

(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

201 783

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D209/42
C 07 D217/26

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 233 794 1	(22)	01.10.81	(44)	10.08.83
(31)	80.21095; 81.06916	(32)	02.10.80; 07.04.81	(33)	FR

(71) siehe (73)
(72) VINCENT, MICHAEL; REMOND, GEORGES; LAUBIE, MICHEL; FR;
(73) SCIENCE UNION ET CIE., SURESNES, FR
(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN 59847/11/39 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SUBSTITUIERTEN ZWEIBASISCHEN IMINOSAEUREN

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel, in der der Ring A gesättigt und $n = 0$ oder 1 ist bzw. der Ring A ein Benzolring und $n = 1$ ist, R_1 eine niedere Alkylgruppe darstellt, die eine Aminogruppe tragen kann, R_2 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellt, R_3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, Mono- oder Dicycloalkyl-alkyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt, die höchstens insgesamt 9 Kohlenstoffatome haben kann oder eine substituierte Alkylgruppe ist, sowie ihrer Salze. Diese Verbindungen werden als Arzneimittel verwendet. Formel

233794 1

-1-

Berlin, den 25.2.1982
AP G 07 D/ 233 794/1
59 847 11

Verfahren zur Herstellung von substituierten zweibasischen Iminosäuren

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung neuartiger substituiertes zweibasischer Iminosäuren, genauer der substituierten Azabicycloalkandicarboxylsäuren mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere blutdrucksenkenden Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen bisher zur Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz angewandt wurden.

Es sind auch keine Angaben über Verfahren zur Herstellung von substituierten zweibasischen Iminosäuren bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere blutdrucksenkenden Eigenschaften.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Her-

233794 1

-2-

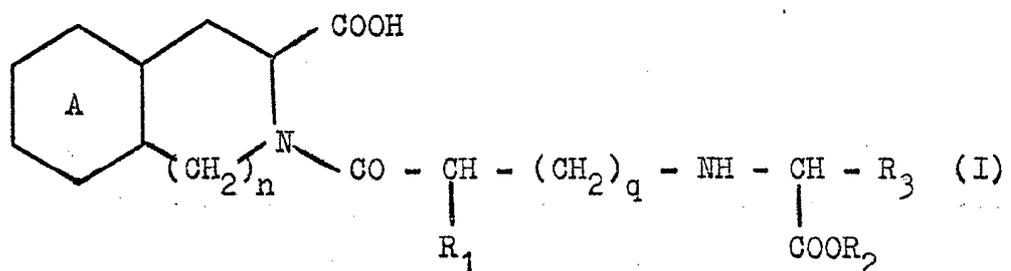
25.2.1982

AP C 07 D/233 794/1

(59 847/11)

stellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel



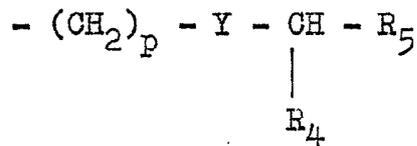
hergestellt, in der :

der Ring A gesättigt und $n = 0$ oder 1 , oder in der der Ring A ein Benzolring und $n = 1$ ist,

R_1 eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die eine Aminogruppe tragen kann, darstellt,

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

R_3 eine lineare oder verzweigte Alkyl-, Mono- oder Di-cycloalkyl-alkyl- oder Phenyl-alkyl-Gruppe mit insgesamt höchstens 9 Kohlenstoffatomen oder eine substituierte Alkylgruppe mit folgender Formel darstellt:



mit $\text{R}_4 = \text{H}$, niederes Alkyl (C_1 bis C_4) oder Cycloalkyl (von C_3 bis C_6)

$\text{R}_5 = \text{H}$, niederes Alkyl (C_1 bis C_4), Cycloalkyl (C_3 bis C_6) oder Alkoxy-carbonyl,

$\text{Y} = \text{S}$ oder $=\text{N} - \text{Q}$, wobei $\text{Q} = \text{H}$, Acetyl oder Benzyloxy-carbonyl und

$p = 1$ oder 2 und

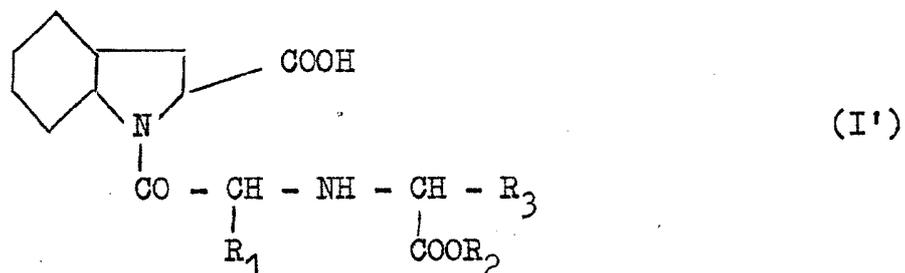
$q = 0$ oder 1 .

Die Verbindungen der Erfindung enthalten mindestens eine Carboxy-Gruppe und zwei in dem Fall, wo $\text{R}_2 = \text{H}$ ist und wenigstens eine salzbildende Amino-Gruppe und zwei, wenn $\text{Y}=\text{NH}$ oder $\text{R}_1=\text{NH}_2$ alk ist. Die Erfindung bezieht sich also auch auf die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die mit einer anorganischen oder organischen therapeutisch verträglichen Base gewonnen werden.

Die Erfindung bezieht sich auch auf die Additionsalze der Verbindungen der Formel (I), die mit einer therapeutisch verträglichen Mineralsäure oder organischen Säure gewonnen werden.

Die Verbindungen der Formel (I) enthalten wenigstens 3 asymmetrische Kohlenstoffatome. Je nach Stellung der Substituenten und dem Hydrierungsgrad sind 3 bis 6 Asymmetriezentren vorhanden. Die racemischen Verbindungen können auf bekannte Weise in ihre Diastereoisomer- oder Epimer-Gemische oder in ihre Enantiomere getrennt werden. Diese verschiedenen Isomere sind ebenso wie die racemischen Verbindungen Bestandteil der Erfindung.

Die Erfindung umfaßt insbesondere die Derivate des Perhydroindols (Formel I; A ist gesättigt und $n = 0$), die der allgemeinen Formel:



entsprechen, in der die Symbole R_1 , R_2 und R_3 die gleiche Bedeutung haben wie in der Formel (I), in ihrer racemischen Form oder in Form von optischen Isomeren sowie ihre Salze, die mit therapeutisch verträglichen Säuren oder Basen gewonnen werden.

Außerdem werden die Verbindungen bevorzugt, die der Formel (I') entsprechen, in der R_3 eine lineare oder verzweigte Alkyl-Gruppe von C_3 bis C_8 , eine Cycloalkyl-alkyl-Gruppe von C_4 bis C_8 oder eine substituierte Alkyl-

gruppe $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CHR}_4\text{R}_5$ mit $\text{R}_4 = \text{H}$ oder Alkyl und $\text{R}_5 =$ Alcoxycarbonyl ist, wobei die Alkyl- und Alkoxy-Gruppen von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen haben. Darüberhinaus kann R_1 zweckmäßigerweise ein Methyl-Radikal sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie ihre Salze besitzen pharmakologisch interessante Eigenschaften. Sie üben vor allem eine hemmende Wirkung auf bestimmte Enzyme wie die Carboxypolypeptidasen, die Enkephalinasen oder die Kininase II aus. Sie hemmen vor allem die Umwandlung des Dekapeptids Angiotensin I in das Oktapeptid Angiotensin II, das in einigen Fällen für die arterielle Hypertonie verantwortlich ist, indem sie auf das Umwandlungsenzym einwirken.

Die Anwendung dieser Verbindungen in der Heilbehandlung gestattet folglich, die Aktivität dieser für die krankhafte Blutdruckerhöhung oder die Herzinsuffizienz verantwortlichen Enzyme zu reduzieren oder sogar zu unterbinden. Die Wirkung auf die Kininase II ruft die Zunahme des zirkulierenden Bradykinins und auch auf diesem Weg die Verringerung des arteriellen Blutdrucks hervor.

Die Erfindung erstreckt sich auch auf die pharmazeutischen Mischungen, die als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines ihrer Additionssalze mit einer anorganischen oder organischen Base oder Säure in Verbindung mit einem trägen, nicht toxischen pharmazeutisch geeigneten Arzneiaufnahmestoff enthalten.

Im Hinblick auf ihre Anwendung in der Therapie, werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre Salze in pharmazeutischen Formen angeboten, die sich für die intravenöse oder perorale Verabreichung eignen. Die erfindungsgemäßen Mischungen enthalten neben dem Wirkstoff ein oder mehrere träge Bindemittel, nicht toxische Exzipienten, die sich für die pharmazeutische Verwendung eignen, und/oder ein Bindemittel, einen aromatischen Stoff, ein Zerfallsmittel, ein süßendes Mittel, ein Schmiermittel oder auch ein für die intravenöse Verabreichung geeignetes flüssiges Vehikel.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können außerdem einen anderen Wirkstoff mit synergetischer oder ergänzender Wirkung enthalten.

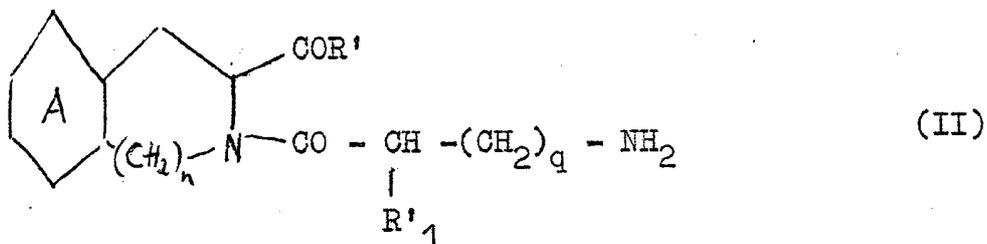
Unter diesen letzteren Wirkstoffen sind ein Diuretikum und vor allem ein Saliuretikum wie ein Thiazid, ein Dihydrothiazid, ein Chlorsulfamid, eine Dihydrobenzofuran-2-carboxylsäure oder ein Derivat der Phenoxyessigsäure zu nennen. Beispiele derartiger Verbindungen sind das N-(3'-Chloro-4'-sulfanyl-benzamido)-2-methylindolin, die Ethacrynsäure, das Furosemid.

Man könnte auch α -adrenolytische Substanzen wie Frazosin oder jeden anderen Antihypertensoren hinzufügen.

Die zweckmäßige Dosierung kann je nach Alter, Gewicht des Patienten, der Schwere der therapeutischen Indikation sowie Verabreichungsart stark variieren. Die bevorzugte

Verabreichungsart ist die personale, doch auch die intravenöse Verabreichung eignet sich durchaus für die Behandlung der Hypertension. Allgemein staffelt sich die Einzeldosierung vorzugsweise zwischen 5 und 100 mg.

Die Erfindung umfaßt ein Verfahren zur Gewinnung der Verbindung der allgemeinen Formel I, nach dem ein Alkylester der Azabicycloalkan-dicarboxylsäure der allgemeinen Formel II:



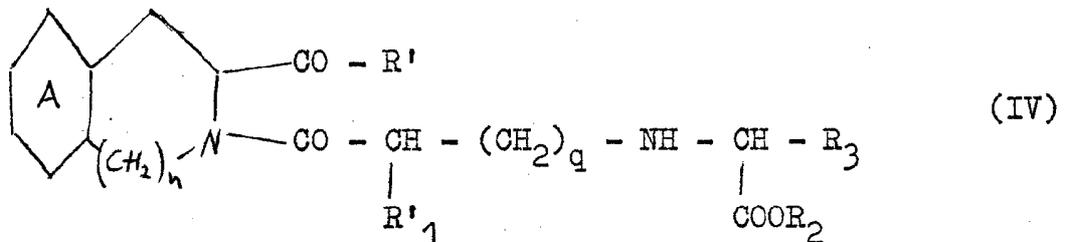
in der die Bedeutung der Symbole A, n, q die vorher genannte bleibt,

in der R'_1 ein niederes Alkylradikal oder ein Amino-alkylradikal darstellt, dessen Amino-Funktion durch die üblichen Radikale wie Benzyloxy-carbonyl oder Terbutoxycarbonyl geschützt wird, und in der R' ein niederes Hydroxy- oder Alkoxy-Radikal darstellt, einer reduktiven Alkylierungsreaktion durch eine Verbindung der allgemeinen Formel III unterzogen wird:



in der die Definition der Substituenten R_2 und R_3 die gleiche wie oben bleibt,

um ein Amin der allgemeinen Formel IV zu erhalten:



in der R' und R'_1 die oben für die Formel II angegebene Bedeutung haben und die Symbole R_2 , R_3 , A, n und q die vorher angegebenen Bedeutungen behalten,

Verfahren, demzufolge nach reduktiver Alkylierung die gewonnene Zwischenverbindung gegebenenfalls den üblichen Schutzaufhebungsverfahren wie vollständige oder teilweise Verseifung und/oder Hydrogenolyse unterzogen wird und somit in eine Verbindung der Formel (I) umgewandelt wird.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II werden beschrieben oder können nach der europäischen Patentanmeldung, die unter der Nr. 0031741 veröffentlicht wurde, synthetisiert werden. Die oben erwähnte reduktive Alkylierung greift auf das von R.F. BORCH, M.D. BERNSTEIN und H. DUPON DURST, JACS 93, 2897 (1971) beschriebene Verfahren zurück. Die Reaktion wird vorzugsweise in alkoholischen Medium und in Gegenwart eines neutralen Wasserentzugsverfahrens und eines anorganischen oder organischen Cyano-borhydrids vollzogen. Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

233794 1

-9-

25.2.1982

AP C 07 D/233 794/1

(59 847/11)

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

[N (Carboxy-1-ethyl) (S) alanyl]-2 (S) carboxy-3-tetrahydro-1,2,3,4-isochinolin.

Stadium A

Tetrahydroisochinolin (linksdrehend)-3-carboxylsäure.

In einen Dreihalskolben, über dem sich ein Kühler befindet, werden 15 g (S) β -Phenylalanin, dann 34 ml einer 40%igen Formollösung und 105 ml konzentrierter Salzsäure gegeben.

Es wird 30 min im kochenden Wasserbad erhitzt. Man erhält auf diese Weise eine klare Lösung, man läßt das Reaktionsmedium wieder Umgebungstemperatur erreichen und setzt nun 15 ml Formol und 30 ml konzentrierter Salzsäure zu. Danach wird 3 Stunden unter Rückfluß des Lösungsmittels erhitzt. Man läßt das Ganze abkühlen und trennt den Niederschlag durch Filtration ab. Nach dem Zentrifugieren nimmt man ihn wieder in 200 ml kochendem Wasser und 400 ml heißem Ethanol auf. Die Lösungen werden vereinigt und durch Zugabe von 10%igem Ammoniak neutralisiert.

Die kristalline Tetrahydroisochinolin-3-carboxylsäure. Man läßt das kristalline Gemisch eine Nacht im Kühlschrank ruhen und trennt dann den Niederschlag ab, der zentrifugiert und mit Ethanol gewaschen wird. Man gewinnt somit 17,3 g Rohprodukt. Das Produkt wird im Phosphorvakuum getrocknet.

233794 1

-10-

Analyse $C_{10}H_{11}NO_2 = 177$

	C %	H %	N %
Errechnet	67,78	6,26	7,90
Gefunden	66,87	6,20	7,96

Infrarot-Spektrum NH_2^+ Bande bei 2800 - 2400 cm^{-1} COO^- Carbonylbande bei 1630 cm^{-1} Drehvermögen $\alpha_D = -108^\circ$ (c = 2,2 NaOH normal)Stadium B

Tetrahydro-1,2,2,4-isochinolin (S)-3-methyl-carboxylat-chlorhydrat

In einen Dreihalskolben werden nacheinander 5 g Tetrahydroisochinolin-3-carboxylsäure und 30 ml Methanol gegeben. Dieser Suspension werden durch Zugießen 6 g Thionylchlorid zugesetzt, wobei die Temperatur nicht 0, + 5° überschreiten darf. Das Zugeben dauert ungefähr 10 Minuten. Nach beendeter Zugabe wird zwei Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann wird 1 und eine halbe Stunde unter Rückfluß des Lösungsmittels gekocht. Nachdem sich das Gemisch vollständig aufgelöst hat, wird das Erhitzen eingestellt und zur Trockne eingedampft. Der

233794 1

- 11 -

Rückstand wird dreimal in Methanol aufgenommen und danach getrocknet. Man erhält schließlich 8 g farblose Kristalle, die durch Reiben mit Ether gereinigt werden. Die Kristalle werden durch Filtration getrennt, zentrifugiert, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält somit 6,4 g Tetrahydroisochinolin-3-methyl-carboxylat-chlorhydrat.

Analyse C₁₀ H₁₃ NO₂ ClH = 227,69

	C	H	N	Cl %
Errechnet	58,03	6,20	6,15	15,57
Gefunden	57,79	6,46	6,38	15,67

Infrarot-Spektrum

Carbonylbande bei 1735 cm⁻¹

NH₂-Bande bei 2800 - 2400 cm⁻¹

Stadium C

Terbutoxycarbonyl (S) alanyl - 2 (S) methoxycarbonyl-3-tetrahydro-1,2,3,4-isochinolin.

6,01 g (0,0264 Mol) des im vorhergehenden Stadium hergestellten Chlorhydrats werden in 50 ml Wasser aufgelöst, und die Lösung wird bei pH 11 durch NH₄OH alkaliisiert, dann wird mit zweimal 50 ml Schwefelether extrahiert. Beide vereinigten Etherlösungen werden über Kalzium-

sulfat getrocknet, gefiltert und zur Trockne eingedampft. Der restliche Amino-ester (5,04 g) wird in 30 ml Dimethylformamid aufgelöst, und diese Lösung wird einer gerührten Lösung von 5 g (0,0264 Mol) Terbutylcarbonyl (S) alanin in 30 ml Dimethylformamid zugesetzt, die auf 0, +5° C abgekühlt wurde. Der gewonnenen Lösung werden nacheinander 3,6 g (0,02 Mol) in 40 ml Dimethylformamid gelöstes Hydroxy-1-benztriaso und dann 5,45 g (0,0264 Mol) in 30 ml Chloroform gelöstes Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt.

Die Reaktionsmasse wird 18 h lang unter Wiederanstieg auf Umgebungstemperatur gerührt. Der entstandene Dicyclohexyl-harnstoff wird abfiltriert, und das unter einem Druck von 0,1 mm Hg zur Trockne eingedampfte Filtrat hinterläßt einen Rückstand, der in 50 ml Ethylacetat wieder aufgelöst und erneut filtriert wird, um ein zweites Mal Dicyclohexyl-harnstoff abzutrennen. Das Filtrat wird nacheinander mit 80 ml wäßriger, gesättigter NaCl-Lösung, mit zweimal 40 ml wäßriger 10 %iger Zitronensäurelösung, erneut mit 80 ml wäßriger, gesättigter NaCl-Lösung, mit zweimal 40 ml wäßriger gesättigter CO_3HNa -Lösung, schließlich mit NaCl in bis zur Neutralität gesättigter wäßriger Lösung gewaschen.

Die organische Phase wird über SO_4Ca getrocknet, gefiltert und unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Verdampfungsrückstand ist das erwartete Produkt:

Gewicht : 9,1 g (95 %)
Schmelzpunkt : 98 - 100° (Kofler)

233794 1

-13-

Analyse C₁₉H₂₆N₂O₅

	C	H	N %
Errechnet	62,97	7,23	7,73
Gefunden	63,15	7,05	7,97

Stadium D

Terbutoxycarbonyl (S) alanyl-2- (S) carboxy-3-tetrahydro-
-1,2,3,4-isochinolin.

1,45 g (0,004 Mol) der im vorhergehenden Stadium her-
gestellten Verbindung werden in 20 ml Methanol aufgelöst,
und der gewonnenen Lösung werden 4,4 ml (0,004 Mol) wäßrige
normale Sodalösung zugesetzt.

Man beläßt die Lösung 20 Stunden bei Umgebungstempe-
ratur. Das Methanol wird unter dem Vakuum der Wasserstrahl-
pumpe abgedampft, und der Rückstand wird in 20 ml Wasser auf-
genommen. Nach Extraktion der unverseifbaren Komponenten
durch Ethylazetat wird die wäßrige Phase durch 4,4 ml
n-HCl-Lösung gesäuert. Der gebildete Niederschlag wird
durch zweimal 20 ml Ethylacetat extrahiert, das über SO₄Ca
getrocknet wird, abfiltriert und eingedampft. Der gewonnene
Rückstand ist das gewünschte Produkt:

Gewicht: 1,3 g (93 %)

Analyse C₁₈H₂₄N₂O₅

233794 1

-14-

	C	H	N %
Errechnet	62,05	6,94	8,04
Gefunden	61,54	6,93	7,78

Stadium E

(S) Alanyl-2 (S) carboxy-3-tetrahydro-1,2,3,4-isochinolin

1,1 g (0,00316 Mol) des im vorhergehenden Stadium hergestellten Derivats werden bei + 5° C mit 4,5 ml Trifluoressigsäure vor Feuchtigkeit geschützt gerührt.

Die gewonnene Lösung wird bei 0,1 mm Hg zur Trockne eingeengt. Der hygroskopische kristalline Verdampfungsrückstand ist das gewünschte Produkt in Form von Trifluoracetat, das durch 0,5 Mol Trifluoressigsäure solvatisiert wird.

Ausbeute: 1,3 g (98 %)

Analyse C₃₂ H₃₅ F₉ N₄ O₁₂

	C %	H %	N %
Errechnet	45,83	4,21	6,68
Gefunden	45,99	4,62	6,55

0,7 g (0,0019 Mol) des vorhergehenden Trifluoracetats werden in 0,45 g (94 %) entsprechende freie Aminosäure umgewandelt, indem es über 50 g sulfoniertes Harz (Dewex 50 W x 8 H+) geleitet und dann mit 500 ml 1 normaler Ammoniaklösung eluiert wird.

Schmelzpunkt: 170° C unter Zersetzung

Stadium F

[N (Carboxyl-1-ethyl) (S) alanyl] -2 (S) carboxy-3-tetrahydro-1,2,3,4-isochinolin.

0,849 g (0,034 Mol) (S) Alanyl-2-carboxy-3-tetrahydro-1,2,3,4-isochinolin werden in Gegenwart von 1,9 g (0,0216 Mol) Brenztraubensäure bei 25° C in 22 ml 1 normaler Sodalösung und 50 ml Pufferlösung pH 7 gelöst, die aus einer Lösung entnommen werden, die ausgehend von 50 ml 0,1 molarer Mononatriumphosphatlösung und 29,1 ml zehntelnormaler Sodalösung hergestellt wird. 0,45 g (0,0072 Mol) Natrium-cyanoborhydrid werden in einer einmaligen Gabe zugesetzt. Das Reaktionsgemisch läßt man 22 h bei Umgebungstemperatur stehen.

Das überschüssige Natrium-cyanoborhydrid wird durch Zusetzen von 6 ml konzentrierter Salzsäure zersetzt. Die gewonnene Lösung wird über ein Ionenaustauscherharz (Dowex 50 H⁺) geleitet. Nach Eluieren des Harzes mit destilliertem Wasser bis zur Abwesenheit von Chlorionen wird das am Harz fixierte Produkt durch Eluieren mit 1 l wäßriger 1 normaler Ammoniaklösung ausgewaschen. Die ammoniakhaltige Lösung wird unter dem Vakuum der Wasserstrahlpumpe zur Trockne eingengt. Der Verdampfungsrückstand ist das Monoammoniumsalz des gesuchten Produktes.

Ausbeute: 0,8 g (69,7 %)

Analyse C₁₆H₂₃N₃O₅

	C%	H%	N%
Errechnet	56,96	6,64	12,95
Gefunden	57,79	6,69	12,70

Beispiel 2

{(Carboxyl-1-ethyl-amino)-3 [(RS) methyl-2-propanyl]} -2
(S) carboxy-3-tetrahydro-1,2,3,4-isochinolin.

Hergestellt wie im Beispiel 1 (Stadium C) ausgehend von Terbutoxycarbonylamino-3- (RS) methyl-2-propan_säure und (S) Methoxycarbonyl-3-tetrahydro-1,2,3,4-isochinolin.

Das gewonnene [Terbutoxycarbonylamino-3- (RS) methyl-2-propanyl] -2 (S)-methoxycarboxyl-3-tetrahydro-1,2,3,4-isochinolin wird durch wäßrige Soda unter Anwendung der Methode von Beispiel 1 (Stadium D) verseift.

Das gewonnene [Terbutoxycarbonylamino-3 (RS) methyl-2-propanyl] -2 (S) carboxy-3-tetrahydro-1,2,3,4-isochinolin wird nach der Methode des Beispiels 1 (Stadium E) mit Trifluoressigsäure behandelt, was das [Amino-3 (RS) methyl-2-propanyl] -2 (S) carboxy-3-tetrahydro-1,2,3,4-isochinolintrifluoracetat liefert, das durch Auflösung im Überschuß von n-HCl zu Chlorhydrat umgewandelt und zur Trockne eingeengt wird.

Analyse C₁₄ H₁₉ Cl N₂ O₃

255 / 54 1

	C	H	N	Cl %
Errechnet	56,28	6,41	9,38	11,87
Gefunden	56,44	6,59	9,04	11,94
	56,94	6,62	8,97	11,87

1,3 g (0,005 Mol) des im vorhergehenden Stadium gewonnenen [(RS) Methyl-2-amino-3-propanyl]-2 (S) carboxy-3-tetrahydro-3 1,2,3,4-isochinolin werden in 20 ml Methanol gelöst, das 0,009 Mol HCl und 0,515 g 94 %iger (0,0055 Mol) Brenztraubensäure enthält. Die Lösung wird bei 0,5 Bar in Gegenwart von 1 g 10 %iger Palladium-Kohle hydriert. Ungefähr die Hälfte der theoretischen Wasserstoffmenge wird in 1 Stunde absorbiert. Die Suspension wird filtriert, dem Filtrat werden 0,515 g Brenztraubensäure zugesetzt, dann wird durch Triethylamin auf pH 7 - 7,2 neutralisiert. Nach Zugabe von 1 g 10 %iger Palladium-Kohle wird die Suspension erneut bei 0,5 Bar hydriert bis das primäre Ausgangsamin verschwindet, das durch C.C.M kontrolliert wird, indem dieses Amin durch Ninhydrin nachgewiesen wird.

Das Reaktionsgemisch wird filtriert, und das konzentrierte Filtrat wird in 25 ml Wasser aufgelöst und über 125 ml Ionenaustauscherharz (Dowex 50 H⁺) geleitet. Das am Harz fixierte Produkt wird durch 500 ml wäßrige normale Ammoniaklösung, dann mit 260 ml destilliertem Wasser eluiert. Die vereinigten Eluate werden zur Trockne eingedampft. Der Verdampfungsrückstand ist das gesuchte Produkt in Form von Mono-ammoniumsalz.

233 / 94 1

10

Gewicht: 0,6 g

Analyse C₁₇ H₂₅ N₃ O₅

	C %	H %	N %
Errechnet	58,11	7,17	11,43
Gefunden	58,91	6,93	11,96

Beispiel 3

{N- [(RS) carboxy-1-ethyl] (S) alanyl}-1-carboxy-2-perhydroindol

Stadium A

(RS) Carboxy-2-indolin

31,5 g dieses Indolins (86 %) werden gewonnen, indem 43 g (0,224 Mol) von entsprechendem nach E.H. COREY u.a. (J. Amer. Chem. Soc. 1970 92, S. 2476) hergestelltem Ethylester in 250 ml normaler Sodalösung und 150 ml Ethanol 18 Stunden lang bei Umgebungstemperatur verseift werden.

Die hydroalkoholische Lösung wird auf 1/2 eingeeengt, durch 25 ml 10 n-Salzsäure neutralisiert; der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Die Rohsäure wird durch Passieren einer Ionenaustauscherharzsäule (Dowex 50 W x 8 H⁺) und Eluieren durch

233794 1

- 19 -

wäßrige 2 n Ammoniaklösung gereinigt. Das gewonnene Ammoniumsalz wird in der Mindestmenge Wasser gelöst, und die ausgefällte Säure hat die theoretische Menge HCl. Sie wird zentrifugiert, mit Wasser gewaschen und mit Luft getrocknet.

Analyse (des Ammoniumsalzes) $C_9H_{12}N_2O_2$

	C%	H%	N %
Errechnet	59,99	6,71	15,54
Gefunden	60,22	6,71	15,06
	59,93	6,71	15,29

Stadium B

(S) Carboxy-2-indolin

60,5 g (0,37 ml) des im Stadium A hergestellten (DL) Carboxy-2-indolins werden einer Lösung von 44,9 g (0,37 Mol) (+) α -Methyl-benzylamin in 400 ml wasserfreiem Ethanol zugesetzt. Der gewonnene Niederschlag wird zentrifugiert und in 350 ml wasserfreiem Isopropanol unter Rückfluß digeriert. Nach Abkühlung wird die Suspension abfiltriert, der Niederschlag wird mit etwas Isopropanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute an (L) Carboxy-2-indolin, (+) α -Methyl-benzylamin-Salz 29,8 g

α $\frac{21}{D}$ = $5,3^\circ$ (C = 1 % Ethanol).

Das (S) Carboxy-2-indolin wird mit einer theoretischen Ausbeute durch Auflösung von 10 g des vorhergehenden Salzes (0,029 Mol) in 50 ml Wasser und Säuern durch 29 ml normaler Salzsäurelösung hergestellt.

Der Niederschlag wird zentrifugiert, mit Wasser gewaschen, destilliert und getrocknet. Optische Reinheit: 96 % (C.P.V. nach Derivation in Form von Amid der (-) Kamphansäure.

Das (R) Carboxy-2-indolin wurde durch das gleiche Verfahren ausgehend von (RS) Carboxy-indolin und (-) α -Methyl-benzylamin gewonnen.

Die absoluten Konfigurationen der (S)- und (R)-Säuren wurden folgendermaßen bestimmt:

- Analytische Mengen (ungefähr 0,5 g) einer jeden Säure werden durch Behandlung mit Thionylchlorid und Ethanol nach dem im Stadium C beschriebenen Verfahren in Ethylester umgewandelt.
- Die Ester werden durch Lithium-aluminium-hydrid nach E.H. COREY (loc. Cit) zu entsprechenden primären Alkoholen reduziert, die durch ihr Drehvermögen mit den von E.J. COREY beschriebenen Alkoholen identifiziert werden, deren jeweilige absolute Konfigurationen bekannt sind.

Stadium C

(S) Ethoxycarbonyl-2-perhydroindol

11 g des im Stadium B hergestellten (L) Carboxy-2-indolins, (+) α -Methyl-benzylamin-Salz (0,032 Mol) werden in 100 ml Wasser aufgelöst und in die entsprechende Säure durch Zugabe von 32 ml n-HCl umgewandelt. Die Säure wird zentrifugiert, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator über Phosphoranhydrid getrocknet und dann in 50 ml wasserfreiem Ethanol suspendiert. Bei 0, +5° werden 3,9 ml Thionylchlorid innerhalb von 10 Minuten unter Rühren zugesetzt, und das Rühren wird 1 Stunde bei 25° C, dann 1 Stunde bei 50° C fortgesetzt.

Man läßt das Gemisch die Nacht über bei 25° stehen, dann wird es bei 40° unter dem Vakuum der Wasserstrahlpumpe zur Trockne eingeengt und in 50 ml wasserfreiem Benzen aufgenommen und zentrifugiert.

Das gewonnene (S) Ethoxycarbonyl-2-indolin-chlorhydrat wird - gelöst in 150 ml Wasser - in Gegenwart von 2 g Palladium-Kohle 8 Stunden bei 45° C unter einem Druck von 5 kg/cm² hydriert.

Nach Abkühlung und Abfiltrieren des Katalysators, wird das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand ist das gesuchte Produkt in Form von Chlorhydrat.

Gewicht: 6,9 g (93 %)

Analyse C₁₁ H₂₀ Cl NO₂

	C%	H%	N%	Cl %
Errechnet	56,52	8,62	5,99	15,17
Gefunden	55,52	8,53	5,96	15,16

Stadium D

N [(S) t-Boc alanyl] (S) ethoxycarbonyl-2-perhydroindol

Eine Lösung, die 3 g (0,0128 Mol) des im vorhergehenden Stadium (C) gewonnenen (S) Ethoxycarbonyl-2-perhydroindol-chlorhydrats, 15 ml getrocknetes Dimethylformamid (DMF) und 1,8 ml Triethylamin enthält, wird einer auf +5° C abgekühlten Lösung von 2,42 g (0,0128 Mol) t-Boc (L) alanin in 15 ml DMF zugesetzt und gerührt. Dem gewonnenen Gemisch werden nacheinander eine Lösung von 1,7 g (0,0128 Mol) N-Hydroxy-benz-triazol in 20 ml DMF, dann eine Lösung von 2,64 g (0,0128 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 15 ml trockenem Chloroform zugesetzt.

Nachdem 65 Stunden bei 25° gerührt wurde, wird der entstandene Dicyclohexylharnstoff filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden nacheinander mit 80 ml gesättigter wäßriger NaCl-Lösung, zweimal 40 ml konzentrierter Zitronensäure-Lösung, zweimal 40 ml wäßriger gesättigter CO₃H Na-Lösung, dann erneut mit zweimal 40 ml NaCl-Lösung gewaschen.

Die organische Lösung wird über SO₄Ca getrocknet, filtriert, unter dem Vakuum der Wasserstrahlpumpe zur Trockne eingeeengt, der Rückstand wird in 100 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wird filtriert, um die letzten Spuren von Dicyclohexylharnstoff zu entfernen, und das zur Trockne eingeeengte Filtrat hinterläßt einen Rückstand, der das gesuchte Produkt in Form eines sehr viskosen Öls ist.

233794 I

-25-

Gewicht: 3,8 g (81 %)

Analyse C₁₉ H₃₂ N₂ O₅

	C %	H %	N %
Errechnet	61,93	8,75	7,60
Gefunden	61,76	8,56	7,77

Stadium E

N [(S) t-Boc alanyl (S)] carboxy-2-perhydroindol

3,6 g (0,0098 Mol) des im Stadium D gewonnenen Esters werden in 30 ml Methanol in Gegenwart von 11 ml wäßriger normaler Sodalösung gelöst.

Nach 20 Stunden bei 25° wird das Methanol unter dem Vakuum der Wasserstrahlpumpe abgedampft, und es werden 60 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird mit zweimal 50 ml Ethylacetat gewaschen, um die unverseifbaren Bestandteile zu entfernen, dann mit 11 ml n-Salzsäure gesäuert. Der gebildete weiße Niederschlag wird mit 2 x 50 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigt, mit Wasser gewaschen, über SO₄Ca getrocknet, filtriert und zur Trockne eingengt werden. Der Rückstand ist das gesuchte Produkt.

Gewicht: 1,9 g (57 %)

Analyse C₁₇ H₂₈ N₂ O₅

	C %	H %	N %
Errechnet	59,98	8,29	8,23
Gefunden	59,10	8,16	7,81

Stadium F

(S) Alanyl-1- (S) carboxy-2-perhydroindol

1,6 g (0,0047 Mol) der im vorhergehenden Stadium (E) hergestellten Säure werden bei 0, +5° C in Lösung in 10 ml Trifluoressigsäure 1 Stunde, dann weitere 15 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt.

Nach Eindampfen unter dem Vakuum der Flügelkolbenpumpe zur Trockne wird der in 15 ml Wasser gelöste Rückstand über eine Säule mit Ionenaustauscherharz (Dowex W + 8H⁺) geleitet. Die Säule wird mit 1 l wäßriger 2n-Ammoniaklösung eluiert. Die Eluate werden unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der gewonnene Rückstand ist das gesuchte Produkt.

Gewicht: 0,90 g (95 %)

Analyse C₁₂ H₂₀ N₂ O₃

	C %	H %	N %
Errechnet	59,98	8,39	11,10
Gefunden	58,53	8,24	11,43

Stadium G

{N [(RS) Carboxy-1-ethyl (S)] alanyl}-1 (S) carboxy-2-perhydroindol

0,7 g (0,00291 Mol) des im vorhergehenden Stadium (F) gewonnenen N (S) Alanyl (S) carboxy-2-perhydroindols und 1,67 g (0,0183 Mol) Brenztraubensäure werden in 18 ml

wäßriger normaler Sodalösung und 40 ml Pufferlösung pH 7 gelöst, die gewonnene Lösung wird durch 0,400 g (0,0064 Mol) Natriumcyanoborhydrid wie im Beispiel 1 Stadium F beschrieben reduziert.

Nach Behandlung mit konzentrierter Salzsäure und Durchgang durch das Ionenaustauscherharz (Dowex 50 H⁺) hinterläßt das zur Trockne eingedampfte ammoniakalische Endeluat 0,76 g (79 %) Rückstand, der das gesuchte Produkt in Form von Monoammoniumsalz ist.

Analyse C₁₅ H₂₇ N₃ O₅

	C %	H %	N %
Errechnet	54,70	8,26	12,76
Gefunden	54,10	7,78	12,77

Beispiel 4

N - [[(R,S) Ethoxycarbonyl-1-ethylthio] -2 (RS) ethoxycarbonyl-1 ethyl (S)] alanyl-1 (S) carboxy-2-perhydroindol.

1 g (4,17 m Mol) (S) Alanyl-1- (S) carboxy-2-perhydroindol, das wie im Beispiel 3 Stadium F beschrieben hergestellt wird, und 4,72 g (19 m Mol) (RS) Ethoxycarbonyl-1-ethylthio-ethylpyruvat werden in 50 ml wasserfreiem Ethanol in Gegenwart von 15 g Molekularsieb 4 Å gelöst. Nach 45 Minuten andauerndem Rühren bei Umgebungstemperatur

werden 0,25 g Natrium-cyanoborhydrid, gelöst in 2,25 ml wasserfreiem Ethanol, in 6 Stunden zugesetzt.

Nach Abtrennen des Molekularsiebs durch Filtrieren, wird das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt und der Rückstand in 100 ml Schwefelether aufgelöst. Die Lösung wird mit 2 x 100 ml destilliertem Wasser extrahiert, dann über Kalziumsulfat getrocknet, filtriert und über 200 g Siliziumdioxid (Merck F 254) durch Eluieren mit einem Methylenchlorid/Methanol-Gemisch 180/20 chromatographiert. 0,5 g (25 %) des gesuchten Produkts werden in Form von Natriumsalz gewonnen.

	<u>Analyse</u> C ₂₂ H ₃₅ N ₂ Na O ₇ S			
	C%	H%	N%	S %
Errechnet	53,43	7,13	5,66	6,48
Gefunden	53,28	7,09	5,19	5,92

Das Zwischen-[(RS) Ethoxycarbonyl-1-ethylthio] ethylpyruvat wird durch Kondensation des Brom-ethylpyruvats mit (RS) Ethyl-thiolactat in Gegenwart von Pyridin nach dem Verfahren hergestellt, das für die verwandten Derivate im J. of Heter, Chem (1973) 10/4 S. 679-681 beschrieben wurde.

E₁₅ = 165-170

Ausbeute 67 %

Beispiel 5

N- [(Ethoxycarbonylmethylthio)-2 (RS) ethoxycarbonyl-1-ethyl] - (S) - alanyl-1 (S) carboxy-2-perhydroindol.

Hergestellt wie in Beispiel 4 ausgehend von 1 g (4,17 m Mol) (S) Alanyl-1- (S) carboxy-2-perhydroindol, 4,45 g (1,9 Mol) Carbethoxymethylthio-ethylpyruvat und 0,25 g Natriumcyanoborhydrid.

Nach chromatographischer Reinigung erhält man 0,26 g (14 %) des gesuchten Produkts.

	<u>Analyse</u> C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O ₇ S			
	C%	H%	N%	S %
Errechnet	55,00	7,47	6,11	6,99
Gefunden	54,71	7,32	5,94	7,01

Das Zwischen-Carbethoxy-methyl-mercapto-ethylpyruvat wird durch Kondensation des Brom-ethylpyruvats mit Ethyl-thioglycolat nach dem Verfahren hergestellt, das durch die im Beispiel 4 genannte Literaturangabe beschrieben wird.

E₁₅ = 165-175 Ausbeute 50 %.

Beispiel 6

[N - { (N- (Benzyloxy carbonyl) N- (dicyclopropylmethyl) amino] -3 (RS) ethoxy-carbonyl-1-propyl} (S) alanyl) -1 (S) carboxy-2-perhydro-indol.

Hergestellt wie im Beispiel 4 ausgehend von 0,6 g (S) Alanyl-1- (S) carboxy-2-perhydroindol, 4,3 g [N (Benzyloxycarbonyl) dicyclopropylamino] -4 oxo-2-ethylbutyrat und 0,15 g Natrium-cyanoborhydrid.

Nach chromatographischer Reinigung erhält man 1 g (67 %) des gesuchten Produktes.

	<u>Analyse</u>	$C_{33} H_{47} N_3 O_7$		
	C%	H%	N %	
Errechnet	66,31	7,93	7,03	
Gefunden	66,11	7,83	7,22	

Das Zwischen- [N (Benzyloxycarbonyl) dicyclopropylamino] -4-oxo-2-ethylbutyrat wird in 6 Etappen folgendermaßen hergestellt:

Etappe 1: Kondensation des Bromacetaldehyd-diethylacetals auf Dithiannyl-2-ethylcarboxylat nach (E.D. ELIEL J. Org. Chem. (1972) Bd. 37 2 S. 505-50

Ausbeute: 57 % E 0,07 = 130-135° C.

Etappe 2: Das gewonnene (Diethoxy-2, 2 ethyl-1-)-2 carbethoxy-2-dithian-(1,3) wird durch 24 Stunden andauerndes Rühren mit einer Semicarbazid-Chlorhydrat-Lösung in Wasser bei Umgebungstemperatur in 1 (Oxo-2-ethyl-1-)-2 carbethoxy-2-dithian-(1,3)-semicarbazon umgewandelt. Das

233794 1

-29-

mit einer Ausbeute von 88 % gewonnene Semicarbazon hat einen Schmelzpunkt (Kofler) von 183° C.

Etappe 3: Dieses Semicarbazon wird in das entsprechende Aldehyd durch Rühren mit Brenztraubensäure in Hydrooessigsäurelösung nach (R.E. BEYLER u.a. J. Ann. Chem. Soc. (1960) 82 S. 175) umgewandelt;

$E_{0,8} = 140 - 145^{\circ}$ C

Ausbeute: 50 %

Etappe 4: Das vorhergehende Aldehyd wird mit Dicyclopropylmethylamin kondensiert und das gewonnene Imin wird nach dem von J.W. LOWN und S. ITOH (can. J. Chem. (1975) 53 S. 960) beschriebenen Verfahren einer Reduktion unterzogen, die auf diese Weise das [(Dicyclopropylmethylamino)-2 ethyl] -2-carbethoxy-2-dithian-(1,3) mit einer Ausbeute von 65 % liefert. Sein Chlorhydrat schmilzt bei 150° (K).

Etappe 5: Das in der vorhergehenden Etappe gewonnene Derivat wird nach dem in "Chemistry of the aminoacides" Bd. 2, S. 895 von GREENSTEIN und WINITZ (Wiley Editeur) beschriebenen Verfahren der Wirkung des Benzylchloroformiats ausgesetzt. Das { [N (Benzyloxycarbonyl) dicyclopropylmethylamino] -2-ethyl-1 } -2-carbethoxy-2-dithian-(1,3) ist ein viskoses Öl, das mit einer Ausbeute von 93 % gewonnen wird.

Etappe 6: Unter der Einwirkung von N-Bromo-succinimid in Hydroaceton-Lösung wird das im vorhergehenden Stadium gewonnene Derivat in [N(Benzyloxycarbonyl)-dicyclopropyl-amino] -4-oxo-2-ethylbutyrat mit einer Ausbeute von 70 % nach dem von E.J. COREY (J. Org. Chem. (1971) 36, 3553-60) beschriebenen Verfahren umgewandelt.

Die in den vorhergehenden Beispielen hergestellten Verbindungen sowie weitere Verbindungen der Formel (I), die auf ähnliche Weise hergestellt werden, wurden in der folgenden Tabelle zusammengefaßt. Der Einfachheit halber werden die Symbole A und n nur bei den Werten A = Benzenring und n = 1 aufgeführt. Bei allen anderen Verbindungen bedeutet A gesättigter Ring und n = 0 (Perhydroindol der Formel I').

Die Tabelle führt die charakteristischen Werte der Verbindungen im Infrarot-Spektrum (IR) und im Kernresonanzspektrum (RMN) auf:

- s steht für Singulett
- d steht für Dublett
- q steht für Quadruplett
- m für Multiplett.

TABELLE

Verbindung Nr.	q	R ₁	R ₂	R ₃	Form (Salz)
1 (Beisp. 1) (A Benzen- n = 1)	0	CH ₃	H	CH ₃	Ammonium- salz
2 (Beisp. 2) (A Benzen- n = 1)	1	CH ₃	H	CH ₃	Ammonium- salz
3 (Beisp. 3)	0	CH ₃	H	CH ₃	Ammoniumsalz
4	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ - 	Saures Maleat
5	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH() ₂	-
6	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH() ₂	Saures Maleat
7	0	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	Saures Maleat
8	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH() ₂	Natrium- salz
9 (Beisp. 6)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N-CH() ₂ COOCH ₂ C ₆ H ₅	-
10 (Beisp. 4)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	(RS) -CH ₂ -S-CH-COOC ₂ H ₅ CH ₃	Natrium- salz
11	0	CH ₃	C ₂ H ₅	(S) -CH ₂ -S-CH-COOC ₂ H ₅ CH ₃	Saures Maleat
12	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Natrium- salz
13	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -NH-CH() ₂	Acetat.

Tabelle (Fortsetzung 1)

Verbindung Nr.	q	R ₁	R ₂	R ₃	Form (S)
14 (Beisp. 5)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	-
15	0	CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -NH-CH(\triangleleft) ₂	Natrium salz CH ₃ COON
16	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	Natrium salz
17	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	-
18	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ - \triangleleft	Natrium salz
19	0	CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	Natrium salz
20	0	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Natrium salz
21	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$ \begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \quad (S) \\ \text{COCH}_3 \end{array} $	Natrium salz
22	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₅ H ₁₁	Natrium salz
23	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₆ H ₁₃	-
24	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$ \begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}(\mathbf{\triangleleft})_2 \\ \\ \text{COCH}_3 \end{array} $	Natrium salz
25	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₈ H ₁₇	Trifluor- acetat
26 (n = 1)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	i -C ₄ H ₉	-
27	0	-(CH ₂) ₄ - -NH ₂	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	Bis-Trifluor- acetat

TABLEAU (Suite 2)

Verschubung

Comp.	I.R. (ν_s en cm^{-1})	R.M.N. dans CDCl_3 : déplacements chimiques (ppm)/TMS
1	NH : 3500-2300 C=O : 1600	m. : 4H(7,4) d. : 2H(5,3) s. : 2H(4,8) 3H(5,3-4,1) 6H(1,8)
2		Massifs: 5H(3,5-3) 4H(3,3) q. : 1H(4-3,5) d. : 3H(1,45) 3H(1,2) 3H(4,7)
3	NH : 3500-2500 C=O : 1600	m. : 3H(4,8-4) Massifs: 18H(2,5-1,3)
4		Massifs: 6H(4,6-3,7) 2H(2,5-3) s. : 5H(7,3) 19H(2,5-1)
5		Massifs: 17H(1,6-0,8) 6H(4,5-3,5) 2H(5,7-5,2) 10H(0,7-0,1) 3H(3,2-1,9)
6		Massifs: 21H(2,7-1) 6H(4,6-3,7) s. : 2H(6,4) 11H(0,8-0,1) 4H(11,2)
7		Massifs: 20H(2,7-1,1) 4H(10,3) s. : 2H(6,4) 6H(4,7-3,9)
8	NH 3700-3200 CO ester 1730 CO amide 1650-1600	Massifs: 8H(4,7-3,2) d. : 2H(2,9) 39H(2,5-1)
9	NH 3500-2300 CO ester 1730-1690 COamide 1650-1600	Massifs: 39H(4,6-0,15) s. : 2H(5,1) 5H(7,3)
10	NH 3300 CO ester 1725 CO amide 1620	Massifs: 11H(4,5-2,6) s. : 2H(6,5) 4H échangeables (11,1) 23H(2,5-1)
11		Massifs: 9H(4,7-3,2) d. : 6H(1) 25H(2,5-1)
12	NH 3600-2300 CO ester 1725 COamide 1630	Massifs: 6H(3-4,5) q. : 2H 4H échangeables (8,7-7,7) 20H(1,2-2,5)
13	NH_2^+ 3600-2300 CO ester 1730 COamide 1650-1550	Massifs: 6H(4,5-3,3) 35H(0,3-2,5)

233794 1 ³⁵ - 34a -

Erläuterung der Begriffe für die Seiten 33 und 34:

déplacements chimiques - chemische Verschiebungen

massifs - Massive

amide - Amid

ester - Ester

échangeables - Austauschbar

dans - in

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen
Verbindungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden durch intravenöse oder perorale Verabreichung beim wachen Hund getestet.

Der arterielle Druck der Hunde wurde durch einen Druckgeber (Statham P 23 Db) nach Katheterisierung der Aorta über die Schenkelaorta gemessen. Die Aufzeichnung erfolgt durch einen Schreiber (Brush 400).

Angiotensin I und Angiotensin II werden den Tieren intravenös in einer Dosis von 0,3 μ g/kg injiziert. Danach werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf peroralen oder intravenösem Wege in der Dosis von 1 bis 5 mg/kg verabreicht.

Man stellt eine Inhibition der blutdruckerhöhenden Wirkung des Angiotensions I fest, die von 50 bis 100 % innerhalb von 30 bis 90 Minuten nach Verabreichung reicht und sich im Bereich von 40 bis 80 % bei mehr als sechs Stunden nach der Verabreichung stabilisiert.

Einige Verbindungen bleiben nach 24 Stunden aktiv, was bei keiner der bisher bekannten Verbindungen (insbesondere Captopril, das die einzige handelsübliche Verbindung ist) der Fall ist. Übrigens scheinen die Verbindungen der Erfindung keine Toxizität zu besitzen ($DL_{50} > 500$ mg/kg intraperitoneal bei der Maus).

233794 1 . - or -

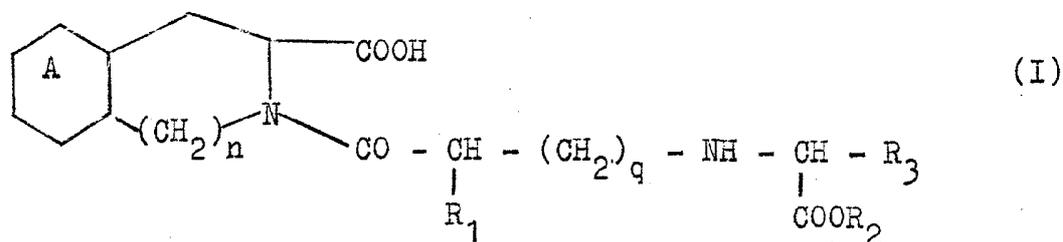
Rezepturbeispiel

{N- [(S) Ethoxycarbonyl-1-ethylthio)-2 (R,S)- -ethoxycarbonyl-1-ethyl] (S) alanyl} -1 (S) carboxy-2-perhydroindol (Maleat).....	10 mg
Weizenstärke.....	120 mg
Maisstärke.....	115 mg
Mit Formaldehyd behandeltes Kasein.....	20 mg
Magnesiumstearat.....	15 mg
Talkum.....	20 mg

für 1 Tablette.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel:



in der

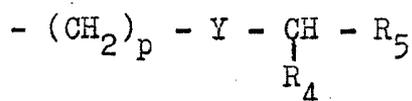
der Ring A gesättigt ist und $n = 0$ oder 1 , bzw.

der Ring A ein Benzolring ist und $n = 1$

R_1 eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, die eine Aminogruppe tragen kann,

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

R_3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, Mono- oder Di-cycloalkyl-alkyl- oder Phenyl-alkylgruppe darstellt, die höchstens und insgesamt 9 Kohlenstoffatome haben kann, oder auch eine Alkylgruppe, substituiert durch Formel



mit $R_4 = H$, niedere Alkyl- (C_1 bis C_4) oder Cycloalkylgruppe (von C_3 bis C_6)

$R_5 = H$, niedere Alkyl- (C_1 bis C_4), Cycloalkyl- (C_3 bis C_6) oder Alcoxycarbonylgruppe,

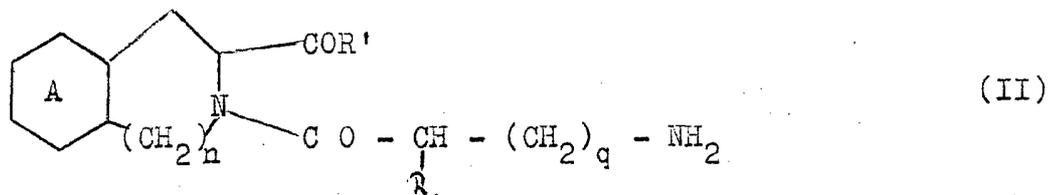
$Y = S$ oder $>N - Q$, wobei $Q = H$, Acetyl- oder Benzoyloxycarbonylgruppe, und

$p = 1$ oder 2 , und

$q = 0$ oder 1

in ihrer razemischen Form bzw. in Form von optischen Isomeren, und ihrer mit einer therapeutisch verträglichen

anorganischen oder organischen Base erhaltenen Salze oder ihrer mit einer therapeutisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure erhaltenen Additionssalze, gekennzeichnet dadurch, daß ein Alkylester der Azabicycloalkan-di-carbonsäure der allgemeinen Formel II:



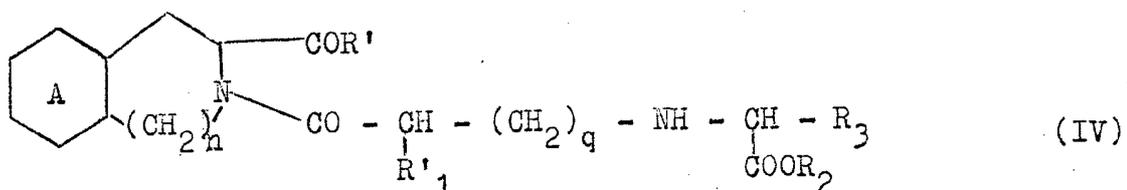
in der die Symbole A, n und q wie in Punkt 1 definiert sind,

R'₁ ein niederes Alkylradikal oder ein Amino-alkylradikal darstellt, bei dem die Aminofunktion durch die üblichen Radikale, wie zum Beispiel das Benzyloxy-carbonyl- oder tert. Butoxycarbonylradikal, geschützt ist, und

R' ein Hydroxy- oder niederes Alcoxyradikal darstellt, einer Reduktionsalkylierungsreaktion durch eine Verbindung der allgemeinen Formel III:



ausgesetzt wird, in der die Substituenten R₂ und R₃ wie oben definiert sind, um ein Amin der allgemeinen Formel IV:



in der R' und R'₁ die in Formel II gegebene Definition behalten und die Symbole R₂, R₃, A, n und q obige Bedeutung haben, zu erhalten,

und wobei nach der Reduktionsalkylierung diese Zwischen-

verbindung möglicherweise üblichen Verfahren zur Aufhebung der Schutzwirkung, wie vollständige oder teilweise Verseifung und/oder Hydrogenolyse, ausgesetzt wird und somit in die Verbindung der Formel (I) umgeformt wird.