I trin B i skema I fjernes beskyttelsen fra carboxylgruppen. Til fjernelse af en alkyl-beskyttende gruppe ved hjælp af hydrolyse er behandling af mellemproduktet IV først med en vandig dimethylsulfoxid-kaliumhydroxidopløsning og derefter ved behandling med en fortyndet mineralsyre såsom saltsyre eller svovlsyre en passende metode. Andre metoder til fjernelse af beskyttelsen for carboxylsyregrupper er beskrevet i litteraturen, f.eks. McOmie, ovenfor.

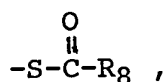
I trin C kobles thiogruppen  $R_4$  med formlen



hvor  $R_8$  er hydrogen,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eller phenyl, til mellemproduktforbindelsernes (V) sidekæde eller til mellemproduktforbindelserne VIII, der fremstilles ved omsætning af udgangsmaterialet III med reaktanten VII. De reaktanter, der anvendes i trin C til dannelsen af den ønskede  $R_4$ -thiogruppe (undtagen når  $R_4$  er  $-\text{SH}$ ), er thiosyrer og thiolter. Disse danner en thioacyl- eller thiogruppe ved tilføjelse til det 3. carbonatom i alkensidekæden (mellemprodukt V) eller ved substituerings af bromet ved det andet og tredje carbonatom i sidekæden, hvor reaktanten VII blev anvendt. Disse reaktioner kan foretages i et inaktivt organisk opløsningsmiddel såsom methylenchlorid, THF eller dioxan.

Til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvor  $R_4$  er  $\text{SH}$ , dannes der fortrinsvis i trin C en thiobenzoylforbindelse, der fjernes ved hydrolyse eller ammonolyse i trin D. En sådan ammonolyse kan ske ved først at behandle et passende mellemprodukt Ia med en methanolisk ammoniakopløsning og derefter at behandle det fremkomne produkt med syre såsom saltsyre til pH ca. 2.

Det skal bemærkes, at de forskellige forbindelser med formlen Ia, hvor  $R_4$  er



hvor  $\text{R}_8$  har den ovenfor anførte betydning, er mellemprodukter, der er anvendelige ved fremstillingen af mercaptoforbindelserne med formlen IB, hvor  $\text{R}_4$  er  $-\text{SH}$ .

Forbindelser, hvor  $\text{R}_4$  er  $-\text{NHCH}(\text{COR}_{21})-(\text{CH}_2)_m\text{-phenyl}$ , kan fremstilles ud fra et mellemprodukt med formlen  $\text{N}[\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CHR}_1-\text{CO}]-\text{B}$  (XI), hvor B er det ønskede 2,3-dihydro-1H-indolcarboxylsyre-udgangsmateriale, der er passende beskyttet, ved kondensering med forbindelser med formlerne  $\text{BrCH}(\text{COR}_{21})-(\text{CH}_2)_m\text{-phenyl}$  (XV) eller  $\text{R}_{21}\text{OC-CO}-(\text{CH}_2)_m\text{-phenyl}$  (XVI). Mellemproduktet XI kan fremstilles ved omsætning af et passende mellemprodukt med formlen VIII med ammoniak. Når XV er reaktant, kan der anvendes betingelser, der giver kerneombytning, f.eks. et polært opløsningsmiddel såsom dimethylformamid i nærværelse af en base med eller uden tilsætning af katalytiske mængder kaliumiodid. Når det er XVI, der er reaktant, anvendes der betingelser, der giver reduktiv alkylering. Således kan XI kondenseres med XVI i et opløsningsmiddel i nærværelse af hydrogen og en hydrogeneringskatalysator ifølge de metoder, der er beskrevet af W.E. Emerson, organic Reactions IV, 174 (1948). Alternativt kan XI kondenseres reduktivt med XVI i et surt pufret opløsningsmiddel med et alkalimetalcyanoborhydrid. Gængse metoder til sådanne kondensationer er beskrevet af R.F. Borch, M.D. Bernstein og H.D. Dust, i J. Am. Chem. Soc., 93, 2897 (1971).

En foretrukket metode til fremstilling af optisk aktiv 1-(S)-2,3-dihydro-1-[(S)-3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl]-1H-indol-2-carboxylsyre, 3-benzoylthio-forstadiet dertil eller dicyclohexylaminsaltene af sidstnævnte omfatter følgende trin:

(a) Fremstilling af 1-3-benzoylthio-2-methylpropionylchlorid ved blanding af 1-3-benzoylthio-2-methylpropionsyre med thionylchlorid i nærværelse af en katalytisk mængde trialkylamin ved stuetemperatur og afdampning af de flygtige

komponenter i vakuum.

(b) Kondensering af propionylchloridet med d,1-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre i et med vand ikke blandbart opløsningsmiddel i nærværelse af to ækvivalenter trialkylamin  
5 ved 0-10°C i 2-15 minutter og ved stuetemperatur i 1-5 timer.

(c) Isolering af det rå kondensationsprodukt ved syrning, ekstraktion, dehydratisering og inddampning.

(d) Udfældning af 1-(S)-2,3-dihydro-1-[(S)-3-benzoylthio-2-methyl-1-oxopropyl]-1H-indol-2-carboxylsyredicyclo-  
10 hexylaminsalt ud fra en acetonitrilopløsning ved tilsætning af dicyclohexylamin til en acetonitrilopløsning af det nævnte rå kondensationsprodukt.

(e) Eventuel omkrystallisering af dicyclohexylaminsaltet ud fra en lavere alkanol,

15 (f) Regenerering af 1-(S)-2,3-dihydro-1-[(S)-3-benzoylthio-2-methyl-1-oxopropyl]-1H-indol-2-carboxylsyren ved syrning med kaliumhydrogensulfat, ekstraktion med et med vand ikke blandbart opløsningsmiddel, dehydratisering og inddampning, og

20 (g) fraspaltning af benzoyl-thiobindingen, ved at 1-(S)-2,3-dihydro-1-[(S)-3-benzoylthio-2-methyl-1-oxopropyl]-1H-indolcarboxylsyren i en inaktiv atmosfære bringes i berøring med en alkoxy-lavere alkylamin såsom 2-methoxyethylamin efterfulgt af syrning, ekstraktion i et med vand ikke  
25 blandbart opløsningsmiddel, dehydratisering og inddampning, hvilket giver den ønskede 1-(S)-2,3-dihydro-1-[(S)-3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl]-1H-indol-2-carboxylsyre, der yderligere kan renses ved omkrystallisering ud fra ethylacetat/hexan.

30 Udgangsmaterialet 1-3-benzoylthio-2-methylpropionsyre kan fås ved opløsning af den racemiske syre ved dannelse af et salt med dehydroabietylamin efterfulgt af syrning. Udgangsmaterialet d,1-2,3-dihydroindol-2-carboxylsyre er beskrevet i litteraturen.

35 Forbindelserne, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, danner basiske salte med forskellige

uorganiske og organiske baser. Sådanne salte omfatter ammoniumsalte, alkalimetalsalte såsom natrium- og kaliumsalte (der er foretrukket), jordalkalimetalsalte såsom calcium- og magnesiumsalte, salte med organiske baser, f.eks. dicyclohexylaminsalt, benzathin, N-methyl-D-glucamin, hydrabaminsalte, salte med aminosyrer såsom arginin, lysin og lignende. De ikke-toksiske fysiologisk acceptable salte er foretrukket, selv om andre salte også kan anvendes, f.eks. til isolering eller rensning af produktet som vist i eksemplerne for dicyclohexylaminsaltets vedkommende.

Forbindelserne med formlen XI danner syresalte med forskellige uorganiske og organiske syrer, f.eks. saltsyre, methansulfonsyre (mesylat) og toluensulfonsyre (tosylat).

Saltene dannes på gængs måde ved at omsætte den fri syreform af produktet med 1 eller flere ækvivalenter af en passende base, der giver det ønskede kation i opløsningsmiddel eller medium, hvori saltet er uopløseligt eller i vand, og ved at fjerne vandet ved frysetørring. Ved neutralisering af saltet med en uopløselig syre såsom en kationbytterharpiks i hydrogenform, f.eks. polystyrensulfonsyreharpiks såsom "Dowex" 50, eller med en vandig syre og ekstraktion med et organisk opløsningsmiddel f.eks. ethylacetat, dichlormethan eller lignende, fås den frie syreform, og der kan om ønsket dannes et andet salt.

Forbindelsernes inhiberende egenskaber over for det angiotensin-omdannende enzym (ACE) måles in vitro og in vivo. In vitro benyttes der til prøven kaninlungeekstrakt og et særligt tripeptidsubstrat, hippuryl-L-histidyl-L-leucin, der er foretrukket, og man følger Cushman m.fl.'s metode i Biochem. Pharmacol., 20, 1637-1648 (1971).

Forbindelsernes ACE-inhiberende virkning in vivo måles ved den af Rubin m.fl. i J. Pharmacol. Exp. Ther., 204, 271-280 (1978) beskrevne metode, der benytter en rotte ved bevidsthed og med normalt tryk til prøven. Ved denne metode anbringes halsvene- og halspulsårekanylerne i en ether-anæsteritiseret Sprague-Dawley hanrotte med normalt tryk til

injicering eller oral dosering af forbindelser og direkte måling af det systemiske arteriestryk. Blodtryksreaktionerne på i.v. injektioner af angiotensin I (300 ng/kg) angiotensin II (100 ng/kg) og bradykinin (10 µg/kg) noteres og sammenlignes med identiske doser, der indgives med forskellige tidsintervaller efter oral indgivelse af en eventuel angiotensin-omdannende enzyminhibitor. Det forventes ikke nødvendigvis, at inhibitoren for det angiotensin-omdannende enzym sænker arteriestrykket hos en rotte med normalt tryk, men det forventes, at angiotensin I-pressor-reaktioner blokeres uden i højere grad at ændre angiotensin II-reaktioner. Det forventes yderligere, at vasodepressorreaktionen på bradykinin ville være forøget, idet man ved, at det angiotensin-omdannende enzym i reglen inaktiverer bradykinin.

Når forbindelserne med formel I indgives oralt og intravenøst på denne måde, udviser de en evne til at inhibere angiotensin-omdannende enzym ved doser på 0,1-10 mg/kg.

Forbindelsernes anti-hypertensive virkning måles på spontant hypertensive rotter. Ved denne metode måles det systoliske tryk på spontant hypertensive hanrotter ved hjælp af en indirekte teknik under anvendelse af Decker Caudal Pelthysmograph eller et andet egnet apparat. Grupperne består i reglen af 4 eller flere rotter. Præparaterne indgives i reglen oralt. Trykkene aflæses i reglen før præparatindgivelsen og 1,5, 4 og 24 timer derefter. Dette skema kan ændres afhængigt af præparatets virkemåde.

Ved denne metode måles de pågældende forbindelsers hypotensive virkning på et hypertensivt individ ved anvendelse af en enkelt dosis og ved måling af reaktionen over en periode på 24 timer. Når forbindelserne, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, indgives oralt, frembringer de en betydelig nedgang i blodtrykket i doser på 1-50 mg/kg. Når forbindelserne skal anvendes til behandling af hypertension hos varmblodede dyr, skal der anvendes doser på mindre end 15 mg/kg/dag, og fortrinsvis doser på mindre end 5 mg/kg/dag. Sådanne effektive behandlingsdoser indgives

i reglen ved en antihypertensiv langtidsterapi. Angiotensinomdannende enzyminhibitorer er, når de anvendes som antihypertensive midler, mest effektive ved en sådan længevarende indgivelse og viser ingen udprægede bivirkninger, når de indgives i moderate eller lave doser. Som tidligere bemærket udviser forbindelserne, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kun hypotensiv (depressor) reaktion, når de indgives til hypertensive individer og kan ikke forventes at sænke blodtrykket mærkbart hos individer med normalt tryk.

Forbindelserne med formlen I kan indgives oralt, intravenøst, intraperitonealt, intramuskulært eller subcutant. Oral indgivelse foretrækkes.

Når forbindelserne anvendes til at sænke blodtrykket hos hypertensive individer, varierer den effektive dosis forbindelse, der anvendes ved en sådan behandling, alt efter den særlige forbindelse, der anvendes, arten og graden af den lidelse, der behandles, og det enkelte individ, der behandles. Terapien skal påbegyndes ved lavere doser (i mg/kg/dag) i de effektive intervaller, der er anført ovenfor, idet dosis derefter forøges, om nødvendigt, til at frembringe den ønskede anti-hypertensive virkning.

Når de anvendes som anti-hypertensive midler eller som angiotensin-omdannende enzyminhibitorer, kan forbindelserne, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, indgives alene eller kombineret med farmaceutisk acceptable bærere. Mængden og arten af sådanne bærere bestemmes af den valgte forbindelses opløselighed og andre kemiske egenskaber, den valgte indgivelsesvej og farmaceutisk standardpraksis.

Opfindelsen vil i det følgende blive nærmere belyst ved hjælp af eksempler.

Eksempel 12,3-Dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester

- Til en afkølet og omrørt blanding af 4,78 g (25,0 mmol) 2,3-dihydroindol-2-carboxylsyreethylester, 2,7 g (26,7 mmol) triethylamin og 500 ml vandfri ether sættes dråbevis 2,9 g (27,7 mmol) methacryloylchlorid opløst i en lille smule ether. Efter at tilsætningen er tilendebragt, fjernes isbadet, og reaktionsblandingen omrøres i 4 timer. Bundfaldet, der udskilles, fjernes ved filtrering, og filterremanensen vaskes med ether. Det forenede filtrat og vaskevæske vaskes med vand (2 x 700 ml), derefter med saltvand og tørres med vandfrit magnesiumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet under formindsket tryk på en rotationsfordamper giver produktet som en olie. Produktet renses ved præparativ HPLC ("Prep LC/System 500", Waters Associates) under anvendelse af en mikroporasilkolonne elueret med blanding af 95% hexan og 5% ethylacetat. den rå olie kan anvendes direkte i den følgende reaktion.
- MS m/e 259 ( $M^+$ ), 186 ( $M^+ - CO_2Et$ ); NMR ( $CDCl_3$ ) 1,25 (t, 3H,  $\underline{CH_3}CH_2$ ), 2,03 (s, 3H,  $\underline{CH_3}C=$ ), 3,35 (ABX m, 2H,  $\underline{CH_2}$ ), 4,25 (q, 2H,  $CH_3\underline{CH_2}$ ), 5,05 (q, 1H,  $\underline{CH}CO_2$ ), 5,30 (m, 2H,  $\underline{CH_2}=$ ), 7,07 og 7,70 (m, 4H, aromatiske); TLC URF 0,89.

0

Eksempel 22,3-Dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carbox-  
ylsyre

En blanding af 3,9 g 2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-  
5 -2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester (15,0 mmol)  
90 ml 80% vandig dimethylsulfoxid og 1,3 g (19,9 mmol) kali-  
umhydroxid som 86% pellets omrøres under nitrogenatmosfære i  
2 dage ved stuetemperatur, inddampes derefter under formind-  
10 sket tryk på en roterende fordampner, hvilket giver en olieag-  
tig remanens. Remanensen opløses i vand (alt uopløseligt ma-  
teriale fjernes ved filtrering), og den vandige opløsning gø-  
res sur ved forsigtig tilsætning af fortyndet saltsyre, hvor-  
på en olie udskilles. Det olieagtige produkt ekstraheres med  
15 ether, og etherekstrakten vaskes med vand 3 gange, derefter  
med saltvand. Etheropløsningen tørres med vandfrit magne-  
siumsulfat og inddampes under formindsket tryk, hvilket gi-  
ver et olieagtigt produkt. Olien opløses i tør acetonitril,  
og der tilsættes dråbevis dicyclohexylamin, indtil opløsnin-  
gens pH er ca. 8,5. Et krystallinsk bundfald filtreres fra.  
20 Blandingen henstår natten over ved stuetemperatur, og bund-  
faldet opsamles på et filter, og filterremanensen vaskes med  
ether flere gange, hvilket giver 3,46 g 2,3-dihydro-1-(2-me-  
thyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexyl-  
aminsalt (smeltepunkt 185-190°C). Omkrystallisation ud fra  
25 2-propanol giver 3,1 g (50,0%) af den i overskriften nævnte  
forbindelse som dicyclohexylaminsaltet (smeltepunkt 193-195°C)  
(smeltepunktet er ukorrigeret).

Analyse:

Beregnet for  $C_{25}H_{33}N_3O_3 \cdot 1/4 H_2O$ : C 72,16, H 8,60, N 6,75.

30 Fundet: C 72,05, H 8,83, N 6,64.

Saltet deles mellem 50 ml 5% vandig kaliumbisulfat-  
opløsning og 3 gange ethylacetat, og ethylacetatekstrakten  
vaskes med vand, tørres derefter med vandfrit magnesiumsulfat.

35

0

Inddampning af ethylacetatopløsningen under formindsket tryk på en roterende fordamper giver 1,8 g fri 2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre i harpiksform, der størkner ved henstand. Det faste stof opløses i ether, og etheropløsningen inddampes i fri luft, hvorefter et bundfald udskilles. Blandingen afkøles i is, og bundfaldet opsamles på et filter og vaskes med ether. Produktet smelter ved 138-140°C.

Analyse:

10 Beregnet for  $C_{13}H_{13}NO_3$ : C 67,52, H 5,67, N 6,06.

Fundet: C 67,15, H 5,75, N 5,76.

### Eksempel 3

1-(3-Benzoylthio-2-methyl-1-oxopropyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-  
-carboxylsyre

15

A. 0,75 g (5,2 mmol) 95% thiobenzoesyre opløses i ca. 3 ml tør methylenchlorid sættes til en opløsning af 1,2 g (5,2 mmol) 2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre i 25 ml tør methylenchlorid afkølet i isbad. Isbadet fjernes, og reaktionsblandingen omrøres ved 20 stuetemperatur i 0,5 time. Reaktionsblandingen nedsænkes derefter i et oliebad, idet temperaturen holdes på  $85 \pm 5^\circ\text{C}$  i 3 timer, og inddampes under formindsket tryk under anvendelse af en roterende fordamper, hvilket giver en harpiksagtig remanens. Tilsætning af en lille smule ethanol til remanen- 25 sen forårsager delvis størkning af remanensen. Det faste materiale skilles fra ved filtrering og omkrystalliseres ud fra ethanol, hvilket giver 0,4 g (21%) af et produkt, der smelter ved 187-188°C. En analytisk prøve, der fås ved omkrystallisation ud fra ethanol smelter ved 188-190°C. Tyndtlagschro- 30 matografi udført på en Merck silcagelplade under anvendelse af en blanding af methylenchlorid (8), ethanol (2), triethylamin (1) og toluen (1) viser én plet med  $R_f$  0,7.

Analyse:

35 Beregnet for  $C_{20}H_{19}NO_4S$ : C 65,02, H 5,18, N 3,79.

Fundet: C 64,63, H 5,27, N 3,69.

0

B. Modervæskerne fra de ovennævnte omkrystallisationer inddampes, hvorved fås et harpiksagtigt materiale. Remanensen opløses i ether, og etheropløsningen indampes under en langsom nitrogenstrøm, der får det krystallinske materiale til at afsættes. Den krystallinske afsætning 5 filtreres og omkrystalliseres ud fra ether, hvilket giver 0,5 g (25%) produkt, der indeholder 1/4 mol ethersolvat, smeltepunkt 116-117°C. Dette produkt er den racemiske diastereoisomer af det materiale, der smelter ved 188-190°C 10 (eksempel 3A). Tyndtlagschromatografi udført på en Merck silicagelplade under anvendelse af en blanding af methylenchlorid (8), ethanol (2), triethylamin (1) og toluen (1) som fremkaldende opløsning viser én plet med  $R_f$  0,6.

Analyse:

15 Beregnet for  $C_{20}H_{19}NO_4S \cdot 1/4 Et_2O$ : C 65,01, H 5,59, N 3,61.  
Fundet: C 64,71, H 5,51, N 3,32.

#### Eksempel 4

20 2,3-Dihydro-1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-1H-indol-2-carboxylsyre

En blanding af 0,6 g (1,6 mmol) 1-[3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 3A, smeltepunkt 188-190°C) og 9 ml 5,5N methanolisk ammoniakopløsning omrøres ved stuetemperatur i 2,5 timer, indampes derefter under formindsket tryk på en roterende fordamper, hvilket giver et harpiksagtigt materiale. Remanensen opløses i vand, og derefter vaskes den vandige opløsning med ether tre gange. Det vandige lag gøres surt ved dråbevis tilsætning af fortyndet saltsyre, indtil opløsningens pH er ca. 2 (ved hjælp af pH-papir). Den således fraskilte olie ekstraheres med ethylacetat to gange, og ethylacetatekstrakten vaskes med vand, derefter med saltvand og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Afdampning af ethylacetat på en roterende fordamper under formindsket tryk og derefter i vakuum 35 giver en olie. Remanensen opløses i tør acetonitril, og der tilsættes dråbevis dicyclohexylamin, indtil opløsningens pH er ca. 8,5. Den fremkomne blanding holdes ved stuetemperatur

0

i to timer og derefter i et koldt rum i ca. 0,5 time. Bundfaldet, der udskilles, opsamles på et filter og vaskes med acetonitril, hvilket giver 0,63 g 2,3-dihydro-1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt, smeltepunkt 203-205°C. Smeltepunktet for en blanding af dette salt og DCHA-saltet i eksempel 5 bliver lavere. Analyse:

Beregnet for  $C_{25}H_{38}N_2O_3S$ : C 67,22, H 8,58, N 6,27.

Fundet: C 66,88, H 8,33, N 6,29.

10

De 0,6 g salt sættes til 10 ml 5% vandig kaliumbisulfatopløsning og rystes kraftigt. Den således dannede frie syre ekstraheres med 17 ml ethylacetat på to gange. Ekstrakten vaskes først med vand og dernæst med saltvand og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Afdampning af ethylacetat på en roterende fordamper under formindsket tryk giver en glasagtig remanens. Remanensen opløses i en lille smule ether, og etheropløsningen sættes dråbevis under kraftig omrøring til et stort volumen hexaner afkølet i is. Det fnuggede hvide bundfald, der udskilles, opsamles på et filter og tørres i vakuum, hvilket giver 0,12 g 2,3-dihydro-1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-1H-indol-2-carboxylsyre.

20

Analyse:

Beregnet for  $C_{13}H_{15}NO_3S$ : C 58,84, H 5,70, N 5,28.

Fundet: C 59,24, H 5,95, N 5,16.

25

IR 2570 (SH), 1720 (CO<sub>2</sub>H) og 1620 cm<sup>-1</sup> (CON).

#### Eksempel 5

#### 2,3-Dihydro-1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-1H-indol-2-carboxylsyre

30

En blanding af 1,0 g (2,6 mmol) 1-[3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 3B, smeltepunkt 116-117°C) isoleret med 1/4 mol ether fra modervæsken i eksempel 3A og 100 ml methanolisk 5,5N ammoniakopløsning omrøres ved stuetemperatur i 2,5 timer, indampes derefter under formindsket tryk på en roterende fordamper, hvilket giver et harpiksagtigt materiale. Remanensen opløses i 20 ml vand, og den vandige opløsning gøres alkalisk ved tilsætning af 5 dråber 2N vandig natriumhydroxidopløsning.

35

0 Den alkaliske opløsning vaskes med ether tre gange og gøres  
derefter sur ved tilsætning af fortyndet saltsyre. Det o-  
lieagtige produkt, der således skilles fra, vaskes tre gan-  
ge med ether og gøres derefter sur ved tilsætning af fortyn-  
5 det saltsyre. Det olieagtige produkt, der skilles fra, eks-  
traheres med 110 ml ether på tre gange. Etherekstrakten va-  
skes med vand, derefter med saltvand og tørres over vandfrit  
magnesiumsulfat. Afdampning af ether under formindsket tryk  
på en roterende fordamper giver et harpiksagtigt materiale,  
10 der opløses i 15 ml acetonitril. Dråbevis tilsætning af ca.  
0,65 g dicyclohexylamin til acetonitrilopløsningen under om-  
røring, indtil opløsningens pH er 8,5 (med pH-papir) og føl-  
gende afkøling i et koldt rum natten over giver udskilning af  
15 2,3-dihydro-1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-1H-indol-2-  
-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt som bundfald. Bundfaldet  
opsamles på et filter og vaskes med acetonitril, hvilket gi-  
ver 1,0 g materiale, der smelter ved 190-193°C. Omkrystalli-  
sation ud fra 2-propanol forbedrer smeltepunktet til 193-195°C.  
Smeltepunktet for en blanding af dette salt og DCHA-saltet af  
20 forbindelsen i eksempel 4 er lavere.

Analyse:

Beregnet for  $C_{25}H_{38}N_2O_3S$ : C 67,22, H 8,58, S 6,27.

Fundet: C 67,09, H 8,58, S 6,33.

Saltet (0,744 g) sættes til 10 ml 5% vandig kalium-  
25 bisulfatopløsning og rystes kraftigt. Den frie syre, der dan-  
nes, ekstraheres med 25 ml ethylacetat på to gange. Ekstrak-  
ten vaskes først med vand og derefter med saltvand og tørres  
over vandfrit magnesiumsulfat. Afdampning af ethylacetat på  
en roterende fordamper under formindsket tryk giver en glas-  
30 agtig remanens. Remanensen opløses i 25 ml ether, og etherop-  
løsningen tilsættes dråbevis under kraftigt omrøring til et  
stort volumen (300 ml) hexaner, der er afkølet i is. Det hvi-  
de faste bundfald, der udskilles, opsamles på et filter og  
vaskes med hexaner, hvilket giver 280 mg af den i overskrif-  
35 ten nævnte forbindelse. Massespektret, der fås ved anvendel-  
se af et "AEI MS 902-Kratos DS 50 S" spektrometer viser spid-  
ser ved m/e 265 ( $M^+$ ), 163 og 118.

0

Analyse:

Beregnet for  $C_{13}H_{15}NO_3S$ : C 58,64, H 5,70, N 5,28.

Fundet: C 58,61, H 5,62, N 4,88.

5

Eksempel 6

2,3-Dihydro-1-(1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre-  
ethylester

Til en afkølet og omrørt blanding af 14,34 g 2,3-dihydroindol-2-carboxylsyreethylester, 7,65 g triethylamin og 600 ml vandfri ether sættes dråbevis 7,1 g acryloylchlorid opløst i en lille smule ether. Isbadet fjernes, og reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøles i is, derefter fjernes et bundfald ved filtrering. Filterremanensen vaskes med ether. Det forenede filtrat og vaskevæske vaskes med vand, derefter med saltvand og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet under formindsket tryk på en roterende fordamper giver 14,4 g af den i overskriften nævnte forbindelse som en olie.

20

IR 1730 ( $CO_2Et$ ) og  $1653\text{ cm}^{-1}$  (CON).

Eksempel 7

2,3-Dihydro-1-(1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre

25

En blanding af 14,4 g 2,3-dihydro-1-(1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester, 200 ml 80% vandigt dimethylsulfoxid og 3,83 g 86% kaliumhydroxid som pellets omrøres under nitrogenatmosfære i 2,5 dage ved stuetemperatur, indampes derefter under formindsket tryk på en roterende fordamper, hvilket giver en olieagtig remanens. Remanensen opløses i vand ved hjælp af en lille smule fortyndet natriumhydroxidopløsning. Den vandige opløsning vaskes to gange med ether og gøres derefter sur med tilsætning af fortyndet saltsyre til pH ca. 2. Den således fraskilte olie ekstraheres tre gange med ether. Den forende etherekstrakt vaskes med vand, derefter med saltvand og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Afdampning af etheren på en roterende fordamper under formindsket tryk giver en fast remanens, der smelter ved  $158-160^\circ\text{C}$  og vejer 9,2 g. Omkrystallisation ud fra ethylace-

0

tat forbedrer smeltepunktet til 167-169°C.

Analyse:

Beregnet for  $C_{12}H_{11}NO_3$ : C 66,35, H 5,11, N 6,45.

Fundet: C 66,16, H 5,10, N 6,33.

5

#### Eksempel 8

#### 1-[3-(Benzoylthio)-1-oxo-propyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre

10 Til en omrørt blanding af 6,52 g 2,3-dihydro-1-(1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre og 160 ml methylenchlorid sættes dråbevis 4,36 g 95% thiobenzoesyre opløst i en lille smule methylenchlorid. Under tilsætningen afkøles reaktionsblandingen i is. Isbadet fjernes 10 minutter efter at tilsætningen er tilendebragt, men omrøringen fortsættes

15 en time. Reaktionsblandingen nedsænkes derefter i et oliebad, der holdes på 80°C i 2,5 timer. Reaktionsblandingen indampes på en roterende fordamper under formindsket tryk til ca. 30 ml og opbevares i køleskab i 1 dag. Der opsamles et bundfald på et filter, og bundfaldet vaskes med methylenchlorid, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse, der smelter ved 173-175°C og vejer 11,0 g.

20

Analyse:

Beregnet for  $C_{19}H_{17}NO_4S$ : C 64,21, H 4,82, N 2,94.

25

Fundet: C 64,38, H 4,93, N 3,96.

#### Eksempel 9

#### 2,3-Dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1H-indol-2-carboxylsyre

30 En blanding af 3,0 g 1-[3-(benzoylthio)-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre og 45 ml 5,5N methanolisk ammoniakopløsning omrøres ved stuetemperatur i 2,5 timer og indampes derefter under formindsket tryk på en roterende fordamper, hvilket giver et harpikagtigt materiale. Resteren opløses i vand, og den vandige opløsning vaskes med ethylacetat tre gange. Den vandige fase gøres sur til pH ca. 2

35 ved dråbevis tilsætning af fortyndet saltsyre, hvorved der udskilles en olie. Olien ekstraheres to gange med ethylacetat. De forenede ekstrakter vaskes med vand, derefter med saltvand

- 0 og tørres over vandfrit natriumsulfat. Ethylacetaten inddampes på en roterende fordamper under formindsket tryk, hvilket giver en olieagtig remanens, der anbringes under højt vakuum, hvilket giver et fast materiale. Det rå produkt op-
- 5 løses i en lille smule varm ethylacetat under opvarmning på dampbad (der er noget uopløseligt materiale, der fjernes ved filtrering). Ethylacetatopløsningen holder under en mild nitrogenstrøm, indtil der begynder at udfældes et bundfald. Blandingen afkøles i is og derefter anbringes den i et køleskab. Bundfaldet opsamles på et filter og vaskes med acetonitril, hvilket giver 1,1'-dithiobis-[3-oxo-1,3-propandiy]-bis[2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre], smeltepunkt 213-216°C.
- 10 Analyse:  
Beregnet for  $C_{24}H_{24}N_2O_6S_2$ : C 57,58, H 4,83, N 5,60.  
Fundet: C 57,56, H 4,96, N 5,43.
- 15 Modervæsken og vaskevæskerne forenes og inddampes på en roterende fordamper under formindsket tryk til tørhed. Remanensen opløses i acetonitril under opvarmning på et dampbad. Der sættes dicyclohexylamin til opløsningen, intil opløsningens pH er ca. 8,0 (med pH-papir). Det således dannede dicyclohexylaminsalt opsamles på et filter og omkrystalliseres ud fra ethanol. Saltet smelter ved 203-205°C.
- 20 Analyse:  
Beregnet for  $C_{12}H_{13}NO_3S$ : C 66,63, H 8,39, N 6,48.  
Fundet: C 66,35, H 8,14, N 6,06.
- 25 Saltet rystes med 70 ml 5% vandig kaliumbisulfatopløsning, og den således fraskilte frie syre ekstraheres med 70 ml ethylacetat ad to gange. De forenede ekstrakter vaskes med vand, derefter med saltvand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Inddampning af ethylacetat på en roterende
- 30 fordamper under formindsket tryk giver en fast remanens, der omkrystalliseres ud fra ethylacetat. Den i overskriften nævnte forbindelse smelter ved 146-148°C under sønderdeling.
- Analyse:  
35 Beregnet for  $C_{12}H_{13}NO_3S$ : C 57,35, H 5,21, N 5,57.  
Fundet: C 57,39, H 5,27, N 5,37.

0

Eksempel 10

Opløsning af d,1-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-  
-1H-indol-2-carboxylsyre i d-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-  
-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre og 1-2,3-dihydro-1-(2-  
-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre

5

A. Til en varm kraftigt omrørt methanolisk opløsning af d,1-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre fra eksempel 2 (29 g i 300 ml methanol) sættes langsomt en varm methanolisk opløsning af 18,9 g dehydroabietylamin (DHAA) i 60 ml methanol. Omrøringen fortsættes i yderligere 5 minutter og derefter får den lov at sætte sig ved stuetemperatur i 10 minutter. Blandingen opvarmes igen til kogning, og til den varme kraftigt omrørte opløsning sættes 240 ml varmt vand. Den fremkomne blanding anbringes i et køleskab natten over. Det hvide bundfald, der udskilles, opsamles på et filter og vaskes med kold vandig methanolopløsning (methanol 300 ml og vand 250 ml) 5 gange, hvilket giver 27,9 g d-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre, DHAA-salt, smeltepunkt 207-209°C. Det forenede filtrat og vaskevæskerne sættes til side til isolering af 1-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre. Omkrystallisation af DHAA-saltet (filterremanens) ud fra methanol forbedrer smeltepunktet til 218-219°C,  $[\alpha]_D^{25} = 84,24$  (c = 0,985%, EtOH).

25

Analyse:

Beregnet for  $C_{13}H_{13}NO_3 \cdot C_{20}H_{31}N$ : C 76,60, H 8,58, N 5,42.

Fundet:

C 76,15, H 8,53, N 5,19.

Saltet pulveriseres i en morter og deles mellem 1N vandig natriumhydroxidopløsning og ether. Det vandige lag opsamles og vaskes med ether to gange og gøres sur med fortyndet saltsyre. Den frie syre, der fraskilles, ekstraheres tre gange med ether. De forenede ekstrakter vaskes med vand, derefter to gange med saltvand og tørres over vandfirt natriumsulfat. Afdampning af ether under formindsket tryk giver d-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre, smeltepunkt 148-150°C,  $[\alpha]_D^{23,5} = +133,45$  (c = 1,11% EtOH).

35

0

## Analyse:

Beregnet for  $C_{13}H_{13}NO_3$  (231,24): C 67,52, H 5,67, N 6,06.

Fundet: C 67,36, H 5,71, N 5,96.

5 B. Det oprindelige forenede filtrat og vaskevæsker (vandig methanolopløsning) inddampes forsigtigt på roterende fordamper under formindsket tryk til ca. 120 ml og anbringes derefter i køleskab natten over. Det faste materiale, der udskilles, opsamles på et filter, vaskes med koldt vand og tørres i vakuum. Den tørrede filterremanens (18,7 g, smelte-

10 punkt 130-134°C) pulveriseres i en morter og opløses i 600 ml varm vandfri ether. Den ovenpå flydende væske filtreres gennem et groft foldet filterpapir. Den uopløselige remanens varmes med ca. 300 ml vandfri ether, og den ovenpå flydende væske forenes med det oprindelige filtrat, idet der filtreres

15 gennem det samme filterpapir. Denne etherekstraktion gentages yderligere to gange (ca. 200 ml og ca. 100 ml hver gang). De forenede etherekstrakter får lov at sætte sig ved stuetemperatur natten over. En lille smule fnugget materiale, der afsættes, fjernes ved filtrering, og filtratet inddampes på

20 en roterende fordamper til en opslæmning. Remanensen afkøles og filtreres på et sugefilter. Filterremanensen vaskes med kold ether, hvilket giver 12,3 g 1-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre (smeltepunkt 140-143°C). Det rå produkt opløses i ca. 600 ml vandfri ether i

25 tre portioner, filtreres, og filtratet inddampes til ca. 300 ml. Den koncentrerede opløsning filtreres igen, og filtratet fortyndes med hexan, indtil den bliver uklar. Blandingen opbevares i fryser natten over. Bundfaldet, der udskilles, opsamles på et filter og vaskes med kold ether, hvilket giver

30 10 g af 1-isomeren med smeltepunkt 147-148°C og  $[\alpha]_D^{25,5} = -122,5$  (c = 0,835, EtOH). Yderligere rensning ved omkrystallisation på ovennævnte måde giver 1-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo- $\alpha$ -propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre med smeltepunkt 152-154°C og  $[\alpha]_D^{25} = 135,9$  (c = 0,935, EtOH).

35

## Analyse:

Beregnet for  $C_{13}H_{13}NO_3$ : C 67,52, H 5,67, N 6,06.

Fundet: C 67,33, H 5,68, N 6,04.

0

Eksempel 111-(S)-1-[(S)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt

Til en omrørt opløsning af 8,0 g thiobenzoesyre  
 5 (95% renhed) i 450 ml acetone under nitrogenatmosfære sættes  
 0,61 g 4-dimethylaminopyridin. Den fremkomne blanding om-  
 røres i 5 minutter, og derefter tilsættes 11,56 g 1-2,3-di-  
 hydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre  
 (eksempel 10B). Den fremkomne blanding opvarmes under tilba-  
 10 gesvalning i 6 timer. Afdampning af acetonen i vakuum giver  
 en harpiksagtig remanens, der opløses i methylenchlorid. Me-  
 thylenchloridopløsningen vaskes to gange med kold 1N saltsyre,  
 to gange med saltvand og tørres over vandfri magnesiumsulfat.  
 Inddampning af methylenchloridopløsningen på en roterende for-  
 15 damper under formindsket tryk giver et skumagtigt harpiksma-  
 teriale. Remanensen opløses i 250 ml tør acetonitril, og op-  
 løsningen afkøles i is. Der tilsættes langsomt 9,2 g dicy-  
 clohexylamin til den kolde acetonitrilopløsning under omrø-  
 ring, og den fremkomne blanding afkøles i 2 timer. Bundfal-  
 20 det opsamles på et filter og vaskes med acetonitril 5 gange,  
 derefter gentagne gange med ethanol, hvilket giver 17,76 g  
 rå 1-(S)-1-[(S)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxo-propyl]-2,3-  
 -dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt (smel-  
 tepunkt 193-198°C). Filtratet og vaskevæskerne forenes og  
 25 sættes bort til isolering af d-(S)-1-[(R)-3-(benzoylthio)-2-  
 -methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-di-  
 cyclohexylaminsalt. Omkrystallisation af det rå produkt ud  
 fra ethanol forbedrer smeltepunktet til 219-221°C (udbytte  
 12,13 g),  $\alpha_D^{23} = -69,16$  (c = 1,035%, EtOH). Prøven, der smel-  
 30 ter ved 222-224°C viser  $\alpha_D^{22,5} = 76,6$  (c = 1,135%, EtOH).  
 Prøven, der smelter ved 222-224°C viser  $\alpha_D^{22,5} = 76,6$  (c =  
 1,135%, EtOH).

## Analyse:

Beregnet for  $C_{20}H_{19}NO_4S \cdot C_{12}H_{23}N$ : C 69,78, H 7,69, N 5,09

35 Fundet:

C 69,53, H 7,73, N 5,14.

0

Eksempel 12

d-(S)-1-[(R)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt

En blanding af 5,78 g 1-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-  
 5 -oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre fra eksempel 10B,  
 5 g thiobenzoesyre (95% renhed) og 70 ml methylenchlorid til-  
 bagesvales under nitrogenatmosfære i 8,5 timer, inddampes der-  
 efter på en roterende fordamper under formindsket tryk, hvil-  
 ket giver en harpiksagtig remanens. Remanensen opløses i 50  
 10 ml acetonitril, og der tilsættes ca. 5,0 g dicyclohexylamin  
 dråbevis til acetonitrilopløsningen (blandingen pH er ca. 6,5,  
 når den afprøves med vådt pH-papir). Den fremkomne blanding  
 afkøles i køleskab i 1,5 timer. Bundfaldet opsamles på et  
 filter, og filterremanensen vaskes med acetonitril, hvilket  
 15 giver rådt 1-(S)-1-(S)-3-(Benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-  
 -2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt som  
 i eksempel 11. Det forenede filtrat og vaskevæsker anbrin-  
 ges i et stinkskab natten over og afkøles i is. Bundfaldet,  
 der udskilles, fjernes ved filtrering, og modervæsken behand-  
 20 les med en yderligere mængde dicyclohexylamin, indtil opløs-  
 ningens pH er 8. Den fremkomne opløsning inddampes, ved at  
 man lader den fordampe i stinkskabet natten over, og afkøles  
 derefter i is. Bundfaldet, der udskilles, opsamles på et fil-  
 ter og vaskes med acetonitril, hvilket giver 7,39 g rådt d-(S)-  
 25 [(R)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-  
 -indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt (smeltepunkt 127-  
 130°C), smeltepunkt 132-134°C,  $\alpha_D^{22,5} = +26,00$  (c = 1,04%, EtOH).

Analyse:

Beregnet for  $C_{20}H_{19}NO_4S \cdot C_{12}H_{23}N$ : C 69,78, H 7,69, N 5,09.

30 Fundet: C 69,83, H 7,64, N 5,01.

Eksempel 13

d-(R)-1-[(R)-3-(Benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt

35 En blanding af 2,31 g d-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-  
 -oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 10 A), 1,60  
 g thiobenzoesyre (95% renhed) og 50 ml methylenchlorid opvar-

0

mes under tilbagesvaling i 6 timer, inddampes derefter på en roterende fordamper under formindsket tryk, hvilket giver et harpiksagtigt materiale. Remanensen opløses i acetonitril og afkøles. Den kolde opløsning behandles med ca. 2,0 g dicyclohexylamin, intil blandingen pH er ca. 8,5. Den fremkomne blanding afkøles i is i 1,5 timer, og der opsamles et bundfald på et filter og vaskes med acetonitril, hvilket giver 2,65 g rått d-(R)-1-[(R)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt, smeltepunkt 201-204°C. Filtratet og vaskevæskerne forenes og sættes til side til isolering af 1-(R)-1-[(S)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt. Omkrystallisation af det rå produkt ud fra ethanol forbedrer smeltepunktet til 219-221°C, udbytte 1,4 g. En yderligere omkrystallisation ud fra ethanol giver en analytisk prøve, smeltepunkt 222-224°C,  $[\alpha]_D^{25,5} = +70,59$  (c = 0,975%, EtOH).

10 Analyse:

Beregnet for  $C_{20}H_{19}NO_4S \cdot C_{12}H_{23}N$ : C 69,78, H 7,69, N 5,09.

20 Fundet: C 69,52, H 7,64, N 5,09.

#### Eksempel 14

1-(R)-1-[(S)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylamin

25 Efter at det forenede acetonitrilfiltrat og vaskevæskerne fra eksempel 13 har fået lov at sætte sig ved stuetemperatur i flere dage opsamles bundfaldet, der udskilles, på et filter og vaskes med acetonitril, hvilket giver 0,94 g rått 1-(R)-1-[(S)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt, smeltepunkt 131-133°C.

Omkristallisation ud fra acetonitril og derefter ud fra ethylacetat forbedrer smeltepunktet til 133-135°C,  $[\alpha]_D^{24,5} = -20,8$  (c = 1,02%, EtOH).

35 Analyse:

Beregnet for  $C_{20}H_{19}NO_4S \cdot C_{12}H_{23}N$ : C 69,78, H 7,69, N 5,09.

Fundet: C 69,96, H 7,63, N 5,02.

0

Eksempel 15

1-(S)-1-[(S)-3-(Benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre

2,0 g pulveriseret 1-(S)-1-[(S)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt fra eksempel 11 rystes kraftigt med en blanding af 50 ml 5% vandig kaliumhydrogensulfat og 45 ml ethylacetat i en skilletragt, og ethylacetatlaget skilles fra. Det vandige lag ekstraheres to yderligere gange med 20 ml og 10 ml ethylacetat. De forenede ethylacetatekstrakter vaskes med vand, derefter med saltvand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet på en roterende fordamper under formindsket tryk giver en olieagtig remanens, der størkner ved henstand. Omkrystallisation ud fra ether og hexaner giver 1,25 g 1-(S)-1-[(S)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre, smeltepunkt 144-146°C,  $[\alpha]_D^{25} = -183,6$  (c = 1,07%, EtOH).

Analyse:

Beregnet for  $C_{20}H_{19}NO_4S$ : C 65,02, H 5,18, N 3,79.  
Fundet: C 65,05, H 5,39, N 3,78.

Eksempel 16

d-(S)-1-[(R)-3-(Benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre

Den i overskriften nævnte forbindelse fås i harpiksagtig form ud fra det tilsvarende dicyclohexylaminsalt ifølge eksempel 12 (2,5 g) ved behandling med 5% vandig kaliumhydrogensulfatopløsning som beskrevet i eksempel 15.  $[\alpha]_D^{22,5} = +65,29$  (c = 1,45%, EtOH).

Analyse:

Beregnet for  $C_{20}H_{19}NO_4S$ : C 65,02, H 5,18, N 3,79.  
Fundet: C 64,90, H 5,30, N 3,51.

35

0

Eksempel 17

d-(R)-1-[(R)-3-(Benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-  
-1H-indol-2-carboxylsyre

5

Der fås 0,38 g af den i overskriften nævnte forbindelse ud fra det tilsvarende dicyclohexylaminsalt fra eksempel 13 (0,7 g) ved behandling med 5% vandig kaliumhydrogensulfatopløsning som beskrevet i eksempel 15, smeltepunkt 143-145°C,  $[\alpha]_D^{25} = +179,33$  (c = 1,04%, EtOH).

Analyse:

10

Beregnet for  $C_{20}H_{19}NO_4S$ : C 65,02, H 5,18, N 3,79.

Fundet: C 64,92, H 5,32, N 3,79.

Eksempel 18

1-(R)-1-[(S)-3-(Benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-  
-1H-indol-2-carboxylsyre

15

Den i overskriften nævnte forbindelse fås ud fra det tilsvarende dicyclohexylaminsalt i eksempel 14 ved behandling med 5% vandig kaliumhydrogensulfatopløsning som beskrevet i eksempel 15. Harpiks;  $[\alpha]_D^{25} = -82,6^\circ$  (0,97, EtOH).

20

IR 1740 ( $CO_2H$  og  $1664\text{ cm}^{-1}$  (COS);

$[\alpha]_D^{25} = 82,6$  (C = 0,97%, EtOH).

Eksempel 19

d,1-1-[3-(Acetylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-  
-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt

25

En blanding af 6,94 g 2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxopropenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre, 3,9 g thioeddikesyre med 95% renhed og 90 ml methylenchlorid opvarmes ved tilbagesvaling i 5,5 timer og indampes derefter på en roterende fordamper under formindsket tryk, hvilket giver en harpiksagtig remanens. Remanensen opløses i 70 ml acetonitril og afkøles i is. Ca. 5 g dicyclohexylamin sættes dråbevis til den kolde acetonitrilopløsning, indtil opløsningens pH er ca. 8. Den fremkomne blanding får lov at sætte sig ved stuetemperatur i to timer og derefter i køleksab i 1 time. Der opsamles et bundfald på et filter og vaskes med acetonitril 4 gange. Filtratet og vaskevæskerne forenes og opbevares til isolering af produktets diastereoiso mere, der udfældes først. Flere omkrystallisationer af remanensen ud fra ethanol giver

35

0

d,l-1-[3-(acetylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt (2,65 g) med smeltepunkt 218-220°C.

Analyse:

5 Beregnet for  $C_{15}H_{17}NO_4S \cdot C_{12}H_{23}N$ : C 66,36, H 8,25, N 5,75.

Fundet: C 66,60, H 8,08, N 5,62.

Det forenede acetonitrilfiltrat og vaskevæskerne inddampes til ca. 30 ml og får derefter lov at sætte sig ved stuetemperatur i flere dage. Bundfaldet, der fraskilles, op-

10 samles på et filter og omkrystalliseres ud fra ethanol flere gange, hvilket giver 1,66 g d,l-1-[3-(acetylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt med smeltepunkt 201-203°C. Dette produkt er den diastereoisomere af produktet, der isoleres først og smelter

15 ved 218-220°C.

Analyse:

Beregnet for  $C_{15}H_{17}NO_4S \cdot C_{12}H_{23}N$ : C 66,36, H 8,25, N 5,73.

Fundet: C 66,41, H 8,41, N 5,66.

20

#### Eksempel 20

d,l-1-[3-(Acetylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre

Behandling af 1,93 g d,l-1-[3-(acetylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt fra eksempel 19 med smeltepunkt 218-220°C med 5% vandig kaliumhydrogensulfatopløsning som beskrevet i eksempel 15 giver 0,6 g af den i overskriften nævnte forbindelse, der smelter ved 125-126°C. Produktet renses ved omkrystallisationer ud fra ethylacetat og hexan.

25

30 Analyse:

Beregnet for  $C_{15}H_{17}NO_4S$ : C 58,61, H 5,58, N 4,56.

Fundet: C 58,39, H 5,59, N 4,51.

35

0

Eksempel 21

d,l-1-[3-(Acetylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre, den racemiske diastereoiso-  
mere i eks. 20

Den i overskriften nævnte forbindelse fås ud fra d,l-  
5 -1-[3-(acetylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-in-  
dol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt fra eksempel 19 med  
smeltepunkt 201-203°C ved behandling med 5% vandig kaliumhy-  
drogensulfatopløsning som beskrevet i eksempel 15. Produk-  
tet smelter, når det er rensat ved omkrystallisation ud fra  
10 ether og hexan, ved 94,5-96°C.

Analyse:

Beregnet for  $C_{15}H_{17}NO_4S$ : C 58,61, H 5,58, N 4,56.

Fundet: C 58,93, H 5,66, N 4,37.

15

Eksempel 22

2,3-Dihydro-5-methoxy-1H-indol-2-carboxylsyreethylester

En trehalset 3-liter kolbe med rund bund udstyret  
med mekanisk omrører, vandkondensator og gasindløbsrør fyldes  
med 500 ml absolut ethanol og afkøles i et bad af tøris og  
acetone. Der tilsættes tør hydrogenchloridgas med en stor  
20 hastighed i 0,5 time. Der tilsættes 50 g 5-methoxyindol-2-  
carboxylsyreethylester (B. Heath-Brown og P.G. Philpott, J.  
Chem. Soc. 1965, 7185) efterfulgt af 100 g tinmetal (30 mesh)  
til opløsningen under omrøring. Med tørisbadet på plads,  
25 men uden yderligere afkøling omrøres reaktionsblandingen for-  
sigtigt i 6 timer. Det krystallinske faste stof, der udskil-  
les, fjernes ved filtrering. Modervæsken inddampes under for-  
mindsket tryk, hvilket giver en olie. Olien opløses i 500  
ml absolut ethanol og anbringes i en 3-liter kolbe med rund  
30 bund og udstyret med omrører og termometer og afkøles til  
10°C. Der bobles gasformig ammoniak ind i blandingen, ind-  
til pH er 9 (med vådt pH-papir), og blandingen henstår ved  
10°C i en time. Det hvide bundfald filtreres fra, og fil-  
tratet inddampes på en roterende fordamper til tørhed. Det  
35 første hvide bundfald og remanensen fra inddampningen forenes  
og tritureres gentagne gange med varm ether. De forenede  
ethertriturer vaskes med en natriumchloridopløsning (vand/  
mættet salt-opløsning 1:1) under kraftig omrystning, hvorpå

0

det meste af de basiske tinsalte suspenderes og skilles fra i den vandige fase. Begge faser filtreres gennem Celite og skilles fra. Etheropløsningen tørres over magnesiumsulfat og inddampes under formindsket tryk på den roterende fordamper. Den olieagtige remanens tørres i vakuum, hvilket giver

5

22 g d,l-2,3-dihydro-5-methoxy-1H-indol-2-carboxylsyreethylester.

Analyse:

Beregnet for  $C_{12}H_{15}NO_3$ : C 65,14, H 6,83, N 6,33.

10

Fundet: C 64,70, H 6,75, N 6,32.

#### Eksempel 23

2,3-Dihydro-5-methoxy-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester

15

Ved at anvende 2,3-dihydro-5-methoxy-1H-indol-2-carboxylsyreethylester i stedet for 2,3-dihydro-indol-2-carboxylsyreethylester ved fremgangsmåden ifølge eksempel 1 fås 2,3-dihydro-5-methoxy-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester som en tyk olie.

20

TLC  $R_f$  0,87; NMR ( $CDCl_3$ ) 1,25 (t, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 2,03 (s, 3H,  $CH_3C=$ ), 3,30 (ABXm,  $CH_2$ ), 3,75 (s, 3H,  $CH_3O$ ), 4,23 (q, 2H,  $CH_3CH_2$ ), 5,10 (m, 1H,  $CHCO_2$ ), 5,35 (m, 2H,  $CH_2=$ ), 6,75 og 7,60 (m, 3H, aromatiske).

IR 1740 ( $CO_2Et$ ) og  $1630\text{ cm}^{-1}$  (CON).

25

Analyse:

Beregnet for  $C_{16}H_{19}NO_4$ : C 66,42, H 6,62, N 4,84.

Fundet: C 66,25, H 6,65, N 4,70.

#### Eksempel 24

30

2,3-Dihydro-5-methoxy-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre

35

Til en opløsning af 8,5 g 2,3-dihydro-5-methoxy-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester fra eksempel 23 i 45 ml reagens-kvalitet methanol sættes en opløsning af 1,32 g natriumhydroxid med 98% renhed i 16 ml destilleret vand under omrøring med hånden. Denne reaktionsblanding omrøres ved stuetemperatur i 2 timer. Under kraftig mekanisk omrøring hældes reaktionsopløsningen i saltvand og den let uklare masse gøres sur med koncentreret saltsyre.

0

Den fremkomne blanding omrøres, afkøles i et bad af is, vand og salt i en time, og de faste stoffer opsamles i en sintret glastragt og vaskes to gange med koldt vand, hvilket giver 7,32 g 2,3-dihydro-5-methoxy-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-  
 5 -1H-indol-2-carboxylsyre, smeltepunkt 108-111°C. Omkrystallisation ud fra ethylacetat forbedrer smeltepunktet til 115-118°C

Analyse:

Beregnet for  $C_{14}H_{15}NO_4$ : C 64,35, H 5,79, N 5,36.

10 Fundet: C 63,89, H 5,76, N 5,22.

#### Eksempel 25

1-[3-(Benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt

15 2,61 g 2,3-dihydro-5-methoxy-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre fra eksempel 24 sættes til en omrørt blanding af 0,122 g 4-dimethylaminopyridin, 1,6 g thiobenzoesyre med 95% renhed og 70 ml acetone under nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen opvarmes ved tilbagesvaling i 8 timer og afkøles derefter i en fryser. Bundfaldet  
 20 fjernes ved filtrering. Filtratet inddampes på en roterende fordamper under formindsket tryk, hvilket giver et harpiksagtigt materiale. Remanensen opløses i methylenchlorid, og methylenchloridopløsningen vaskes to gange med 1N kold saltsyre, derefter to gange med saltvand og tørres over vandfrit  
 25 natriumsulfat. Inddampning af methylechloridopløsningen på en roterende fordamper under formindsket tryk giver et harpiksagtigt materiale, der opløses i acetonitril. Dicyclohexylamin tilsættes dråbevis til den afkølede acetonitrilopløsning, indtil opløsningens pH er ca. 8. Den fremkomne blanding af-  
 30 køles i is, og der opsamles et bundfald på et filter og vaskes med acetonitril. Omkrystallisation af filterremanensen ud fra ethanol giver 0,9 g 1-[3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt, der smelter ved 204-206°C.

35

Analyse:

Beregnet for  $C_{21}H_{21}NO_5S \cdot C_{12}H_{23}N$ : C 68,24, H 7,64, N 4,82.

Fundet: C 68,28, H 7,62, N 4,95.

0

Eksempel 26

1-[3-(Benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-5-methoxy-2,3-dihydro-  
-1H-indol-2-carboxylsyre

Den i overskriften nævnte forbindelse fremstilles  
5 ud fra det tilsvarende dicyclohexylaminsalt, der fås i eksem-  
pel 25, smeltepunkt 204-206°C, ved behandling med 5% vandig  
kaliumhydrogensulfatopløsning som beskrevet i eksempel 15.  
Smp. 244-244,5°C (sønderdeling).

Eksempel 27

10 2,3-Dihydro-1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-5-methoxy-1H-  
-indol-2-carboxylsyre

Den i overskriften nævnte forbindelse fremstilles  
ud fra 1-[3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-5-methoxy-  
-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre fra eksempel 26 ved be-  
15 handling med methanolisk ammoniak som beskrevet i eksempel 5.

Eksempel 28

2,3-Dihydro-5-methoxy-1-(1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carbox-  
ylsyreethylester

20 Ved at anvende 2,3-dihydro-5-methoxy-1H-indol-2-  
-carboxylsyreethylester i stedet for 2,3-dihydro-1H-indol-2-  
-carboxylsyreethylester ved fremgangsmåden ifølge eksempel 6  
fås 2,3-dihydro-5-methoxy-1-(1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-  
-carboxylsyreethylester med smp. 87-89°C.

25 Analyse:

Beregnet for  $C_{15}H_{17}NO_4$ : C 65,44, H 6,22, N 5,09.

Fundet: C 65,45, H 6,14, N 4,89.

Eksempel 29

30 2,3-Dihydro-5-methoxy-1-(1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxyl-  
syre

Ved at anvende 2,3-dihydro-5-methoxy-1-(1-oxo-2-  
-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester fra eksempel 28  
i stedet for 2,3-dihydro-5-methoxy-1-(2-methyl-1-oxo-2-prope-  
35 nyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester ved den i eksempel 24  
beskrevne fremgangsmåde fås den i overskriften nævnte forbin-  
delse.

0

Eksempel 30

1-[3-(Benzoylthio)-1-oxo-propyl]-2,3-dihydro-5-methoxy-1H-  
-indol-2-carboxylsyre

5

Ved at anvende 2,3-dihydro-5-methoxy-1-(1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre fra eksempel 29 i stedet for 2,3-dihydro-1-(1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre ved fremgangsmåden ifølge eksempel 8 fås den i overskriften nævnte forbindelse.

10

Eksempel 31

2,3-Dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropenyl)-5-methoxy-1H-indol-  
-2-carboxylsyre

15

Den i overskriften nævnte forbindelse fremstilles ud fra 1-[3-(benzoylthio)-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-5-methoxy-1H-indol-2-carboxylsyre fra eksempel 30 ved behandling med methanoliske ammoniak som beskrevet i eksempel 4.

Eksempel 32

5-Chlor-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxysyreethylester

20

Ved at anvende 5-chlorindol-2-carboxylsyreethylester (B. Heath-Brown og P.G. Philpott, J. Chem. Soc., 1965, 7185) i stedet for 5-methoxyindol-2-carboxylsyreethylester ved fremgangsmåden ifølge eksempel 22 fås 5-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyreethylester (smeltepunkt 51-55°C).

25

Analyse:

Beregnet for  $C_{11}H_{12}ClNO_2$ : C 58,54, H 5,36, N 6,21.

Fundet: C 58,57, H 5,23, N 6,31.

Eksempel 33

5-Chlor-2,3-dihydro-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-  
-carboxylsyreethylester

35

Ved at anvende 5-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyreethylester fra eksempel 32 i stedet for 2,3-dihydro-indol-2-carboxylsyreethylester ved fremgangsmåden ifølge eksempel 1 fås 5-chlor-2,3-dihydro-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester som en olie.

0

Analyse:

Beregnet for  $C_{15}H_{16}ClNO_3$ : C 61,33, H 5,49, N 4,77.

Fundet: C 60,94, H 5,60, N 4,64.

5

Eksempel 34

5-Chlor-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre

10 Ved at anvende 5-chlor-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester fra eksempel 33 i stedet for 2,3-dihydro-5-methoxy-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyreethylester ved fremgangsmåden ifølge eksempel 24 fås den i overskriften nævnte forbindelse.

15

Eksempel 35

1-[3-(Benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-5-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre

20 Ved at anvende 5-chlor-2,3-dihydro-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre fra eksempel 34 i stedet for 2,3-dihydro-5-methoxy-1-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)-1H-indol-2-carboxylsyre ved fremgangsmåden ifølge eksempel 25 fås 1-[3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-5-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylamin. Dette salt behandles derefter med 5% vandigt kaliumhydrogensulfat  
25 som i eksempel 15, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse.

Eksempel 36

5-Chlor-2,3-dihydro-1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-1H-indol-2-carboxylsyre

30

Behandling af 1-[3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-5-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre fra eksempel 35 med methanolisk ammoniak som beskrevet i eksempel 4 giver den i overskriften nævnte forbindelse.

35

0

Eksempel 372,3-Dihydro-1H-indol-2-carboxylsyreMetode A

19,1 g 2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyreethylester  
opløses delvis i 200 ml methanol ved stuetemperatur. Der fås  
en vandig kaliumhydroxidopløsning ved at opløse 6,56 g KOH-  
pellets (86% renhed) i 70 ml vand, og denne opløsning sættes  
til den methanoliske opløsning. Den fremkomne opløsning om-  
røres under nitrogenatmosfære ved stuetemperatur i 1,5 timer.  
Reaktionsblandingen inddampes på en roterende fordamper under

10

15

20

25

30

35

0

formindsket tryk til ca. 100 ml og overføres derefter til en Erlenmeyer-kolbe. Den afkølede opløsning syrnes først med afkølet koncentreret, derefter med fortyndet saltsyre til pH ca. 5. Skrabning af den fremkomne blanding under afkøling fremkalder udskillelse af et bundfald, der opsamles på et filter og vaskes med koldt vand gentagne gange, hvilket giver 12,7 g (udbytte 76%) af produktet, smeltepunkt 165-170°C (sønderdeling).

5

Analyse:

10 Beregnet for  $C_9H_9NO_2 \cdot 1/4H_2O$  (167,67): C 64,47, H 5,71, N 8,33.  
Fundet: C 64,64, H 5,78, N 8,25.

Metode B

15

En blanding af 9,56 g 2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyreethylester, 250 ml 80% vandig DMSO og 3,26 g kaliumhydroxid (86% pellets) omrøres under nitrogenatmosfære ved stuetemperatur natten over, inddampes derefter på en roterende fordamper under vakuum, hvilket giver en tyk olieagtig remanens. Remanensen opløses i 100 ml vand. Der tilsættes flere dråber 2N vandig NaOH-opløsning til opløsningen, for at gøre den let alkalisk. Den vandige opløsning vaskes med ether flere gange for at fjerne alt ureageret udgangsmateriale, derefter syrnes under afkøling i is først med koncentreret, derefter med fortyndet saltsyre til pH ca. 5, hvorpå der udskilles et bundfald. Blandingen afkøles i is, bundfaldet opsamles på et filter og vaskes med koldt vand. Det således fremkomne produkt smelter ved 176-170°C (sønderdeling) og vejer 8,73 g (100%).

20

25

Analyse:

Beregnet for  $C_9H_9NO_2 \cdot 1/6H_2O$  (166,17): C 65,05, H 5,66, N 8,43  
30 Fundet: C 65,23, H 5,67, N 8,28.

Eksempel 38

R-3-Benzoylthio-2-methylpropanoylchlorid

35

Til en omrørt blanding af 30 ml thionylchlorid (Aldrich Chemical Co.) og 13,44 g 1-S-3-benzoylthio-2-methylpropansyre i en 100 ml rundbundet kolbe med hætte med et calciumchlorid-tørrerør sættes to dråber triethylamin. Omrøringen

0

fortsættes ved stuetemperatur i 7 timer, og reaktionsblandingen inddampes på en roterende fordamper under formindsket tryk. Den flydende remanens, der fås, holdes under højt vakuum i flere timer.

5 IR 1780 (COCl) og  $1667\text{ cm}^{-1}$  (COS).

### Eksempel 39

10 1-(S)-1-[(S)-3-(Benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre (metode B)

Til en omrørt suspension af 9,79 g 2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre i 250 ml methylenchlorid sættes 12,3 g triethylamin. Den klare opløsning, der fås, afkøles i is. R-3-Benzoylthio-2-methylpropanoylchlorid (hele den mængde, der 15 fås af 13,44 g af den tilsvarende syre i eksempel 38) opløst i 50 ml methylenchlorid tilsættes langsomt under kraftig omrøring. Isbadet fjernes i 15 minutter, og omrøringen fortsættes i 2,5 timer. Reaktionsblandingen vaskes med 5% vandig kaliumhydrogensulfatopløsning tre gange (250 ml, 200 ml 20 og 150 ml), derefter to gange med saltvand og tørres med vandfrit natriumsulfat. Afdampning af methylenchloridet på en roterende fordamper under formindsket tryk (i en stor rundbundet kolbe) giver en harpiksagtig remanens, der holder under højt vakuum i ca. 1 time. Remanensen opløses i 150 ml acetonitril, og opløsningen afkøles. 11 g Dicyclohexylamin (DCHA) 25 til pH 7,5-8,0 sættes langsomt under god omrøring til den kolde opløsning, og den fremkomne blanding opbevares i et køleskab i 1,5 timer. Bundfaldet opsamles på et filter, og filterremanensen vaskes gentagne gange med acetonitril. DCHA-saltet 30 smelter ved  $212,5\text{--}215^{\circ}\text{C}$  og vejer 16,1 g (98% af det teoretiske). Omkrystallisation ud fra ethanol forbedrer smeltepunktet til  $219\text{--}221^{\circ}\text{C}$  og giver 12,49 g af produktet,  $[\alpha]_{\text{D}}^{24,5} = -68,93$  ( $c = 1,15\%$ , EtOH).

Analyse:

35 Beregnet for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S} \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$ : C 69,78, H 7,69, N 5,09.

Fundet: C 69,38, H 7,58, N 5,26.

Saltet (38,0 g) hældes i en morter og stødes til fine partikler og rystes kraftigt med 450 ml vandig 5%  $\text{KHSO}_4$  og 200 ml ethylacetat i en skilletragt. Ethylacetatlaget op-

0 samles, og det vandige lag ekstraheres med ethylacetat yderligere to gange under anvendelse af 150 ml og 100 ml hver gang. De forenede ethylacetatekstrakter vaskes med vand, derefter med saltvand og tørres over vandfrit natriumsulfat  
 5 (eller magnesiumsulfat). Ethylacetatet afdampes på en roterende fordamper under formindsket tryk. I fordampningens sidste faser podes den koncentrerede opløsning med produktet fra eksempel 15, og inddampningen fortsættes til tørhed, hvorved der fås et krystallinsk produkt som en stor masse. Massen  
 10 brækkes i små stykker og opløses i ca. 100 ml varm ethylacetat. Den filtrerede opløsning fortyndes med hexan, indtil den bliver uklar og afkøles først i is, derefter i en fryser. Bundfaldet opsamles på et filter og vaskes med vandfri ether, hvilket giver 21,6 g 1-(S)-1-[(S)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-  
 15 -oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre, smeltepunkt 140,5-142°C,  $[\alpha]_D^{25} = -184,9$  (c = 1,156%, EtOH). Tyndtlagschromatografi på en i forvejen overtrukket silicagel 60F-254 (fra Brinkmann) med fremkaldelse med en opløsning af CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-(8)/EtOH(2)/toluen(1)/NEt<sub>3</sub>(1) viser en plet ved R<sub>f</sub> 0,653 under UV-lys. Den diastereomere fra reaktionen viser en plet  
 20 ved R<sub>f</sub> 0,54.

Analyse:

Beregnet for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S (369,42): C 65,02, H 5,18, N 3,79.

Fundet: C 65,05, H 5,04, N 3,81.

25

#### Eksempel 40

1-(S)-2,3-Dihydro-1-[(S)-3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl]-1H-indol-2-carboxylsyre

En blanding af 5,0 g 1-1-[3-(benzoylthio)-2-methyl-  
 30 -1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre og 40 ml 2-methoxyethylamin i en 500 ml rundbundet kolbe omrøres under nitrogenatmosfære i 15 minutter ved 0°C, derefter i 10 minutter ved stuetemperatur. Overskydende amin afdampes på en roterende fordamper under formindsket tryk, hvilket giver en  
 35 olie, der holdes under højt vakuum i 15 minutter. Remanensen opløses i ca. 200 ml koldt oxygenfrit vand, og den vandige opløsning vaskes med frisk åbnet vandfri ether 3 gange. Straks

0

derefter (for at undgå disulfiddannelse under alkaliske betingelser) gøres det vandige lag surt med fortyndet saltsyre til pH ca. 1. Det således udskillede olieagtige produkt ekstraheres med ether 3 gange (150 ml, 100 ml og 50 ml).

5

De forenede etherekstrakter vaskes med saltvand 3 gange og tørres over vandfrit natriumsulfat i en time. Etheren afdampes på en roterende fordamper under formindsket tryk, og remanensen holdes under højt vakuum i 20 minutter. Det så-

10

ledes fremstillede faste produkt opløses i ca. 30 ml varm ethylacetat. Ethylacetatopløsningen overføres kvantitativt til filterpapir ved anvendelse af en pipette og filtreres forsigtigt under anvendelse af "Reeve Angel" filtrerpapir. Filtratet fortyndes med hexan, indtil det bliver uklart (det

15

samlede volumen hexan, der anvendes til fortyndingen, er ca. 110 ml) og holdes ved stuetemperatur i en time og afkøles derefter i is i flere timer. Bundfaldet opsamles på et filter og vaskes med en blanding af ethylacetat og hexan (3:10

20

efter volumen), hvilket giver 2,95 g (82%) af den i overskriften nævnte forbindelse, der smelter ved 140,5-142°C.  $[\alpha]_D^{24} = -178,1$  (c = 1,133%, EtOH). TLC fås som tidligere beskrevet og viser en plet ved Rf 0,45. Der er ligeledes en svag plet ved Rf 0,25, som menes at stamme fra spor af disulfid-urenhed.

25

Analyse:

Beregnet for  $C_{13}H_{15}NO_3S$  (265,3): C 58,84, H 5,70, N 5,28.

Fundet:

C 58,65, H 5,73, N 5,46.

30

35

Eksempel 411-1-[3-(Acetylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre

Adskillige dråber triethylamin sættes til en blanding  
5 af 24 g S-(-)-3-acetylthiopropansyre og 100 ml thionylchlorid. Den dannede opløsning, der beskyttes mod fugtighed ved anvendelse af et calciumchloridrør, omrøres natten over ved stuetemperatur og inddampes derpå på rotationsfordamper under formindsket tryk. Remanensen opløses i en lille mængde  
10 toluen, og opløsningen inddampes på rotationsfordamper. Denne opløsning i toluen og geninddampning under formindsket tryk gentages endnu engang, hvilket giver S-(-)-3-acetylthiopropanoylchlorid. Det sidstnævnte syrechlorid sættes til en afkølet (i isbad) og kraftigt omrørt opløsning af  
15 24,14 g 2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre, 29,9 g triethylamin og 500 ml methylenchlorid. Reaktionsblandingen omrøres natten over ved stuetemperatur og behandles derpå med 20 ml 5%'s vandig kaliumhydrogensulfatopløsning. Det olieagtige materiale, der udskilles, ekstraheres to gange  
20 med ethylacetat. De samlede ekstrakter vaskes med saltvand, tørres med vandfrit natriumsulfat og inddampes på rotationsfordamper under formindsket tryk. Remanensen opløses i 200 ml acetonitril. Der tilsættes 26,8 g dicyclohexylamin til acetonitrilopløsningen, og blandingen afkøles adskillige  
25 timer i køleskab. Et bundfald opsamles på et filter og vaskes med acetonitril. Filterremanensen, der smelter ved 208-212°C, tritureres gentagne gange med varm acetonitril, indtil dens smeltepunkt forbedres til 217-218°C;  $[\alpha]_D^{25} = -113,88$  (C = 0,98%, EtOH). På dette punkt vejer produktet (som dicyclohexylaminsalt) 18,17 g (udbytte 25%).

Analyse for  $C_{27}H_{40}N_2O_4S$

Beregnet: C 66,36, H 8,25, N 5,73

Fundet: C 65,99, H 8,06, N 5,70

35 14,84 g af det således fremstillede dicyclohexylaminsalt fordeles mellem 200 ml 5%'s vandigt kaliumhydrogensulfat

og ethylacetat. Ethylacetatlaget opsamles, vaskes med saltvand og tørres derpå med vandfrit natriumsulfat. Ved afdampning af ethylacetatet på rotationsfordamper under formindsket tryk fås en fast remanens, der omkrystalliseres adskillige  
 5 gange fra ethylacetat og hexan, smeltepunkt 137-138°C,  
 $[\alpha]_D^{25} = -269,41$  (C=1,1%, EtOH); udbytte 3,0 g (32%).

Analyse for  $C_{15}H_{17}NO_4S$

Beregnet: C 58,61, H 5,57, N 4,51

Fundet: C 58,57, H 5,65, N 4,43

10

#### Eksempel 42

N-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre

Under nitrogenatmosfære forenes 150 ml ammoniumhydroxid og 100 g (0,325 mol) N-(3-acetylthio-2-methyl-1-oxopropyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre, og blandingen omrøres i 30 minutter ved 20 til 25°C. Reaktionsblandingen fortyndes med 500 ml vand og ekstraheres derpå med 200 ml methylenchlorid, hvorpå methylenchloridlaget bortkastes.  
 20 Til det resterende vandige lag sættes 500 ml methylenchlorid, og ved 10 til 20°C indstilles blandingens pH til 2,0 til 2,2 ved tilsætning af ca. 400 ml fortyndet saltsyre. Blandingen omrøres godt, lagene adskilles, og det resterende vandige lag ekstraheres igen med 200 ml methylenchlorid.  
 25 Methylenchloridopløsningen klares derpå ved omrøring med 5 g magnesiumsulfat og filtreres derpå.

Denne methylenchloridopløsning indampes under vakuum ved 30 til 35°C til et rumfang på ca. 200 ml. Der tilsættes 250 ml alkohol (3A), og den dannede opløsning indampes  
 30 igen til et rumfang på 200 ml. Den resulterende koncentrerede alkoholopløsning sættes derpå langsomt i løbet af 1 time ved 20°C til en forud fremstillet opløsning af 750 ml vand og 75 ml alkohol (3A), der indeholder 3 g podekrystaller af det ønskede produkt (alt under nitrogenatmosfære). Temperaturen sænkes derpå til 3 til 5°C, og blandingen omrøres i  
 35 endnu 1 time. Bundfaldet udfældes først klæbrigt og krystal-

liserer derpå efterhånden. Den i overskriften angivne forbindelse opsamles ved filtrering og vaskes en gang med 50 ml vand og to gange med 50 ml hexan og tørres derpå til konstant vægt i vakuum ved 40°C. Udbytte 82 g (95%); smp.

5 139,5-142°C; optisk drejning -172,2° (1% EtOH).

#### Eksempel 43

(S)-1-[(2S)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-5-ethyl-  
-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre

10 Den i overskriften angivne betydning fremstilles ved anvendelse af 5-ethylindol-2-carboxylsyre-ethylester (B. Heath-Brown og P.G. Philpott, J. Chem. Soc., 1965, 7185) i stedet for 5-methoxyindol-2-carboxylsyreethylester ved fremgangsmåden ifølge eksempel 23-26.

15 IR: 1730 (CO<sub>2</sub>H) og 1655 cm<sup>-1</sup> (COS);  $[\alpha]_D^{28} = -166,88$   
(c = 1,08%, EtOH).

#### Eksempel 44

(-)-(S)-1-[(2S)-1-[(1S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-  
20 amino]-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-  
maleinat

En blanding af 2,34 g (S)-1-[(S)-2-amino-1-oxopropyl]-  
-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre, 1,01 g triethylamin,  
2,6 g 2-oxo-4-phenylbutansyreethylester, 10 g pulveriseret  
25 molekylesigte 3Å, 250 ml vandfri ethanol og 3,0 g Raney-nikkel hydrogeneres ved stuetemperatur ved anvendelse af et Parr-hydrogeneringsapparat med et hydrogentryk på 3,16 kg/cm<sup>2</sup>, indtil hydrogenoptagelsen ophører. Reaktionsblandingen filtreres gennem et Celite-lag, og filterremanensen  
30 vaskes gentagne gange med ethanol. Filtrat og vaskevæsker samles og inddampes på rotationsfordamper under formindsket tryk, hvilket giver en harpiksagtig remanens. Remanensen opløses i en blanding af 80 ml vand og 25 ml ether, og blandingen gøres basisk til pH 9,6 ved tilsætning af fortyndet  
35 vandig natriumhydroxidopløsning. Etherlaget skilles fra, og det vandige lag vaskes yderligere to gange med ether. Den

vandige opløsning syrnes til pH 4,2 ved tilsætning af fortyndet saltsyre og mættes derpå med natriumchlorid. Den syrlige vandige opløsning ekstraheres fire gange med ethylacetat. De samlede ekstrakter tørres med natriumsulfat og inddampes til tørhed på rotationsfordamper. Remanensen opløses i en ringe mængde ethylacetat (ca. 5 ml). Der tilsættes 0,9 g maleinsyre til opløsningen, og den dannede blanding omrøres ved stuetemperatur, indtil der fås en klar opløsning (ca. 1,5 time). Der tilsættes langsomt ca. 70 ml vandfri ether under kraftig omrøring, indtil der ikke udskilles yderligere mælkeagtigt bundfald. Blandingen afkøles, og den ovenstående væske dekanteres fra. Remanensen genopløses i en lille mængde ethylacetat. Opløsningen dryppes til en stor mængde (ca. 3,5 liter) vandfri ether, hvorved det meste af produktet opløses. Etheropløsningen filtreres, og filtratet inddampes på rotationsfordamper til ca. 150 ml og afkøles i is i adskillige timer. Den ovenstående væske dekanteres fra, og remanensen opløses i ca. 2 liter vandfri ether under opvarmning på dampbad. Opløsningen inddampes på rotationsfordamper til ca. 100 ml og afkøles i is. Den ovenstående væske dekanteres fra og opsamles separat (se det følgende eksempel). Denne omkrystallisation gentages endnu otte gange, hvilket giver 210 mg af den i overskriften angivne forbindelse som fint hvidt pulver. Forbindelsen har ikke noget bestemt smeltepunkt (smelter ved 69-80°C) og giver én plet på TLC (silicagel, methylenchlorid/methanol 4:1) med  $R_f$  0,41,  $[\alpha]_D^{25} = -84,6^\circ$  ( $c=0,755\%$ , MeOH).

Analyse for  $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

Beregnet: C 62,21, H 5,97, N 5,18,

30 Fundet: C 62,27, H 5,97, N 5,38.

Eksempel 45

(-)-(S)-1-[(2S)-2-[[ (1R)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-maleinat

- 5 De dekanterede etheropløsninger fra det foregående eksempel samles og inddampes på rotationsdamper til ca. 100 ml, der afkøles i is. Den ovenstående væske dekanteres fra, og remanensen renses på samme måde som beskrevet i det foregående eksempel, hvilket giver 360 mg af den i overskriften
- 10 angivne forbindelse som et meget let hvidt pulver. Forbindelsen har ikke et bestemt smeltepunkt og udviser en plet ved TLC (silicagel, methylenchlorid/methanol 4:1) ved  $R_f$  0,48;  $[\alpha]_D^{27} = -101,18^\circ$  ( $c = 0,99\%$ , MeOH).  
Analyse for  $C_{24}H_{29}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ :
- 15 Beregnet: C 62,21, H 5,97, N 5,18,  
Fundet: C 62,87, H 6,09, N 5,48.

Eksempel 46

- (S)-1-[(S)-2-[[ (S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre

- 20 En blanding af 1,722 g (S)-1-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre-tartrat, 12,7 ml 1N vandig natriumhydroxidopløsning og 10 ml ethanol omrøres i 45 timer ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen afkøles
- 25 natten over i fryser og filtreres til fjernelse af natriumsalt af vinsyre. Filtratet inddampes på rotationsfordamper, og den olieagtige remanens opløses i en ringe mængde (ca. 12 ml) vand. Den vandige opløsning syrnes forsigtigt med 2N
- 30 saltsyre. Ved pH 4 udskilles et gummiagtigt materiale. Den ovenstående væske dekanteres fra og syrnes yderligere med 1N saltsyre til pH ca. 2 under kraftig omrøring, hvilket får et bundfald til at udskilles. Blandingen afkøles, og bundfaldet opsamles på et filter og vaskes med koldt vand,
- 35 hvilket giver 0,64 g af den i overskriften angivne forbindelse. Den første gummiagtige portion opløses i en meget

fortyndet natriumhydroxidopløsning. Den basiske opløsning vaskes tre gange med chloroform. Det vandige lag opsamles og syrnes som ovenfor til pH 2, hvilket giver yderligere 0,4 g af produktet med smp. 140-145°C under sønderdeling.

5 Analyse for  $C_{22}H_{24}N_2O_5 \cdot 3/4 H_2O$

Beregnet: C 64,45, H 6,27, N 6,83

Fundet: C 64,52, H 5,98, N 7,38.

#### Eksempel 47

##### 10 1-3-Benzoylthio-2-methylpropansyre

En opløsning af 127 g (0,368 mol) d-dehydroabietylamin, fremstillet fra d-dehydroabietylaminacetat, 39,2 g (54 ml, 0,387 mol) triethylamin, 75 ml vand og 1500 ml ethylacetat ved 50-55°C, afkøles til 45°C og sættes så hurtigt  
15 som muligt ved 30°C til en opløsning af 150 g (0,66 mol) d,1-3-benzoylthio-2-methylpropionsyre i 1500 ml ethylacetat. Temperaturen stiger til 40°C, opløsningen podes, afkøles til 30°C i løbet af 30 minutter, derefter til 20°C i løbet af 30 minutter. Det faste stof filtreres fra, opslæmmes med  
20 500 ml ethylacetat, filtreres igen og vaskes med 75 ml ethylacetat. Den våde kage opløses i 3000 ml vandfri ethanol 3A ved 70-75°C i fem minutter, idet alle uopløselige stoffer filtreres fra, afkøles til 20°C og henstår i en time. Det faste bundfald filtreres fra og tørres i en vakuumovn ved  
25 35°C til konstant vægt, hvorved fås det rene 1-3-benzoylthio-2-methyl-propansyre-d-dehydroabietylaminsalt (93,0 g), smeltepunkt 153-153,5°C,  $[\alpha]_D^{25} = +16,2^\circ$  (c=2, THF), udbytte 54,5%.

De 100 g 1-3-benzoylthio-2-methylpropansyre-d-dehydroabietylaminsalt (0,196 mol) deles mellem 400 ml methylenchlorid og 200 ml (0,2 mol) 1N vandigt natriumhydroxid, og væskerne filtreres til nedbrydning af den dannede emulsion. Methylenchloridlaget fraskilles og vaskes med 100 ml vand. De vandige lag forenes og vaskes med 100 ml methylenchlorid.  
35 Det vandige lag bringes til pH 3 med 1N vandig saltsyre, og den udfældede olie ekstraheres med 150 ml og 50 ml methylen-

chlorid. Den tørre methylenchloridekstrakt fortyndes med 400 ml hexan, og opløsningen indampes under omrøring til 400 ml, idet temperaturen ikke overstiger 35-40°C. Blandingen afkøles under omrøring ved 20-25°C i en time.

- 5 Filtrering, vask med 2 x 25 ml hexan og tørring i en vakuumovn (under 35°C) giver 36,6 g 1-3-benzoylthio-2-methylpropansyre (udbytte 83,2%), smeltepunkt 68,5-69,5°C,  $[\alpha]_D^{25} = -42,4^\circ$  (c = 2 i EtOH).

10 Eksempel 48

(S)-Phthaloylalanylchlorid

- En blanding af 32,88 g (S)-phthaloylalanin, 75 ml thienylchlorid og fire dråber triethylamin omrøres natten over ved stuetemperatur og indampes derefter på rotations-  
 15 fordamper under formindsket tryk. Remanensen opløses i vandfri ether, og etheropløsningen indampes på rotationsfordamper under formindsket tryk, hvilket giver en olieagtig remanens. Endnu to gange gentages opløsningen af remanensen i vandfrit ether efterfulgt af indampning. Den olieagtige  
 20 remanens størkner langsomt ved stuetemperatur. Det krystallinske faste stof anbringes i adskillige timer i højvakuum. Produktet smelter ved 51-53°C  $[\alpha]_D^{27} = -8,34^\circ$  (c = 1,04% CHCl<sub>3</sub>).

25 Eksempel 49

(S)-2,3-Dihydro-1-[(S)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxopropyl]-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt

- 0,15 mol (S)-phthaloylalanylchlorid (hele mængden  
 30 fra det foregående eksempel) opløst i en lille mængde (60 ml) tørt methylenchlorid sættes i løbet af 10 minutter til en til 0°C afkølet, hurtigt omrørt opløsning af 24,5 g (0,15 mol) 2,3-dihydroindol-2-carboxylsyre, 30,7 g (0,3 mol) triethylamin og 700 ml methylenchlorid under nitrogen-  
 35 atmosfære. Den dannede blanding omrøres i yderligere 15 minutter ved 0°C og derpå i 2 timer ved stuetemperatur.

Reaktionsblandingen vaskes tre gange med 600 ml, 500 ml og 400 ml 5%'s vandig kaliumhydrogensulfatopløsning og derpå to gange med saltvand og tørres med natriumsulfat. Ved af-dampning af methylenchloridet på rotationsfordamper under  
5 formindsket tryk fås et amorft fast stof, der tørres under højvakuum i adskillige timer, hvilket giver 59 g råprodukt som en diastereomerblanding i forholdet 6:4.

Produktet opløses i 300 ml acetonitril og afkøles derpå til 10°C. Der tilsættes langsomt 27 g dicyclohexylamin  
10 til acetonitrilopløsningen under kraftig omrøring. Den dannede blanding får lov til at stå i 1,5 timer ved stuetemperatur og afkøles derpå i køleskab i 0,5 time. Det udskilte bundfald opsamles på et filter og vaskes 6 eller 7 gange med ialt 200 ml acetonitril, hvilket giver 28,0 g delvis  
15 adskilt produkt med smp. 199-201,5°C,  $[\alpha]_D^{28} = -143,3^\circ$  (c = 1,12%, EtOH).

Produktet opløses i ca. 150 ml varm ethanol. Opløsningen får lov til at afkøle til stuetemperatur og bratkøles derpå i køleskab i 1 til 2 timer. Bundfaldet opsamles på et  
20 filter og vaskes med kold ethanol adskillige gange og derpå med acetonitril adskillige gange. Det således opnåede produkt smelter ved 201-203°C og vejer 21,25 g,  $[\alpha]_D^{28} = -150,1^\circ$  (c = 1,01%, EtOH). En analytisk prøve smelter ved 204,5-206,5°C,  $[\alpha]_D^{25} = -156,45^\circ$  (c = 0,6%, EtOH).

25 Analyse for  $C_{20}H_{16}N_2O_5 \cdot C_{12}H_{23}N$ :  
Beregnet: C 70,43, H 7,20, N 7,70,  
Fundet: C 70,26, H 7,05, N 7,70.

#### Eksempel 50

30 (R)-2,3-dihydro-1-[(S)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxopropyl]-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt

Kombinerede acetonitrilfiltrater og vaskevæsker fra det foregående eksempel (eksempel 49) filtreres for at fjerne en ringe mængde af et bundfald og inddampes til tørhed  
35 på rotationsfordamper, hvilket giver 27 g amorft fast stof,

$[\alpha]_D^{25} = -8,01^\circ$  (c = 1,15%, EtOH).

Analyse for  $C_{20}H_{16}N_2O_5 \cdot C_{12}H_{23}N$ :

Beregnet: C 70,43, H 7,20, N 7,70,

Fundet: C 70,30, H 7,29, N 7,62.

5

#### Eksempel 51

(S)-2,3-dihydro-1-[(S)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxopropyl]-1H-indol-2-carboxylsyre-hemiethylacetat.

25,9 g dicyclohexylaminsalt af den i overskriften  
10 angivne forbindelse rystes med 400 ml 5%'s vandig kaliumhydrogensulfatopløsning, og den frie syre ekstraheres tre gange med ialt 550 ml ethylacetat.

De kombinerede ekstrakter vaskes to gange med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres med vandfrit natriumsulfat. Ved afdampning af ethylacetat på rotationsfordamper under formindsket tryk og derpå i vakuum fås 20 g  
15 amorft fast stof,  $[\alpha]_D^{25} = -250,01^\circ$  (c = 1,165%, EtOH), ms (C.I.): m/e 265.

Analyse for  $C_{20}H_{16}N_2O_5 \cdot \frac{1}{2} EtOAc$ :

20 Beregnet: C 64,70, H 4,94, N 6,86,

Fundet: C 64,58, H 4,84, N 7,01.

#### Eksempel 52

(S)-1-[(S)-2-amino-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre

20,4 g (S)-2,3-dihydro-1-[(S)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxopropyl]-1H-indol-2-carboxylsyre-dicyclohexylaminsalt behandles med 300 ml 5%'s vandig kaliumhydrogensulfatopløsning, og den dannede frie syre  
30 ekstraheres tre gange med methylenchlorid (samlede ekstrakter 450 ml). De samlede ekstrakter vaskes to gange med saltvand og tørres derpå med vandfrit natriumsulfat. Ved afdampning af methylenchloridet ved rotationsfordamper under formindsket tryk og derpå i højvakuum fås et amorft fast stof, der op-  
35 løses i 200 ml methanol. Der tilsættes 1,43 g 95%'s hydrazin til methanolopløsningen. Den dannede blanding omrøres i 24

- timer ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære og bratkøles herpå i 3 timer i en is/salt-blanding. Der opsamles et bundfald af 4,06 g phthalhydrazid på et filter, og det vaskes med methanol. Det kombinerede filtrat og vaskevæskerne ind-
- 5 dampes på rotationsfordamper under formindsket tryk og derpå i vakuum, hvilket giver en fast remanens. Remanensen tritureres med ca. 250 ml methylenchlorid og filtreres. Filterremanensen vaskes adskillige gange med methylenchlorid og tørres i vakuum. Råproduktet opløses i ca. 50 ml vand ved
- 10 stuetemperatur og filtreres. Filterremanensen vaskes med vand. Det kombinerede filtrat og vaskevæskerne indampes omhyggeligt på rotationsfordamper under formindsket tryk, hvilket giver en fast remanens, der tørres over phosphorpentoxid i vakuum, hvilket giver 6,31 g af den i overskriften
- 15 angivne forbindelse,  $[\alpha]_D^{25} = -140,85^\circ$  ( $c = 1,44\%$ , vand). Analyseprøven, der fås ved omkrystallisationer fra methanol, smelter ved  $171-172^\circ\text{C}$  (når smeltepunktet bestemmes ved hurtig opvarmning, smelter forbindelsen ved  $206,5-209^\circ\text{C}$ ),  $[\alpha]_D^{25} = -161,17^\circ$  ( $c = 1,065\%$ , EtOH).
- 20 . Analyse for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ :  
Beregnet: C 61,52, H 6,02, N 11,96,  
Fundet: C 61,44, H 6,20, N 12,26.

#### Eksempel 53

- 25 Forsøg in vitro med inhibering af det angiotensinomdannende enzym (ACE) ved anvendelse af kaninlungeekstrakt ved fremgangsmåden ifølge Cushman og Cheung, Biochem., Pharmacol., 20, 1637-1638 (1971), giver følgende resultater, der er angivet som  $\text{IC}_{50}$ , dvs. den molære koncentration, som
- 30 er nødvendig til 50% inhibering. Styrken af salte er angivet omregnet til den frie forbindelse.

|    | Forb. ifølge<br>eks. nr. | IC <sub>50</sub>       |
|----|--------------------------|------------------------|
| 5  | 3A                       | $7,8 \times 10^{-8}$ M |
|    | 3B                       | $4,1 \times 10^{-8}$ M |
|    | 4                        | $7,4 \times 10^{-8}$ M |
|    | 5                        | $3,0 \times 10^{-7}$ M |
|    | 8                        | $5,9 \times 10^{-8}$ M |
| 10 | 9                        | $1,0 \times 10^{-7}$ M |
|    | 11                       | $3,2 \times 10^{-8}$ M |
|    | 12                       | $5,4 \times 10^{-7}$ M |
|    | 14                       | $3,5 \times 10^{-6}$ M |
|    | 15                       | $3,8 \times 10^{-8}$ M |
| 15 | 16                       | $3,8 \times 10^{-7}$ M |
|    | 18                       | $1,2 \times 10^{-6}$ M |
|    | 20                       | $1,1 \times 10^{-8}$ M |
|    | 21                       | $1,5 \times 10^{-5}$ M |
|    | 25                       | $9,7 \times 10^{-8}$ M |
| 20 | 26                       | $9,4 \times 10^{-8}$ M |
|    | 40                       | $3,7 \times 10^{-9}$ M |
|    | 43                       | $3,0 \times 10^{-8}$ M |
|    | 44                       | $1,2 \times 10^{-7}$ M |
|    | 45                       | $9,0 \times 10^{-7}$ M |
| 25 | 46                       | $6,8 \times 10^{-9}$ M |
|    | 52 (mellemprodukt)       | $3,1 \times 10^{-6}$ M |

Eksempel 54

30 Når forbindelsen ifølge eksempel 44 undersøges i den normotensive, bevidste rotte ved fremgangsmåden ifølge Rubin m.fl., J. Pharmacol. Exp. Ther., 204, 271.280 (1978), inhiberede den angiotensin I's vasopressorvirkning 46 procent 2 timer efter oral indgivelse i en dosis på 1 mg/kg legems-

35 vægt.

Eksempel 55

Når forbindelsen ifølge eksempel 44 indgives oralt til den spontant hypertensive rotte, udviser den følgende reduktioner i blodtrykket:

5

| Dosis<br>mg/kg | Reduktion af systo-    | Antal<br>forsøgsdyr |
|----------------|------------------------|---------------------|
|                | lisk blodtryk<br>mm Hg |                     |
| 2,5            | -13                    | 4                   |
| 5,0            | -23                    | 4                   |
| 10,0           | -33                    | 4                   |

15

Eksempel 56

Forbindelsen ifølge eksempel 40 er blevet afprøvet ved den i eksempel 53 angivne metode (Cushman og Cheung) ved et sammenligningsforsøg med den fra US patentskrift nr. 4.105.776 kendte forbindelse "Captopril" (1-L-prolin-3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl). Foruden det i eksempel 53 omtalte forsøg in vitro er der gennemført forsøg in vivo til bestemmelse af aktiviteten imod angiotensin I hos rotter ved bevidsthed og af den antihypertensive aktivitet målt på spontant hypertensive rotter (SHR). Der er herved opnået

25 nedenstående resultater.

| Forbindelse | ACE-Inhibering         |                       | Antihyperten-<br>siv aktivitet <sup>c)</sup> |
|-------------|------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|
|             | In vitro <sup>a)</sup> | In vivo <sup>b)</sup> |                                              |
| 30 Eks. 40  | $3,7 \times 10^{-9}$ M | 0,36 mg/kg            | 0,88 mg/kg                                   |
| Capropril   | $1,1 \times 10^{-8}$ M | 0,57 mg/kg            | 17,78 mg/kg                                  |

a) Resultater angivet som i eksempel 53.

b) Dosis (peroralt), som er nødvendig til inhibering af 50% af den af angiotensin I fremkaldte vasopressorreaktion.

35

c) Dosis (peroralt), som er nødvendig til sænkning af blod-

trykket hos SHR med 25 mm Hg 4 timer efter indgivelsen.

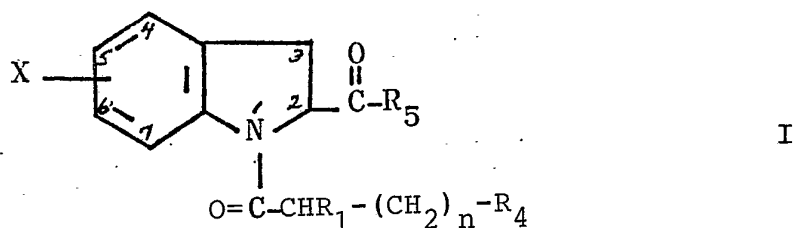
Af disse resultater vil det ses, at den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse i alle tilfælde har bedre virkning end den kendte, selv om  
5 styrkeforøgelsen varierer afhængigt af forsøgsmetoden.

P A T E N T K R A V.

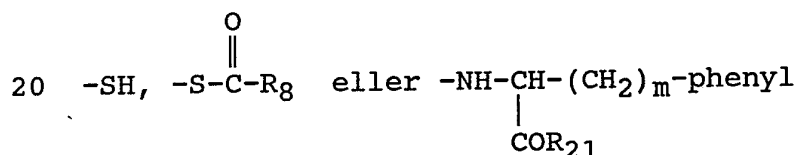
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-acyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre og derivater deraf med formlen

5

10



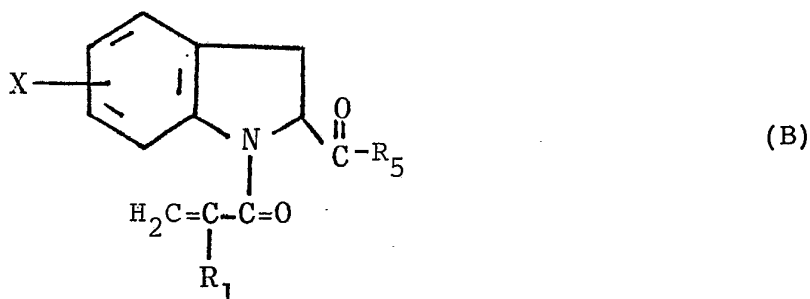
hvor n er 0 eller 1, R<sub>1</sub> er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, R<sub>5</sub> er hydroxy eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, X er hydrogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy eller halogen, R<sub>4</sub> er



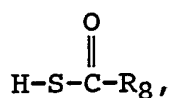
hvor R<sub>8</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller phenyl, m er 1, 2 eller 3, og R<sub>21</sub> er hydroxy eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, eller pharmaceutisk acceptable salte deraf, kendt ved, at

25 a) en forbindelse med formlen B

30

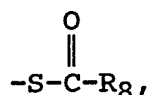


35 hvor X, R<sub>1</sub> og R<sub>5</sub> har de ovenfor anførte betydninger, omsættes med en thiosyre med formlen



til dannelse af en forbindelse med formel I, hvor  $R_4$  betyder

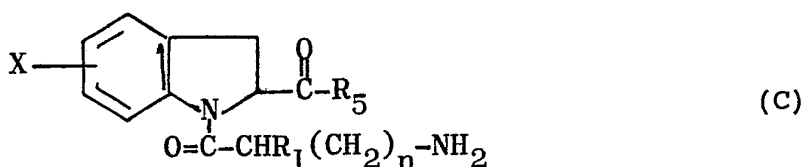
5



der eventuelt underkastes hydrolyse eller ammonolyse til dannelse af sådanne forbindelser med formlen hvor  $R^4$  er

10 -SH, eller

b) en forbindelse med formelen C



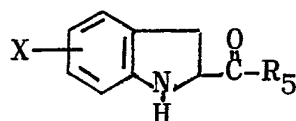
hvor  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_5$  og  $X$  har de ovenfor angivne betydninger,  
20 kondenseres med en forbindelse med formlen

20 kondenseres med en forbindelse med formlen

Br-CH(COR<sub>21</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-phenyl eller R<sub>21</sub>OC-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-phenyl, til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori R<sub>4</sub> betyder -NH-CH(COR<sub>21</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-phenyl, eller

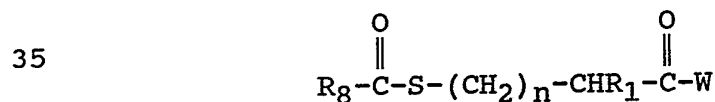
c) en 2,3-dihydro-indol-2-carboxylsyre med formeln

25



30

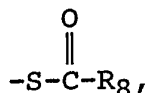
hvor  $R_5$  og X har de ovenfor angivne betydninger, kondenseres med et alkyl- eller phenylthioalkanoylhalogenid med formlen



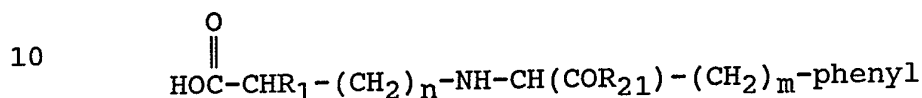
hvor  $R_8$ ,  $R_1$  og  $n$  har de ovenfor angivne betydninger, og  $W$  betyder chlor, brom eller iod,

til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori  $R_4$  be-

tyder



- 5 som derefter om ønsket underkastes hydrolyse eller ammonolyse til dannelse af de forbindelser med formlen I, hvori  $\text{R}_4$  betyder  $-\text{SH}$ , eller med en N-substitueret syre eller syrehalogenid med formlen



- til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori  $\text{R}_4$  betyder  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{COR}_{21})-(\text{CH}_2)_m-\text{phenyl}$ , hvorefter et ved en af de foregående reaktioner fremstillet produkt om ønsket omsættes med en passende syre eller base til dannelse af et farmaceutisk acceptabelt salt af et sådant produkt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at  
20  $\text{R}_1$  betyder methyl, og  
 $\text{R}_4$  betyder  $-\text{SH}$  eller  $-\text{SCOR}_8$ , hvori  
 $\text{R}_8$  betyder methyl eller phenyl.

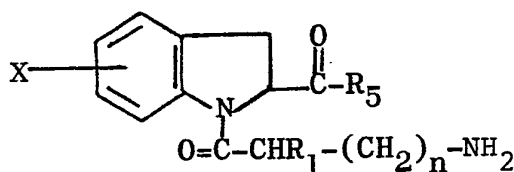
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at  $\text{R}_1$  betyder methyl,  $\text{R}_4$  er  
25 
$$\begin{array}{c} -\text{NH}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-\text{phenyl}, \\ | \\ \text{COR}_{21} \end{array}$$

hvor  $m$  betyder 2, og  $\text{R}_{21}$  er hydroxy eller ethoxy.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
30 k e n d e t e g n e t ved, at de fremstillede forbindelser er 1-(3-benzoylthio-2-methyl-1-oxopropyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre, 1-(3-benzoylthio-1-oxopropyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre, 2,3-dihydro-1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-1H-indol-2-carboxylsyre, 2,3-dihydro-1-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1H-indol-2-carboxylsyre, 1-(S)-2,3-dihydro-1-[(S)-3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl]-1H-indol-2-carboxylsyre, 1-[2-[[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-amino]-1-oxopropyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxyl-
- 35

syre, 1-[2-[(1-carboxy-3-phenylpropyl)amino]-1-oxopropyl]-  
 -2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre, (-)-(S)-1-[(2S)-2-  
 [[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-  
 -2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre eller (-)-(S)-1-[(2S)-  
 5 -2-[[ (1R)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxo-  
 propyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carboxylsyre eller pharmaceu-  
 tisk acceptable salte deraf.

5. Mellemprodukt til fremstilling af forbindelser med  
 formlen I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det  
 10 det har formlen



15

hvor n er 0 eller 1, R<sub>1</sub> er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, X er  
 hydrogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy eller halogen,  
 20 og R<sub>5</sub> er hydroxy eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, eller salte deraf.

6. Mellemprodukt ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t  
 ved, at X er hydrogen, R<sub>5</sub> er hydroxy, R<sub>1</sub> er methyl, og n er  
 0.