



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 207/16
C 07 D 277/06
A 61 K 31/425
A 61 K 31/40

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

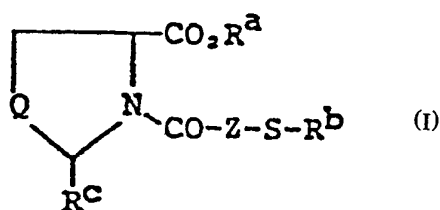
⑪

642 351

⑳ Gesuchsnummer:	9779/79	㉓ Inhaber:	Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Higashiyodogawa-ku/Osaka (JP)
㉒ Anmeldungsdatum:	31.10.1979		
㉔ Priorität(en):	31.10.1978 JP 53-135093 14.12.1978 JP 53-155166 06.02.1979 JP 54-12519 19.02.1979 JP 54-18812	㉗ Erfinder:	Jun-ichi Iwao, Takarazuka-shi/Hyogo (JP) Masayuki Oya, Ibaraki-shi/Osaka (JP) Tadashi Iso, Tondabaya-shi/Osaka (JP)
㉖ Patent erteilt:	13.04.1984		
㉙ Patentschrift veröffentlicht:	13.04.1984	㉚ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Antihypertensive, Schwefel enthaltende Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.**

⑤⑦ Verbindungen weisen die folgende Formel



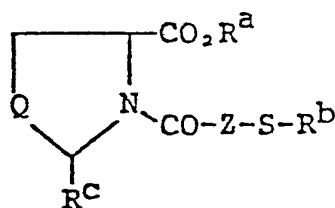
auf, in welcher Formel die Substituenten im Anspruch 1 definiert sind.

Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel $R^b-S-Z-CO-X$, worin X Hydroxy oder Halogen ist, mit einer am N-Atom unsubstituierten Verbindung entsprechend der Formel I.

Eine pharmazeutische Zusammensetzung mit antihypertensiver Wirkung enthält als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der Formel I.

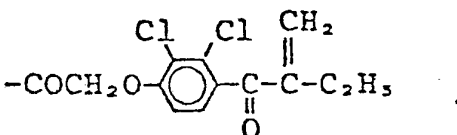
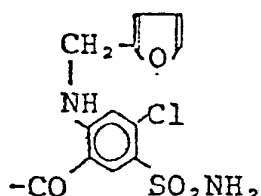
PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel



worin

Q Methylen oder Schwefel ist,
 R^a R^1 oder R^9 bedeutet,
 R^b R^2 , R^4 , R^6 , R^8 oder R^{10} ist,
 R^c R^3 , R^5 oder R^7 bedeutet,
 wobei, wenn Q Methylen ist, $R^b = R^2$, R^4 oder R^{10} ist,
 und $R^c = R^3$ oder R^5 ist,
 und, wenn Q Schwefel bedeutet,
 $R^b = R^6$, R^8 oder R^{10} ist, und
 $R^c = R^5$ oder R^7 ist,



substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederes Alkanoyl bedeutet, worin die Substituenten Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R^5 Wasserstoff, niederes Alkyl, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, substituiertes niederes Alkyl, substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Furyl, substituiertes Thienyl, substituiertes Pyridyl oder substituiertes Naphthyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto,

und, wenn $R^b = R^2$ ist, R^c R^3 bedeutet,
 wenn $R^b = R^4$ oder R^8 ist, so $R^c = R^5$ ist,
 wenn $R^b = R^6$ ist, so $R^c = R^7$ ist,
 wenn $R^b = R^{10}$ ist, so $R^c = R^5$ ist, und $R^a = R^9$ ist,
 R^1 Wasserstoff bedeutet,

(I) R^2 für niederes Alkyl, Aralkyl, niederes Alkanoyl, Cycloalkan-carbonyl, Phenyl-niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, oder substituiertes Phenyl-niederes Alkanoyl steht, worin der Substituent niederes Alkyl, Halogen

oder niederes Alkoxy ist,

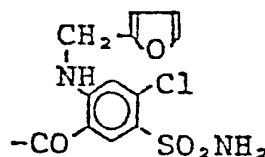
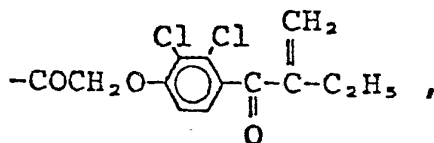
R^3 gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Furyl, substituiertes Thienyl, substituiertes Pyridyl oder substituiertes Naphthyl ist, wobei die Substituenten niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind, R^4 höheres Alkanoyl, Naphthoyl,

Acylmercapto, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind,

R^6 Acetyl ist,

R^7 gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind,

R^8 niederes Alkyl, niederes Alkanoyl ausser Acetyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Aralkyl, Phenyl-niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,

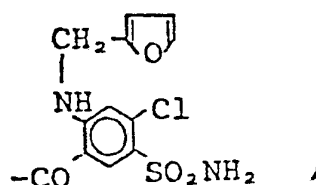
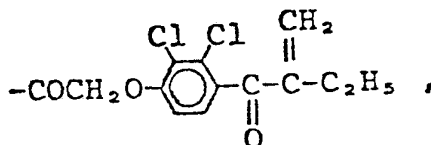


substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes niederes Alkanoyl ist, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Arylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R^9 Phenyl, Alkoxy-niederes Alkyl, Acyloxy-niederes Al-

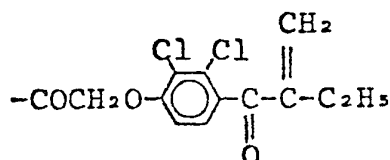
kyl, Imido-niederes Alkyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Acyl, Acyloxy, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R^{10} niederes Alkyl, niederes Alkanoyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Aralkyl, Benzoyl, Phenyl-niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,

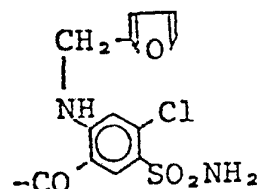


substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederer Alkanoyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederer Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind und

Z unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen ist, sowie Salze der Verbindungen der Formel I.



oder



bedeutet und

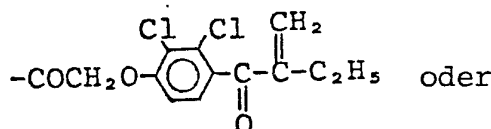
R⁵ Wasserstoff ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q Schwefel ist, R¹ bedeutet, R^b = R⁶ und R^c = R⁷ sind.

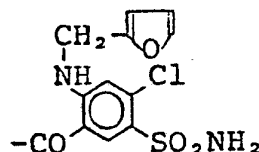
8. Verbindung nach Anspruch 7, worin R⁷ 2-Acetoxyphenyl ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q Schwefel ist, R¹ bedeutet, R^b = R⁸ und R^c = R⁵ sind.

10. Verbindung nach Anspruch 9, worin R⁵ Wasserstoff, 2,6-Dimethyl-5-heptenyl, Cyclohexyl, Phenyl, 2-Furyl, 4-Pyridyl, 4-Methylphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Acetoxyphenyl, 2-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxy-



oder



ist.

12. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^a = R⁹, R^b = R¹⁰ und R^c = R⁵ sind

13. Verbindung nach Anspruch 12, worin R⁵ Wasserstoff oder 2-Acetoxyphenyl ist.

14. Verbindung nach Anspruch 12, worin R⁹ Pivaloyloxy-methyl, 1-(Pivaloyloxy)ethyl, Phthalimidomethyl oder 2-Phthalimidoethyl ist.

15. Verbindung nach Anspruch 12, worin R¹⁰ Acetyl oder Benzoyl ist.

16. 5-(2-Hydroxyphenyl)-1-[(2S)-S-(4-methylbenzoyl)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

17. 5-(2-Hydroxyphenyl)-1-[S-(4-methylbenzoyl)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

18. (2S)-1-[(2S)-S-[2,3-Dichlor-4-(2-methylenbutanoyl)-phenoxy]acetyl]-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

19. (4R)-3-[(2S)-S-Cyclohexancarbonyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

20. (4R)-3-[(2S)-S-(4-Methylbenzoyl)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

21. (4R)-2-(2-Methoxyphenyl)-3-(S-methyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

22. (4R)-2-(2-Acetoxyphenyl)-3-(S-acetyl-3-mercapto-

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin Z-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂- oder -CH(CH₃)CH₂- ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q Methylen ist, R^a R¹ bedeutet, R^b = R² ist und R^c = R³ ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin R² Pivaloyl oder 4-Methylbenzoyl und R³ 2-Hydroxyphenyl sind.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q Methylen ist, R^a R¹ bedeutet, R^b = R⁴ ist und R^c = R⁵ ist.

6. Verbindung nach Anspruch 5, worin R⁴

10

phenyl, 5-Chlor-2-hydroxyphenyl, 2-Acetoxy-4-methoxyphenyl, 2-Nitrophenyl, 4-Acetylaminophenyl oder 3,4-Methylen-dioxyphenyl ist.

11. Verbindung nach Anspruch 9, worin R⁸ Methyl, Propionyl, Pivaloyl, Octanoyl, Linoloyl, Cyclohexancarbonyl, Benzyl, Phenylacetyl, 2-(4-Isobutylphenyl) propionyl, 3-Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, 1-Naphtoyl, Carboxymethyl, 2-Methylbenzoyl, 3-Methylbenzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Isopropyl-Benzoyl, 3,4-Dimethylbenzoyl, 3,5-Dimethylbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 3,4,5-Trimethoxybenzoyl, 4-Hydroxybenzoyl, 4-Benzyloxybenzoyl, 2-Acetoxybenzoyl, 4-Acetoxybenzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 2-(3-Trifluormethylphenylamino)benzoyl, 4-Acetylaminobenzoyl,

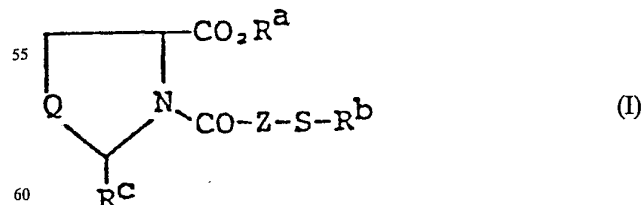
40 panoyl)-4-thiazolidincarbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

23. (4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-3-(S-pivaloyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

24. (4R)-3-[S-(4-Hydroxybenzoyl)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-2-(2-Hydroxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

25. (2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy)methyl (4R)-3-[(2S)-S-benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonyl als Verbindung nach Anspruch 1.

26. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



(I)

worin

Q Methylen oder Schwefel ist, R^a R¹ oder R⁹ bedeutet,

R^b R², R⁴, R⁶, R⁸ oder R¹⁰ ist,

R^c R³, R⁵ oder R⁷ bedeutet,

wobei, wenn Q Methylen ist, R^b = R², R⁴ oder R¹⁰ ist, und R^c = R³ oder R⁵ ist,

65

und, wenn Q Schwefel bedeutet,

$R^b = R^6, R^8$ oder R^{10} ist, und

$R^c = R^5$ oder R^7 ist,

und, wenn $R^b = R^2$ ist, $R^c = R^3$ bedeutet,

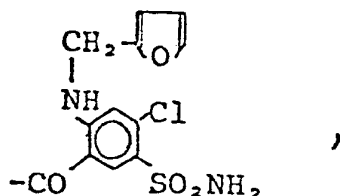
wenn $R^b = R^4$ oder R^8 ist, so $R^c = R^5$ ist,

wenn $R^b = R^6$ ist, so $R^c = R^7$ ist,

wenn $R^b = R^{10}$ ist, so $R^c = R^5$ ist, und $R^a = R^9$ ist,

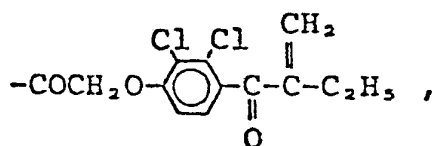
R^1 Wasserstoff bedeutet,

R^2 für niederes Alkyl, Aralkyl, niederes Alkanoyl, Cycloalkan-carbonyl, Phenyl- niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, oder substituiertes Phenyl- niederes Alkanoyl steht, worin der Substituent niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy ist,



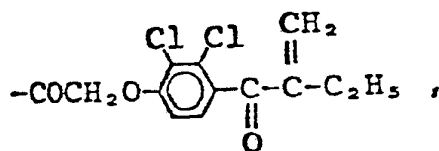
substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederes Alkanoyl bedeutet, worin die Substituenten Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R^5 Wasserstoff, niederes Alkyl, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, substituiertes niederes Alkyl, substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Furyl, substituiertes Thienyl, substituiertes Pyridyl oder substituiertes Naphthyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto,



substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes niederes Alkanoyl ist, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Arylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

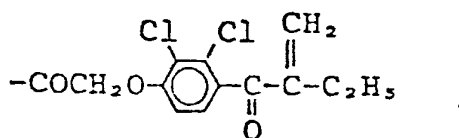
R^9 Phenyl, Alkoxy-niederes Alkyl, Acyloxy-niederes Al-



substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederes Alkanoyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind und

Z unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 3 C-Atomen ist,

R^3 gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Furyl, substituiertes Thienyl, substituiertes Pyridyl oder substituiertes Naphthyl ist, wobei die Substituenten niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind, R^4 höheres Alkanoyl, Naphthoyl,

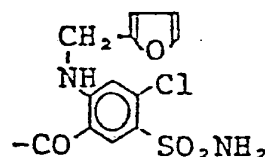


Acylmercapto, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind,

R^6 Acetyl ist,

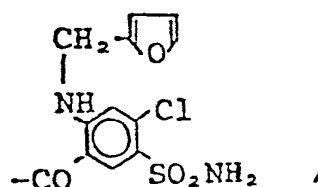
R^7 gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind,

R^8 niederes Alkyl, niederes Alkanoyl ausser Acetyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Aralkyl, Phenyl-niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,

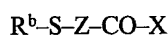


Alkyl, Imido-niederes Alkyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Acyl, Acyloxy, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R^{10} niederes Alkyl, niederes Alkanoyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Aralkyl, Benzoyl, Phenyl-niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,

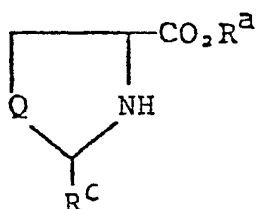


sowie von Salzen der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(II)

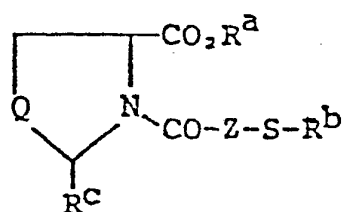
worin X Hydroxy oder Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel



(III)

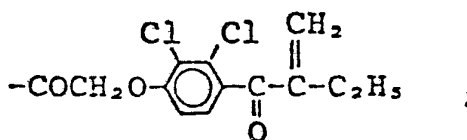
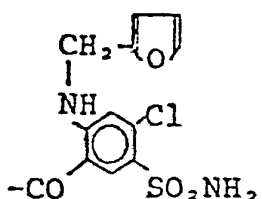
umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

27. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin

Q Methylen oder Schwefel ist,
R^a R¹ oder R⁹ bedeutet,
R^b R², R⁴, R⁶, R⁸ oder R¹⁰ ist,
R^c R³, R⁵ oder R⁷ bedeutet,



substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederer Alkanoyl bedeutet, worin die Substituenten Hydroxy, Phenyl-niederer Alkoxy, Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

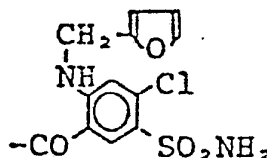
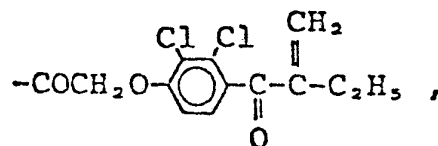
R⁵ Wasserstoff, niederes Alkyl, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, substituiertes niederes Alkyl, substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Furyl, substituiertes Thienyl, substituiertes Pyridyl oder substituiertes Naphthyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto,

Acylmercapto, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind,

R⁶ Acetyl ist,

R⁷ gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind,

R⁸ niederes Alkyl, niederes Alkanoyl ausser Acetyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Aralkyl, Phenyl-niederer Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,



substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes niederes Alkanoyl ist, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederer Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Arylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R⁹ Phenyl, Alkoxy-niederer Alkyl, Acyloxy-niederer Al-

kyl, Imido-niederer Alkyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Acyl, Acyloxy, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

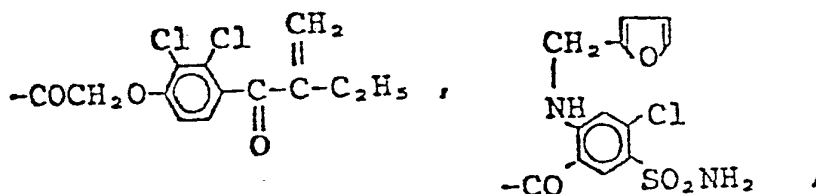
R¹⁰ niederes Alkyl, niederes Alkanoyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Aralkyl, Benzoyl, Phenyl-niederer Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,

wobei, wenn Q Methylen ist, R^b = R², R⁴ oder R¹⁰ ist, und R^c = R³ oder R⁵ ist, und, wenn Q Schwefel bedeutet, R^b = R⁶, R⁸ oder R¹⁰ ist, und R^c = R⁵ oder R⁷ ist, und, wenn R^b = R² ist, R^c R³ bedeutet, wenn R^b = R⁴ oder R⁸ ist, so R^c = R⁵ ist, wenn R^b = R⁶ ist, so R^c = R⁷ ist, wenn R^b = R¹⁰ ist, so R^c = R⁵ ist, und R^a = R⁹ ist,

R¹ Wasserstoff bedeutet,

R² für niederes Alkyl, Aralkyl, niederes Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Phenyl-niederer Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, oder substituiertes Phenyl-niederer Alkanoyl steht, worin der Substituent niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy ist,

R³ gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Furyl, substituiertes Thienyl, substituiertes Pyridyl oder substituiertes Naphthyl ist, wobei die Substituenten niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind, R⁴ höheres Alkanoyl, Naphthoyl,



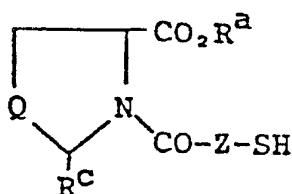
substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederes Alkanoyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind und

Z unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen ist,

sowie von Salzen der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

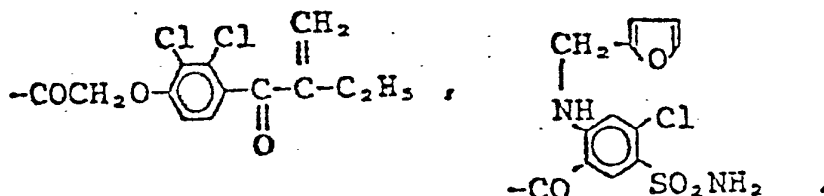


mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

28. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



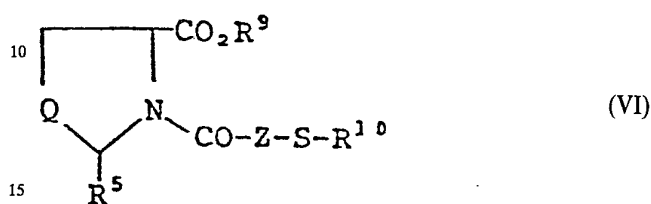
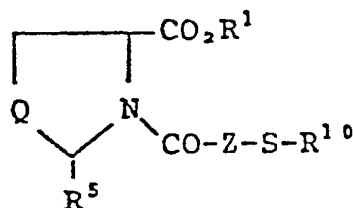
substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederes Alkanoyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind und

Z unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen ist,

sowie von Salzen der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin Y Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel



worin

O Methylen oder Schwefel ist.

R⁵ Wasserstoff, niederes Alkyl, gesättigtes oder ungesät-

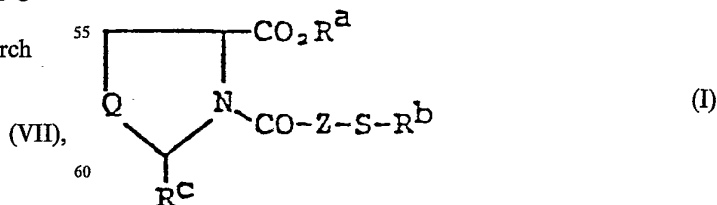
(IV) ²⁰ tiges Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, substituiertes niederes Alkyl, substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Phenyl, substituiertes ²⁵ Furyl, substituiertes Thienyl, substituiertes Pyridyl oder substituiertes Naphthyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto, (V) Acylmercapto, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy ³⁰ sind.

R⁹ Phenyl, Alkoxy-niederes Alkyl, Acyloxy-niederes Alkyl, Imido-niederes Alkyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Acyl, Acyloxy, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind.

R¹⁰ niederes Alkyl, niederes Alkanoyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarbonyl, Aralkyl, Benzoyl, Phenyl-niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,

worin R' Wasserstoff bedeutet, umgesetzt und erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der Formel



worin

Q Methylen oder Schwefel ist,

$R^a R^1$ oder R^9 bedeutet,

$R^b R^2, R^4, R^6, R^8$ oder R^{10} ist,

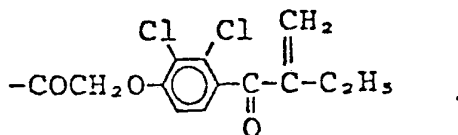
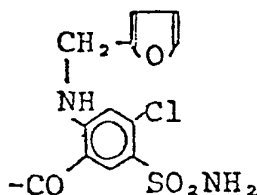
$R^c R^3, R^5$ oder R^7 bedeutet,

wobei, wenn Q Methylen ist, $R^b = R^2, R^4$ oder R^{10} ist,

und $R^c = R^3$ oder R^5 ist,

und, wenn Q Schwefel bedeutet,
 $R^b = R^6, R^8$ oder R^{10} ist, und
 $R^c = R^5$ oder R^7 ist,
 und, wenn $R^b = R^2$ ist, $R^c R^3$ bedeutet,
 wenn $R^b = R^4$ oder R^8 ist, so $R^c = R^5$ ist,
 wenn $R^b = R^6$ ist, so $R^c = R^7$ ist,
 wenn $R^b = R^{10}$ ist, so $R^c = R^5$ ist, und $R^a = R^9$ ist,
 R^1 Wasserstoff bedeutet,

R^2 für niederes Alkyl, Aralkyl, niederes Alkanoyl, Cycloalkan-carbonyl, Phenyl- niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, oder substituiertes Phenyl- niederes Alkanoyl steht, worin der Substituent niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy ist,



substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederes Alkanoyl bedeutet, worin die Substituenten Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

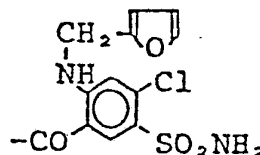
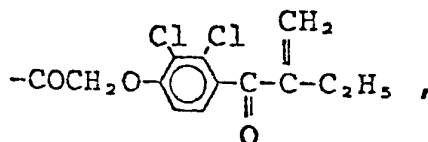
R^5 Wasserstoff, niederes Alkyl, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7-20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, substituiertes niederes Alkyl, substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7-20 Kohlenstoffatomen, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Furyl, substituiertes Thienyl, substituiertes Pyridyl oder substituiertes Naphthyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto,

Acylmercapto, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkyl-amino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind,

R^6 Acetyl ist,

R^7 gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7-20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind,

R^8 niederes Alkyl, niederes Alkanoyl ausser Acetyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Aralkyl, Phenyl-niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,

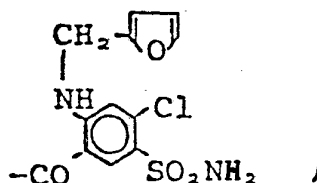
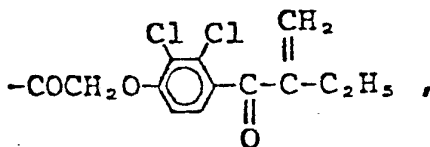


substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes niederes Alkanoyl ist, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Arylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R^9 Phenyl, Alkoxy-niederes Alkyl, Acyloxy-niederes Al-

kyl, Imido-niederes Alkyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Acyl, Acyloxy, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R^{10} niederes Alkyl, niederes Alkanoyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Aralkyl, Benzoyl, Phenyl-niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,



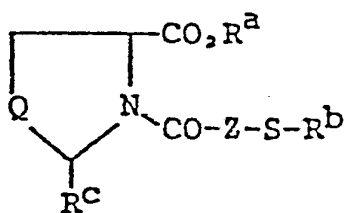
substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederes Alkanoyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind und

Z unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz dieser Verbindungen enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft antihypertensive,

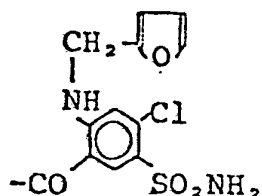
Schwefel enthaltende Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen die folgende Formel auf



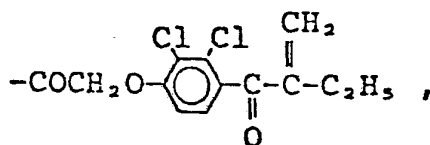
worin

Q Methylen oder Schwefel ist,
 R^a R^1 oder R^9 bedeutet,
 R^b R^2 , R^4 , R^6 , R^8 oder R^{10} ist,
 R^c R^3 , R^5 oder R^7 bedeutet,
 wobei, wenn Q Methylen ist, $R^b = R^2$, R^4 oder R^{10} ist,
 und $R^c = R^3$ oder R^5 ist,
 und, wenn Q Schwefel bedeutet,



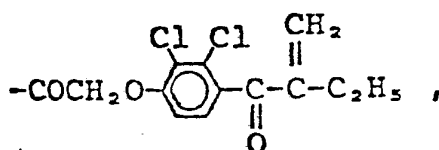
substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederes Alkanoyl bedeutet, worin die Substituenten Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R^5 Wasserstoff, niederes Alkyl, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, substituiertes niederes Alkyl, substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Furyl, substituiertes Thienyl, substituiertes Pyridyl oder substituiertes Naphthyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto,



substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes niederes Alkanoyl ist, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Arylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R^9 Phenyl, Alkoxy-niederes Alkyl, Acyloxy-niederes Al-



$R^b = R^6$, R^8 oder R^{10} ist, und

$R^c = R^5$ oder R^7 ist,

und, wenn $R^b = R^2$ ist, R^c R^3 bedeutet,

wenn $R^b = R^4$ oder R^8 ist, so $R^c = R^5$ ist,

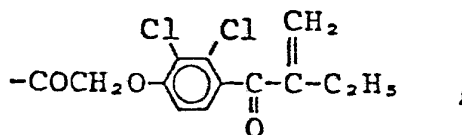
5 wenn $R^b = R^6$ ist, so $R^c = R^7$ ist,

wenn $R^b = R^{10}$ ist, so $R^c = R^5$ ist, und $R^a = R^9$ ist,

R^1 Wasserstoff bedeutet,

R^2 für niederes Alkyl, Aralkyl, niederes Alkanoyl, Cycloalkan-carbonyl, Phenyl- niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, oder substituiertes Phenyl- niederes Alkanoyl steht, worin der Substituent niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy ist,

R^3 gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Aralkyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Furyl, substituiertes Thienyl, substituiertes Pyridyl oder substituiertes Naphthyl ist, wobei die Substituenten niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind, R^4 höheres Alkanoyl, Naphthoyl,

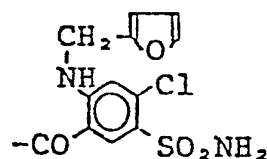


Acylmercapto, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind,

R^6 Acetyl ist,

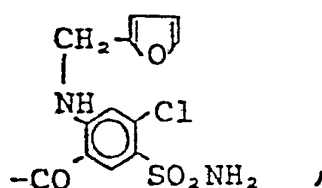
R^7 gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten Acyloxy, Mercapto, Acylmercapto, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino, niederes Alkylendioxy oder Carboxy sind,

R^8 niederes Alkyl, niederes Alkanoyl ausser Acetyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Aralkyl, Phenyl-niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,



55 kyl, Imido-niederes Alkyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Acyl, Acyloxy, Halogen, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind,

R^{10} niederes Alkyl, niederes Alkanoyl, höheres Alkanoyl, Cycloalkancarboxyl, Aralkyl, Benzoyl, Phenyl-niederes Alkanoyl, Pyridylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Naphthoyl,



substituiertes niederes Alkyl, substituiertes Benzoyl oder substituiertes Phenyl-niederes Alkanoyl bedeutet, wobei die Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Phenyl-niederes Alkoxy, Acyloxy, Halogen, Mercapto, Acylmercapto, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, Acylamino oder Carboxy sind und

Z unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 3 C-Atomen ist.

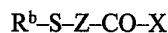
Die neuen Verbindungen der Formel I können auch als Salze vorliegen.

Unter niederem Alkyl oder niederem Alkylen versteht man verzweigte oder unverzweigte C-C-Ketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen.

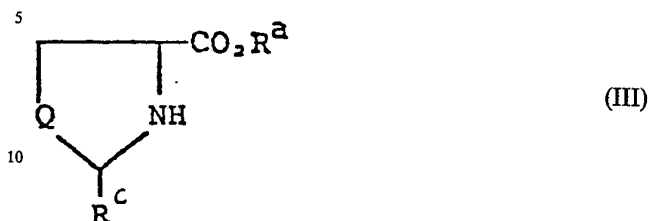
Aralkyl ist z.B. Benzyl etc. Unter Acyl wird vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Pivaloyl etc. verstanden. Niederes Alkanoyl ist z.B. Acetyl, Propionyl, Pivaloyl etc. Unter höherem Alkanoyl versteht man insbesondere Octanoyl, Linoloyl etc. Beispiele für niederes Alkoxy sind z.B. Methoxy und Ethoxy. Ein Beispiel für Aryl ist 3-Trifluormethylphenyl. Bevorzugte Imidoreste sind Succinimido, Phthalimido etc.

Die erfindungsgemässen Verbindungen I sind Esterderivate und/oder S-Acyl oder S-Alkyl-derivate von Mercaptoacylaminosäuren, den bekannten, wirkungsvollen Angiotensin I-umwandelnden Enzyminhibitoren und sie setzen, wenn sie Tieren oder Menschen verabreicht werden, Mercaptoacylaminosäuren frei, die erwiesenermassen am Ort der zu zeigenden Aktivität durch enzymatische und/oder chemische Hydrolyse wirksam sind. Mercaptoacylaminosäuren können während ihrer Herstellung oder im Verlaufe der Zeit im lebenden Körper leicht Reaktionen unterworfen werden, wie Oxidation usw., da sie in ihrem Molekül Sulfhydrylgruppen enthalten. Dadurch entstehen Probleme, wie die Abnahme der Aktivität und kürzere Wirkungsauern. Auf der anderen Seite kann der Schutz der Sulfhydrylgruppe durch Acyl und im besonderen Benzoyl die Aktivität lange andauernd machen und gleichzeitig die lipophile Eigenschaft verstärken und deshalb die Fähigkeit, absorbiert zu werden, verbessern. In den bekannten S-Benzoylderivaten kann die Wirkungsdauer aber nicht bis zu einer gewünschten Zeitspanne verlängert werden, da sie, unmittelbar nach dem sie im lebenden Körper absorbiert worden sind, durch Hydrolyse oder Metabolismen deacyliert werden. Im Rahmen dieser Erfindung werden deshalb, um eine möglichst lang andauernde Wirkung zu erzielen, in den Benzoylgruppe wie auch in der Acylgruppe, welche die Sulfhydrylgruppe in der Mercaptoacylaminosäure schützen, verschiedene Substituenten eingeführt. Als Resultat konnte bewiesen werden, dass die erfindungsgemässen Verbindungen die Wirkungsdauer gegenüber derjenigen der S-Benzoylderivate verlängern können. Des weiteren kann auch die Veresterung der Carbonsäure die lipophile Eigenschaft der Mercaptoacylaminosäure erhöhen, so dass die Absorptionseigenschaft weiter verbessert und die Aktivität noch anhaltender gemacht werden können. Thioester der Mercaptoacylaminosäure sind auch zusammen mit verschiedenen diuretischen Mitteln, wie Ethacrynsäure, Furosemid etc. wirksam. Da die instabile Sulfhydrylgruppe durch eine Acyl- oder Alkylgruppe geschützt ist, haben die erfindungsgemässen Verbindungen überdies die Eigenschaft, ihre Aktivität zu vermindern, vor allem durch Oxydation usw., und die medizinale Zubereitung ist stabiler als die Antihypertensiv-Zusammensetzungen, welche die bekannten Mercaptoacylaminosäuren als Hauptbestandteil enthalten, wobei sie üblicherweise keine Erniedrigung der Aktivität oder eine unangenehme Geruchsentwicklung usw. zeigen, die durch Zersetzung bei der Herstellung oder im Verlaufe der Zeit verursacht werden.

Das erste erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin X Hydroxy oder Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel

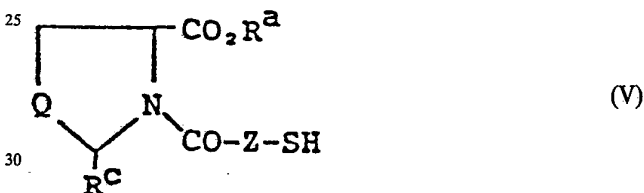


umsetzt. Für diese Umsetzung kann man die Schotten-Baumann-Reaktion oder die «gemischte Anhydridmethode» verwenden.

Das zweite Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I führt man erfindungsgemäss aus, indem man eine Verbindung der Formel



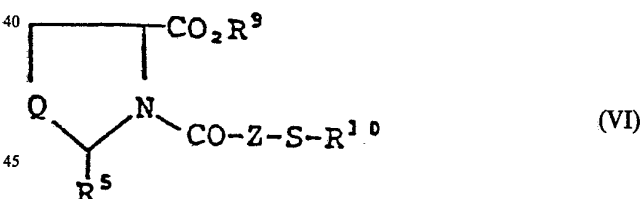
mit einer Verbindung der Formel



umsetzt.

Auch hier können bekannte Methoden verwendet werden, wie z.B. die Schotten-Baumann-Reaktion oder die «gemischte Anhydridmethode».

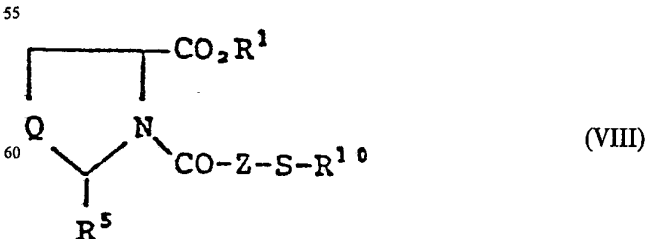
Das dritte erfindungsgemässe Verfahren bezieht sich auf die Herstellung neuer Verbindungen der Formel



worin Q, R⁵, R⁹ und R¹⁰ weiter oben definiert sind. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin Y Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, vorzugsweise nach bekannten Methoden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formeln I und VI können nach bekannten Verfahren in die entsprechenden Salze umgewandelt werden.

Bevorzugt stellt man das Natriumsalz, Kaliumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Diethylaminsalz, Triethanolaminsalz usw. her. Diese Salze können ebenfalls als Wirkstoffkomponente verwendet werden.

Da die Verbindungen der Formel (I) ein oder mehrere asymmetrische C-Atome haben, kommen sie auch als Stereoisomere vor, die ebenfalls in den Rahmen der Erfindung fallen.

Nachfolgend werden Beispiele gezeigt, die aber die Erfindung nicht einschränken.

Beispiel 1

(4R)-3-[(2S)-S-(4-Methylbenzoyl)-2-mercaptopropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 19).

2,2 g (4R)-3-[(2S)-2-Mercaptopropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure und 2,8 g Kaliumcarbonat werden in 50 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung 1,6 g p-Toluoylchlorid. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung zuerst unter Eiskühlung während einer Stunde und anschliessend bei Raumtemperatur während einer Stunde weiter gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat gewaschen und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, wobei man Kristalle erhält. Die Kristalle (die Titelverbindung) werden abfiltriert.

Ausbeute 3,3 g (97%), mp. 166–166,5 °C (Ethylacetat), $[\alpha]_D^{25} - 148,6^\circ$ (c = 1,1, Methanol). IR (Nujol, cm^{-1}) 1766, 1650, 1620, 1605, 1428, 1215, 1208, 1174, 913.

NMR (CDCl_3 , δ) 1,60 (3H, d, J = 7 Hz), 2,40 (3H, s), 3,30 (2H, d, J = 5 Hz), 4,63 (1H, q, J = 7 Hz), 4,64, 4,93 (2H, ABq, J = 7,5 Hz), 5,10 (1H, t, J = 5 Hz), 7,22, 7,82 (4H, A_2B_2 , alle d, J = 8 Hz), 10,46 (1H, s).

Analyse ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$)

Ber.: C. 53,08; H. 5,05; N. 4,13

Gef.: C. 52,98; H. 5,00; N. 4,10

Beispiel 2

(4R)-3-[(2S)-S-Cyclohexancarbonyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 9)

2,4 g (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure und 2,8 g Kaliumcarbonat werden in 50 ml Wasser gelöst. Mit Rühren und unter Eiskühlung gibt man zu dieser Lösung tropfenweise 1,8 g Cyclohexancarbonsäure. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung erst unter Eiskühlung während einer Stunde und dann bei Raumtemperatur während einer weiteren Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat gewaschen, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wodurch man ein Öl erhält. Ausbeute: 3,5 g Das Öl wird durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt und man erhält die Titelverbindung.

Ausbeute 2,8 g (81%), mp. 79,5–80 °C (Benzol-n-Hexan), $[\alpha]_D^{23} - 176,2^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

IR (Nujol, cm^{-1}) 1737, 1694, 1602, 1439, 1198, 972.

NMR (CDCl_3 , δ) 1,25 (3H, d, J = 6 Hz), 1,30–2,20 (10H, m), 2,50 (1H, m), 2,70–3,10 (3H, m), 3,32 (2H, d, J = 5 Hz), 4,50, 4,77 (2H, ABq, J = 8 Hz), 5,10 (1H, t, J = 5 Hz), 10,20 (1H, s).

Analyse ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$)

Ber.: C. 52,15; H. 6,71; N. 4,05

Gef.: C. 52,16; H. 6,66; N. 3,81

Beispiel 3

(4R)-2-(2-Acetoxyphenyl)-3-(S-acetyl-3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 32)

10

2,7 g (4R)-2-(2-Acetoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure und 2,8 g Kaliumcarbonat werden in 60 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung fügt man tropfenweise mit Rühren und unter Eiskühlung 1,8 g S-Acetyl-3-mercaptopropanoylchlorid.

Nach beendeter Zugabe wird die Mischung erst unter Eiskühlung während einer Stunde und dann bei Raumtemperatur während einer weiteren Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat gewaschen und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, wodurch man Kristalle erhält. Die Kristalle (die Titelverbindung) werden abfiltriert.

Ausbeute 2,8 g (70%), mp. 144–145 °C (Ethylacetat-Benzol), $[\alpha]_D^{27} + 109,0^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

IR (Nujol, cm^{-1}) 1770, 1738, 1691, 1605, 1169, 907.

NMR (CDCl_3 , δ) 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,10–2,80 (2H, m), 3,08 (2H, d, J = 5,5, 6 Hz), 3,30 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,97 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,20 (1H, s), 7,00–7,50 (3H, m), 7,98 (1H, m), 10,18 (1H, s).

Analyse ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}_2$)

Ber.: C. 51,37; H. 4,82; N. 3,52

Gef.: C. 51,58; H. 4,75; N. 3,50

Beispiel 4

(4R)-2-(2-Acetoxyphenyl)-3-[S-(4-methylbenzoyl)-3-mercaptopropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 47)

2,7 g (4R)-2-(2-Acetoxyphenyl)-4-thiazolidincarbonsäure und 2,8 g Kaliumcarbonat werden in 60 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung tropft man mit Rühren und unter Eiskühlung 2,6 g S-(4-Methylbenzoyl)-3-mercaptopropanoylchlorid.

Nach beendeter Zugabe wird die Mischung erst unter Eiskühlung während einer Stunde und dann bei Raumtemperatur während einer weiteren Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat gewaschen, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Einengen im Vakuum erhält man ein Öl in einer Ausbeute von 3,6 g. Das Öl wird durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt, und man erhält die Titelverbindung.

Ausbeute 2,7 g (57%), mp. 93–96 °C (Benzol), $[\alpha]_D^{24} + 80,4^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

IR (Nujol, cm^{-1}) 3560, 1768, 1721, 1635, 1204, 1178, 918.

NMR (CDCl_3 , δ) 2,30 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,63 (2H, m), 3,10–3,50 (4H, m), 4,97 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,61 (2H, br. s), 6,19 (1H, s), 6,90–8,20 (8H, m).

Analyse ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)

Ber.: C. 57,25; H. 5,01; N. 2,90

Gef.: C. 57,51; H. 5,07; N. 2,62

Beispiel 5

(4R)-3-[(2S)-S-(4-Acetylaminobenzoyl)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 27)

1,8 g 4-Acetylaminobenzoesäure werden in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung fügt man 1,4 ml Triethylamin. Mit Rühren bei –5 °C tropft man zu dieser Mischung 1,3 ml Isobutylchlorformiat. Nach zehn Minuten wird zu dieser Lösung 20 ml einer wässrigen Lösung von 2,4 g (4R)-3-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure und 1,4 ml Triethylamin gefügt, und die Mischung wird bei Raumtemperatur während dreissig Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionslösung gibt man 40 ml Wasser und wäscht dann die erhaltene Mischung mit Ethylacetat. Die wässrige Schicht wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Einengen

im Vakuum erhält man ein Öl in einer Ausbeute von 4,1 g. Das Öl wird durch Silicagel-Säulen-chromatographie gereinigt, und man erhält die Titelverbindung.

Ausbeute 3,6 g (90%), mp. 206–207 °C (Methanol),

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} - 152,5^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

IR (Nujol, cm^{-1}) 3286, 1735, 1645, 1622, 1585, 1524, 1455, 1318, 1210, 1170, 913.

NMR (DMSO- d_6 , δ) 1,18 (3H, d, J = 6 Hz), 2,10 (3H, s), 2,70–3,50 (5H, m), 4,57, 4,88 (2H, ABq, J = 9 Hz), 4,94 (1H, d.d, J = 6, 3 Hz), 7,73, 7,87 (4H, A_2B_2 , alle d, J = 9 Hz), 10,30 (1H, s).

Analyse ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$)

Ber.: C. 51,50; H. 5,08; N. 7,07

Gef.: C. 51,32; H. 5,06; N. 7,02

Beispiel 6

(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy)methyl (4R)-3-[(2S)-S-benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarboxylat (Verbindung 64).

Unter einer Stickstoffatmosphäre gibt man zur Lösung von 3,4 g (4R)-3-[(2S)-S-Benzoyl-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-4-thiazolidincarbonsäure in 11 ml trockenem N,N-Di-

methylformamid 1,4 ml Triethylamin und 1,5 g Chlormethylpivalat und rührt bei 90 °C während sechs Stunden. Die Reaktionsmischung wird in 100 ml Eiswasser geleert und mit Äther extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Einengen im Vakuum erhält man ein Öl mit einer Ausbeute von 4,8 g. Das Öl wird durch Silicagel-Säulen-chromatographie gereinigt, und man erhält die Titelverbindung.

¹⁰ Ausbeute 4,1 g (91%), mp. 69–69,5 °C (Benzol-n-Hexan),

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 153,8^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

IR (Nujol, cm^{-1}) 1770, 1751, 1655, 1643, 1457, 1417, 1204, 1102, 990, 912. NMR (CDCl_3 , δ) 1,18 (9H, s), 1,30 (3H, ¹⁵d, J = 6 Hz), 2,93 (1H, m), 3,17 (4H, m), 4,50, 4,77 (2H, ABq, J = 8 Hz), 5,13 (1H, d.d, J = 5, 6 Hz), 5,70, 5,80 (2H, ABq, J = 6 Hz), 7,20–8,07 (5H, m).

Analyse ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}_2$)

Ber.: C. 55,61; H. 6,00; N. 3,09

²⁰Gef.: C. 55,73; H. 5,98; N. 2,97

Die Tabellen I bis VIII zeigen verschiedene Verbindungen und ihre physikalischen Konstanten, einschliesslich der in den Beispielen beschriebenen Verbindungen.

Tabelle I.

	R	R ²	Herstellungs- verfahren (Bsp. Nr.)	Aus- beute (%)	Smp (°C)	Umkristalli- sierungsmittel	[α] _D deg. (c, Solv., °C)	IR (Nujol, cm ⁻¹)
1	H	COCMe,	3	91	195–196	EtOAc- Benzol	–	3180, 1719, 1676, 1616, 1596, 1448, 1247
2	Me (S-Konfig.)		1	94	183–184	EtOAc- Benzol	–10,9 (1,0, MeOH, 25)	3330, 1714, 1663, 1621, 1602, 1462, 910
3	H		2*	80	Öl		+42,5 (0,5, MeOH, 25)	1723, 1645, 1605, 1175, 913, 826 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)

* Ausgangsmaterial, Thiol: Smp. 197–198 °C (Zers.) (EtOAc-c-Hexan), [α]_D²⁹ + 34,7° (c=0,5, MeOH),
IR (Nujol, cm⁻¹) 3360, 1720, 1685, 1605, 1585, 1280, 1165, 760.

Tabelle II

Verb. Nr.	R ⁴	Herstellungs- verfahren (Beisp. Nr.)	Aus- beute (%)	Smp. (°C)	Umkristalli- sierungsmittel	[α] _D deg. (c, Solv., °C)	IR (Nujol, cm ⁻¹)
4	*	5	63	42–45		–107,3 (0,9, CHCl ₃ , 25)	1723, 1665, 1635, 1590, 1290, 1075 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)
5	**	5	74	121–124		–120,2 (1,2, MeOH, 25)	3320, 3240, 1725, 1625, 1595, 1560, 1382, 1340, 1176, 1160

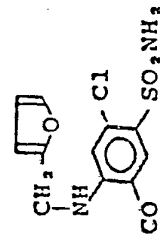
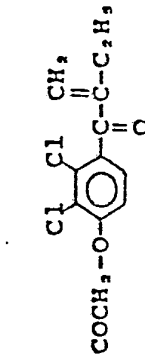
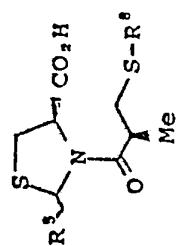


Tabelle III



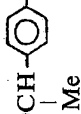
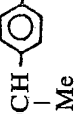
Verb. Nr.	R ⁶	R ⁵	Herstellungsverfahren (Beispiel Nr.)	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Umkristallisierungsmittel	[α] _D deg. (c, Solv., °C)	IR (Nujol, cm ⁻¹)
6	Me	H	2	84	126–127	EtOAc	–156,0 (1,1, MeOH, 26)	1722, 1605, 1344, 1264, 1201
7	CH ₂ Ph	H	1	92	98,5–99,5	Benzol		1762, 1610, 1346, 1209, 1175, 835, 807
8	COC ₁₇ H ₃₁ **	H	2	74	Öl		–202,1 (0,5, CHCl ₃ , 24)	1745, 1690, 1635, 1460, 1380, 1095, cm ⁻¹)
9	CO- 	H	2	81	79,5–80	Benzol n-Hexan	–176,2 (1,0, MeOH, 23)	1737, 1694, 1602, 1439, 1198, 972
10	CO- 	H	1	87	189–190,5*	MeOH	–114,8* (1,0 MeOH, 24)	1685, 1635, 1555, 1380, 900, 780*
11	COCH ₂ Ph	H	1	71	131–131,5	MeOH	–162,2 (1,3, MeOH, 24)	1735, 1682, 1600, 1200, 1010, 710
12a	COCH- 	H	2	35	118–118,5	(i-Pr) ₂ O	–70,9 (0,9, MeOH, 24)	1740, 1680, 1620, 1390, 1210, 920
12b	COCH- 	H	2	38	Öl		–107,5 (1,1, MeOH, 24)	1750, 1680, 1620, 1390, 1210, 950 (rein, cm ⁻¹)
13	***	H	5	58	43–46		–100,0 (0,4, CHCl ₃ , 25)	1725, 1660, 1588, 1290, 1074 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)
14	****	H	5	63	122–125		–125,6 (1,1, MeOH, 25)	3320, 3240, 1725, 1623, 1594, 1555, 1377, 1305, 1182, 1156

Tabelle III Fortsetzungstabelle

Verb. Nr.	R ⁸	R ⁵	Herstellungsverfahren (Beispiel Nr.)	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Umkristallisierungsmittel	[α] _D deg. (c, Solv., °C)	IR (Nujol, cm ⁻¹)
15			2	80	Öl		-114,5 (1,0, MeOH, 25)	1728, 1680, 1640, 1418, 973 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)
16			2	91	Öl		-87,3 (1,0, MeOH, 25)	1737, 1705, 1642, 1414, 1237, 1146 (rein, cm ⁻¹)
17			2	83	Öl		+31,5 (1,0, MeOH, 25)	1738, 1704, 1653, 1415, 1237, 1142 (rein, cm ⁻¹)
18			1	59	132-134	MeOH-EtOAc	1725, 1630	

* Dicyclohexylaminsalz

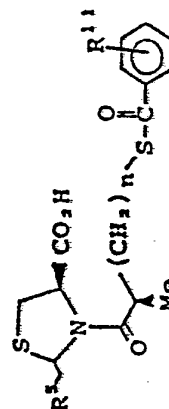
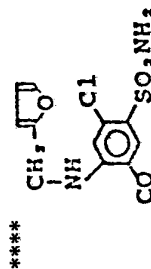
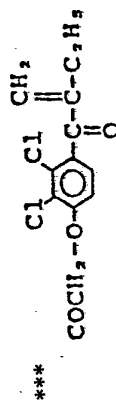
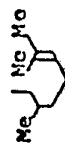
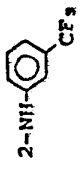
** COC₁₇H₃₁ ist Linoloyl.

Tabelle IV

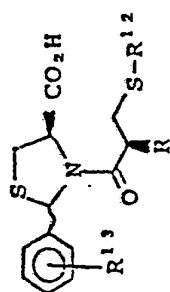
Verb. Nr.	R ⁵	R ¹¹	n	Herstellungsverfahren (Bsp. Nr.)	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Umkristallisierungsmittel	[α] _D deg. (c, Solv., °C)	IR (Nujol, cm ⁻¹)
19	H	4-Me	0	1	97	166-166,5	EtOAc	-148,6 (1,1, MeOH, 25)	1766, 1650, 1620, 1605, 1428, 1215, 1208, 1174, 913
20	H	2-Me	1	1	79	101-103	Benzol n-Hexan	-175,6 (1,0, MeOH, 24)	3080, 1761, 1660, 1614, 1215, 1200, 910, 770

Tabelle IV Fortsetzungstabelle

Verb. Nr.	R ⁵	R ¹¹	n	Herstellungsverfahren (Beispiel Nr.)	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Umkristallisierungsmittel	[α] _D deg. c, Solv., °C	IR (Nujol, cm ⁻¹)
21	H	3-Me	1	1	85	113–115	Benzol n-Hexan	–145,2 (1,0, MeOH, 24)	3080, 1750, 1652, 1612, 1150, 808
22	H	4-Me	1	1	91	142–142,5	Benzol	–171,9 (1,0, MeOH, 27)	1755, 1646, 1607, 1460, 1206, 1176, 916
23	H	4-Pr-i	1	1	76	143–145	Benzol	–161,2 (1,0, MeOH, 23)	1738, 1653, 1607, 1179, 921
24	H	3,4-Me ₂	1	1	90	138–138,5	Benzol	–165,6 (1,0, MeOH, 24)	1755, 1654, 1610, 1440, 830
25	H	3,5-Me ₂	1	1	96	140–142	Benzol	–172,9 (1,0, MeOH, 23)	1734, 1648, 1610, 1289, 1218, 1154
26	H	2-OAc	1	5	53	117–119	Benzol	–163,2 (1,0, MeOH, 23)	3140, 1771, 1755, 1652, 1625, 1185, 931, 907
27	H	4-NHAc	1	5	90	206–207	MeOH	–152,5 (1,0, MeOH, 27)	3286, 1735, 1645, 1622, 1585, 1524, 1455, 1318, 1210, 1170, 913
28	H	2-NH	1	2	80	62–64 147,5–149*	Aceton- MeOH- Ether	–185,4 (1,2, MeOH, 24)	3280, 1740, 1620, 1600, 1575, 1190, 1162, 1120, 905
29		 2-NH- 	1	2	60	Öl		–78,0 (1,1, MeOH, 28)	1741, 1652, 1586, 1325, 1232, 1129, 1003 (rein, cm ⁻¹)

* Dicyclohexylaminsalz

Tabelle V



Verb. Nr.	R ¹²	R ¹³	R	Herstellungsverfahren (Beispiel Nr.)	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Umkristallisierungsmittel	[α] _D deg. (c, Solv., °C)	IR (Nujol, cm ⁻¹)
30	Me	2-OH	H	4	45	74–76,5*	AcOEt-Ether	+135,9* (1,0, MeOH, 26)	3160, 1740, 1610, 1590, 1455, 1380*
31	Me	2-OMe	H	4	74	75–76,5	Benzol	+129,3 (1,0, MeOH, 24)	1760, 1600, 1380, 1240, 1030, 775
32	Ac	2-OAc	H	3	70	144–145	EtOAc-Benzol	+109,0 (1,0, MeOH, 27)	1770, 1738, 1691, 1605, 1169, 907
33	COEt	2-OH	H	3	54	89–92	EtOAc-Benzol	+156,4 (1,0, MeOH, 26)	3250, 2650, 1740, 1645, 1610, 1234, 925
34	CO(CH ₂) ₆ Me	2-OH	H	2	39	Öl		+137,4 (1,0, MeOH, 23)	3260, 1726, 1654, 1411, 1284, 1220, 1044 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)
35	COCMe,	2-OH	H	1	89	155–156 (Zers.)	EtOAc-Benzol	+140,9 (1,0, MeOH, 27)	3240, 1740, 1684, 1621, 1388, 938
36	COCMe,	4-OMe	Me	1	73	140–141		+73,9 (1,0, MeOH, 26)	1723, 1663, 1610, 964
37	COCMe,	2-OH, 3-OMe	H	3	82	147–148	EtOAc-Benzol	+142,8 (1,0, MeOH, 28)	3290, 1710, 1693, 1270, 1063, 932
38	COCH ₃ Ph	2-OH	H	2	85	57–59		+120,9 (1,0, MeOH, 25)	1724, 1680, 1650, 1602, 1403 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)
39	COCH ₃ Ph	2-OAc	H	2	63	Öl		+72,0 (0,8, MeOH, 24)	1763, 1727, 1653, 1637, 1605, 1400, 1198 (rein, cm ⁻¹)
40	CO- 	2-OH	H	1	62	201–202 (Zers.)		+157,2 (1,0, MeOH, 25)	3360, 1730, 1675, 1635, 1600, 925
41	CO- 	2-OH, 5-Cl	Me	1	54	205–206 (Zers.)	MeOH-EtOAc-Benzol	+105,5 (0,5, MeOH, 28)	3190, 1729, 1672, 1623, 1278, 1229, 916

Tabelle V Fortsetzungstabelle

Verb. Nr.	R ¹²	R ¹³	R	Herstellungsverfahren (Beispiel Nr.)	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Umkristallisierungsmittel	[α] _D deg. (c, Solv., °C)	IR (Nujol, cm ⁻¹)
42	CO ₂ CH ₂ Ph	2-OH	H	2	96			+121,5 (1,0, MeOH, 27)	3290, 1707, 1629, 1142, (rein, cm ⁻¹)
43	CH ₂ CO ₂ H	H	H	2	62			+97,9 (1,0, MeOH, 27)	1720, 1650, 1400 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)
44	CH ₂ CO ₂ H	2-OH	H	1	86	158–159 (Zers.)	MeOH-EtOAc	+144,8 (1,0, MeOH, 27)	3310, 1715, 1626, 1247, 1211, 934

* Diese Kristalle enthalten eine äquimolare Menge Ether als kristallines Lösungsmittel.

Tabelle VI

Verb. Nr.	R ¹⁴	R ¹⁵	R	n	Herstellungsverfahren (Bsp. Nr.)	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Umkristallisierungsmittel	[α] _D deg. (c, Solv., °C)	IR (Nujol, cm ⁻¹)
45	4-Me	2-OH	H	0	2	72	86–113 (Zers.)		+124,0 (1,0, MeOH, 28)	3300, 1723, 1635, 1217, 1176, 913
46	4-Me	2-OH	H	1	4	93	100–105 (Zers.)		+128,8 (1,1, MeOH, 25)	3200, 1735, 1650, 1630, 1600, 1170, 910
47	4-Me	2-OAc	H	1	4	57	93–96	Benzol	+80,4 (1,0, MeOH, 24)	3560, 1768, 1721, 1635, 1204, 1178, 918
48	4-Me	2-OH, 4-OMe	H	1	4	69				1730, 1650, 1610, 1400, 1250, 1230, 1100, 910 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)
49	4-Me	2-OH, 4-OMe	Me	1	2	80	106–107,5	EtOAc-(i-Pr) ₂ O		3360, 3160, 1720, 1650, 1615, 1210, 1180, 915
50	4-Me	2-OAc, 4-OMe	H	1	4	80			*	
51	4-Cl	2-OH	Me	1	2	86	65–79		+109,1 (1,0, MeOH, 27)	3200, 1726, 1660, 1625, 1205, 1092, 916

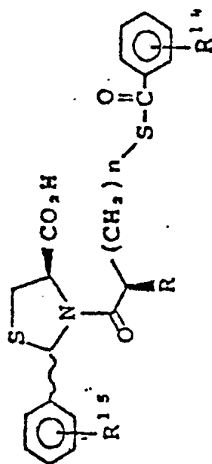
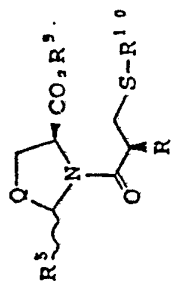


Tabelle VI Fortsetzungstabelle

Verb. Nr.	R ¹⁴	R ¹⁵	R	n	Herstellungsverfahren (Bsp. Nr.)	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Umkristallisierungsmittel	[α] _D deg. (c, Solv., °C)	IR (Nujol, cm ⁻¹)
52	4-Cl	2-NO ₂	Me	1	2	73	Öl		-232,5 (0,8, MeOH, 27)	1730, 1659, 919 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)
53	4-OH	2-OH	H	1	2	88	133–134 (Zers.)	EtOAc-Benzol	+124,8 (1,0, MeOH, 25)	3460, 3330, 1720, 1652, 1580, 1207, 1166, 911, 847, 768
54	4-OCH ₂ Ph	2-OH	H	1	2	47	125,5–128,5	EtOH-H ₂ O	+108,5 (1,0, MeOH, 25)	3480, 3412, 1710, 1624, 1605, 1572, 1261, 1246, 1220, 1208, 1168, 920, 838, 761, 742
55	4-OMe	4-Me	H	1	3	67	121–129	EtOAc-Ether	+115,0 (0,5, MeOH, 26)	1720, 1637, 1620, 1607, 926
56	4-OMe	2-OH	H	1	3	80	160–161 (Zers.)	MeOH-EtOAc-Benzol	+137,8 (1,0, MeOH, 28)	3260, 1736, 1653, 1598, 1247, 1171, 916
57	4-OMe	2-OMe	H	1	1	76	166,5–167,5	EtOAc-Benzol	+139,3 (1,1, MeOH, 27)	1734, 1637, 1603, 913
58	3,4,5-(OMe) ₃	2-OH	H	1	4	69	97–101		+116,1 (1,2, MeOH, 25)	3200, 1730, 1650, 1620, 1580, 1140, 1120, 820
59	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,5-(OMe) ₃	Me	1	2	60	65–72		+111,0 (1,2, MeOH, 27)	1750, 1720, 1650, 1630, 1590, 1320, 1125, 1000 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)
60	4-OAc	2-OAc	H	1	5	66	72–76		+67,6 (0,7, MeOH, 24)	1755, 1650, 1600, 1190, 1200, 1160, 913
61	4-NHAc	2-OH	H	1	5	67	92,5–94 (Zers.)		+100,6 (1,0, MeOH, 25)	3280, 1715, 1650, 1630, 1590, 1210, 1170, 912
62	4-NHAc	3,4-OCH ₂ O–	Me	1	5	85	82–84		+112,4 (1,0, MeOH, 25)	3280, 1740, 1653, 1625, 1593, 1520, 1460, 915
63	4-NHAc	4-NHAc	Me	1	5	55	Öl		+144,6 (0,9, MeOH, 26)	3280, 1710, 1650, 1635, 1599, 916 (rein, cm ⁻¹)

* NMR(CDCl₃, δ) 2,40 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,53–3,50 (6H, m), 3,73 (3H, s), 4,97 (1H, t, J = 6 Hz), 6,20 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,00–7,48 (2H, m), 7,75, 8,03 (4H, A₂B₂, alle d, J = 8 Hz), 8,43 (1H, br.s).



Verb. Nr.	Q	R ⁹	R ¹⁰	R ⁵	R	Herstellungsverfahren (Bsp. Nr.)	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	Umkristallisierungsmittel	[α] _D deg. (c. Solv., °C)	IR (Nujol, cm ⁻¹)
64	S	CH ₂ OCOCMe ₃	COPh	H	Me	6	91	69–69,5	Benzol-n-Hexan	–153,8 (1,0, MeOH, 25)	1770, 1751, 1655, 1643, 1457, 1417, 1204, 1102, 990, 912
65	S	Me CHOCOCMe ₃	COPh	H	Me	6	88	Öl		–106,9 (1,3, MeOH, 24)	1757, 1740, 1662, 1652, 1416, 1207, 1070, 915 (rein, cm ⁻¹)
66	S	CH ₂ -N O O O	COPh	H	Me	6	90	62–64		–89,7 (0,7, MeOH, 25)	1784, 1755, 1725, 1650, 1456, 1408, 1379, 1205, 915, 728
67	S	CH ₂ CH ₂ -N O O O	COPh	H	Me	6	92	99–100	Ether	–131,6 (0,9, MeOH, 25)	1772, 1739, 1707, 1652, 1628, 1460, 1170, 910, 729
68	S	CH ₂ OCOCMe ₃	Ac		H	6	82	Öl		+83,0 (0,7, MeOH, 25)	1767, 1680, 1657, 1404, 1172, 1111, 994 (CHCl ₃ , cm ⁻¹)

Tabelle VIII Elementaranalyse

Verb. Formel Nr.	Analyse (%) Ber.: (Gef.:)			
		C	H	N
9 C ₁₅ H ₂₃ NO ₄ S ₂	52,15 (52,16)	6,71 (6,66)	4,05 (3,81)	
11 C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ S ₂	54,37 (54,28)	5,42 (5,38)	3,96 (3,95)	
19 C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ S ₂	53,08 (52,98)	5,05 (5,00)	4,13 (4,10)	
20 C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ S ₂	54,37 (54,24)	5,42 (5,36)	3,96 (4,02)	
21 C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ S ₂	54,37 (54,19)	5,42 (5,36)	3,96 (4,03)	
22 C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ S ₂	54,37 (54,55)	5,42 (5,38)	3,96 (3,94)	
23 C ₁₈ H ₂₃ NO ₄ S ₂	56,67 (57,04)	6,08 (6,08)	3,67 (3,57)	
24 C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ S ₂	55,56 (55,77)	5,76 (5,73)	3,81 (3,58)	
25 C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ S ₂	55,56 (55,74)	5,76 (5,75)	3,81 (3,74)	
26 C ₁₇ H ₁₉ NO ₆ S ₂	51,37 (51,71)	4,82 (4,80)	3,52 (3,37)	
27 C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅ S ₂	51,50 (51,32)	5,08 (5,06)	7,07 (7,02)	
32 C ₁₇ H ₁₉ NO ₆ S ₂	51,37 (51,58)	4,82 (4,75)	3,52 (3,50)	
35 C ₁₈ H ₂₃ NO ₄ S ₂	56,67 (56,10)	6,08 (5,83)	3,67 (3,43)	
37 C ₁₉ H ₂₅ NO ₆ S ₂	53,38 (53,54)	5,89 (5,86)	3,28 (3,29)	
40 C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ S ₂ ·1/2H ₂ O	53,38 (53,65)	4,48 (4,32)	6,55 (6,48)	
41 C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O ₅ S ₂	51,44 (51,10)	4,10 (4,05)	6,00 (5,88)	
44 C ₁₅ H ₁₇ NO ₆ S ₂	48,51 (48,51)	4,61 (4,60)	3,77 (3,74)	
46 C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S ₂	58,45 (58,58)	4,90 (5,01)	3,25 (3,21)	
47 C ₂₃ H ₂₃ NO ₆ S ₂ ·1/2H ₂ O	57,25 (57,51)	5,01 (5,07)	2,90 (2,62)	
56 C ₂₁ H ₂₁ NO ₆ S ₂	56,36 (56,53)	4,73 (4,74)	3,13 (3,12)	
58 C ₂₃ H ₂₅ NO ₈ S ₂	54,42 (54,17)	4,96 (4,99)	2,76 (2,73)	
64 C ₂₁ H ₂₇ NO ₆ S ₂	55,61 (55,73)	6,00 (5,98)	3,09 (2,97)	
66 C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₆ S ₂ ·1/6C ₆ H ₆	58,69 (58,66)	4,53 (4,41)	5,48 (5,82)	
67 C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₆ S ₂	58,58 (58,70)	4,72 (4,64)	5,47 (5,41)	

Tabelle IX zeigt die Resultate pharmakologischer Tests, wenn die Verbindungen der Formel (I) und die betreffenden Salze als antihypertensive Mittel verwendet werden. Tabelle IX zeigt klar, dass die erfindungsgemässen Verbindungen eine langandauernde, nützliche antihypertensive Wirkung und eine ausgezeichnete Stabilität besitzen.

Pharmakologischer Test

Da kürzlich klar geworden ist, dass die das Angiotensin-I-umwandelnde-Enzym inhibierende Verbindungen heilende

Wirkung sowohl gegen renale als auch essentielle Hypertension zeigen können, wurden die erfindungsgemässen Verbindungen nach der folgenden Methode als antihypertensive Mittel bewertet.

Methode

Es werden männliche «Wistar»-Ratten mit 200–300 g Gewicht verwendet. Unter Ether-Anästhesie werden Polyethylen-Kanülen in die Halsschlagader und in die Drosselader eingeführt. Die Kanüle zur Halsschlagader wird mit einem elektrischen Wandler verbunden, währenddem die Kanüle zur Drosselader mit einem Apparat für kontinuierliche Infusion verbunden wird. Nachdem die Anästhesie vollständig abgeklungen ist, wird Angiotensin I intravenös infundiert mit der Infusionsapparatur in einer Dosis von 300 ng/kg, und durch einen Polygraph (Nihon Kodan, RM-150) wird die Veränderung des Druckes festgehalten. Die erfindungsgemässen Verbindungen, suspendiert in 0,5% Tragacanth-Lösung, werden in einer Dosis von 0,3 ml pro 100 g Körpergewicht oral verabreicht, und es wird die Druckänderung bezüglich der intravenös infundierten Angiotensin I mit der Zeit gemessen. Die inhibitorische Aktivität der Verbindungen gegenüber dem Angiotensin I-umwandelnden Enzym wird in Prozent-Inhibition Druckänderung bezüglich Angiotensin I angegeben. Tabelle IX zeigt die Änderungen in Prozent-Inhibition der erfindungsgemässen Verbindungen mit der Zeit.

Resultate

Sowohl die erfindungsgemässen Verbindungen als auch die bekannten antihypertensiven Mercaptoacylaminosäuren unterdrücken die Druckänderung bezüglich des Angiotensins I, wenn sie nicht anästhesierten Ratten oral verabreicht werden, und zwar über den Mechanismus, dass sie Angiotensin I-umwandelndem Enzym inhibieren. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind Derivate der Mercaptoacylaminosäure, und mit dem vergleichenden Resultat im unterdrückenden Effekt auf Druckänderung bezüglich Angiotensin I, indem man diese Verbindungen, equimolar, oral verabreicht, konnte bewiesen werden, dass die erfindungsgemässen Verbindungen von der Magen-Darm-Wand gut aufgenommen und am Ort, wo sich die Wirkung zeigen soll, allmählich hydrolysiert werden, so dass sie die Vorteile von antihypertensiven Mitteln zeigen, wie Dauerhaftigkeit usw.

Stabilitätstest

Die Stabilität der Mercaptoacylaminosäuren wird mit derjenigen von Esterderivaten oder S-Acyl- und S-Alkylderivaten in Ethanol- oder Phosphatpufferlösung (pH 7.0) verglichen.

Bedingung für die Aufbewahrung: bei Raumtemperatur, während einem Monat.

Resultat: Esterderivate und S-Acyl- und S-Alkylderivate sind stabiler als Mercaptoacylaminosäuren.

Toxizitätstest

Der Wert der akuten Toxizität von (4R)-2-(2-Acetoxyphenyl)-3-(S-acetyl-3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidincarbonsäure (Verbindung 32) beträgt LD > 500 mg/kg.

Experimentier-Tiere

Die männlichen ddy-std Mäuse (4 Wochen alt, Gewicht 19–21 g) wurden in einem Brutraum mit konstanter Temperatur und Feuchtigkeit (23 ± 1 °C, 55 ± 5%) platziert und erhielten reichlich Diättabletten (CE-2, Clea Japan, Inc.) und Wasser nach Belieben während einer Woche. Die Mäuse, die ein normales Wachstum zeigten, wurden für das Experiment ausgewählt.

Methode der Verabreichung

Die Testverbindung wird in 0,5% Tragacanthlösung suspendiert und intraperitoneal in einer Dosis von 0,5 ml pro 20 g Körpergewicht verabreicht.

Tabelle IX

Verb.	Dosis	5	15	25	35	45	Inhibition (%)		75	85	95	105	115
Nr.	(mg/kg)						55	65					(min.)
2	1,8	39,3	58,1	64,0	60,0	73,0	57,2	55,0	54,5	42,0	39,5	42,0	37,0
2A	1,3	20,0	40,0	37,5	36,5	33,7	30,0	28,2	20,0	30,0	24,8	21,0	20,0
2B	1,8	7,9	36,8	36,8	36,8	45,7	31,6	31,6	31,6	21,1	21,1	15,8	15,8
22	1,5	45,2	60,4	51,4	59,0	55,0	50,8	55,0	53,5	49,4	46,5	39,8	31,6
22A	1,0	34,0	51,5	49,7	45,0	37,5	30,2	30,2	30,2	28,0	19,8	10,2	8,0
22B	1,4	45,4	60,7	60,6	45,4	45,4	45,4	42,4	36,4	30,3	21,2	21,2	21,2
32	1,7	40,2	55,3	70,2	70,2	61,1	54,2	55,3	57,2	48,2	43,4	27,3	
32C	1,3	53,3	62,9	64,7	63,7	54,0	49,3	47,7	38,8	34,0	30,0	30,0	31,0
64	1,9	30,0	59,5	69,5	59,9	55,7	53,5	47,1	37,2	36,5	30,8	27,8	24,5

A. Entsprechende Thiolverbindungen.

B. Entsprechende S-Benzoylverbindungen.

C. Entsprechende Thiol- und phenolische Hydroxyverbindungen.

Aus den vorangegangenen pharmakologischen Tests ist hervorgegangen, dass die erfindungsgemässen Verbindungen (I) bis (V) nützliche antihypertensive Mittel mit langandauernder Wirkung sind. Die Verbindungen können in Kombination mit diuretischen Mitteln die Hydroflumethiazid, Furosemid und Bumetanid, wie auch zusammen mit andern antihypertensiven Mitteln eingegeben werden. Die Verbindungen können entweder oral oder parenteral verabreicht werden. Die Dosierungsform kann Tabletten, Kapseln, Körner, Pulver, Suppositorien, Spritzen usw. sein. Bei der Behandlung von Hypertension können diese Präparate nicht nur allgemeine Arzneimittelträger, sondern auch andere antihypertensive Mittel, wie Reserpin, α -Methyldopa, Guanethidin, Clonidin, Hydralazin, etc. enthalten. Die Dosierung richtet sich im allgemeinen nach dem Symptom, der Dosierungsform usw. Die Gewöhnliche tägliche Dosierung beträgt aber 1 bis 5000 mg, vorzugsweise 10 bis 1000 mg in einer oder in wenigen aufgeteilten Dosen.

Verbindung 32

150 mg

Lactose

60 mg

20 kristalline Cellulose

30 mg

Calciumcarboxymethylcellulose

7 mg

Magnesiumstearat

3 mg

Total

250 mg

25 Die Tabletten können mit üblichen Filmüberzügen und weiter mit Zuckerüberzügen versehen werden.

(b) Körner

Verbindung 53

30 mg

Polyvinylpyrrolidon

25 mg

30 Lactose

385 mg

Hydroxypropylcellulose

50 mg

Talk

10 mg

Total

500 mg

35 Verbindung 22

30 mg

Polyvinylpyrrolidon

25 mg

Lactose

385 mg

Hydroxypropylcellulose

50 mg

Talk

10 mg

40 Total

500 mg

(c) Pulver

Verbindung 64

30 mg

Lactose

500 mg

45 Stärke

440 mg

kolloidale Kieselerde

30 mg

Total

1000 mg

Formulierungsbeispiele

(1) Orales Medikament

(a) Tablette

Verbindung 2

30 mg

Lactose

150 mg

kristalline Cellulose

50 mg

Calciumcarboxymethylcellulose

7 mg

Magnesiumstearat

3 mg

Total

240 mg

55

Verbindung 22

30 mg

Lactose

150 mg

kristalline Cellulose

50 mg

Calciumcarboxymethylcellulose

7 mg

Magnesiumstearat

3 mg

Total

240 mg

60

Verbindung 9

300 mg

Lactose

230 mg

Stärke

440 mg

kolloidale Kieselerde

30 mg

Total

1000 mg

Verbindung 9

150 mg

Lactose

60 mg

kristalline Cellulose

30 mg

Calciumcarboxymethylcellulose

7 mg

Magnesiumstearat

3 mg

Total

250 mg

65

Verbindung 32

300 mg

Lactose

230 mg

Stärke

440 mg

kolloidale Kieselerde

30 mg

Total

1000 mg

642 351

22

(d) Kapseln
Verbindung 2
 Lactose
 kristalline Cellulose
 kolloidale Kieselerde
 Total

Verbindung 22
 Lactose
 kristalline Cellulose
 kolloidale Kieselerde
 Total

	<i>Verbindung 53</i>	30 mg
30 mg	Glycerin	349,98 mg
102 mg	Butyl-p-hydroxybenzoat	0,02 mg
56 mg	Total	380 mg
2 mg		
190 mg	<i>Verbindung 64</i>	30 mg
	Glycerin	349,98 mg
30 mg	Butyl-p-hydroxybenzoat	0,02 mg
102 mg	Total	380 mg
56 mg		
2 mg	(2) Injektion	
190 mg	1 bis 30 mg der Verbindung 2 ist in 1 ml der wässrigen Lösung (pH 6,5–7,0) enthalten.	