



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

201 782

Int.Cl.³

3(51) C 07 D209/12

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2338 934
(31) 194307;233940

(22) 05.10.81
(32) 06.10.80;17.02.81

(44) 10.08.83
(33) US;US

(71) siehe (73)
(72) HOEFL, MILTON L.;BOBOWSKI, GEORGE;US;
(73) WARNER LAMBERT CO, NEW JERSEY, US
(74) PATENTANWALTSBUERO BERLIN 1473355 1130 BERLIN ,FRANKFURTER ALLEE 286

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OCTAHYDRO-1-(ω -MERCAPTOALKANOYL)-1H-INDOL-2-CARBONSAEURE-VERBINDUNGEN**

(57) Octahydro-1- ω -mercaptoalkanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure-Verbindungen werden hergestellt durch Umsetzung von einer Octahydro-1H-indol-2-carbonsäureverbindung mit einem Mercaptoalkansäurehalogenid. Die erfindungsgemäßen Verbindungen, ihre Salze und daraus hergestellte Arzneimittel sind geeignet als Blutdruck senkende Mittel.

1Ao-55 145
Warner Lambert

- 1 -

233893 4

Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von Octahydro-1-(ω -mercaptopoalkanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure-Verbindungen.

Anwendungsgebiet der Erfindung:

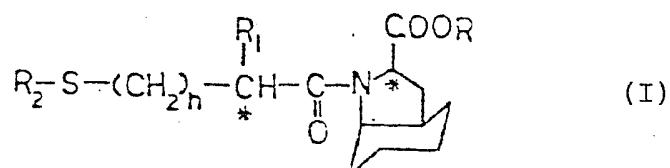
Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Octahydro-1-(ω -mercaptopoalkanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure-Verbindungen. Die so erhaltenen Verbindungen sind geeignet als Blutdruck senkende Mittel.

Ziel der Erfindung:

Das Ziel der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung neuer Blutdruck senkender Mittel zu entwickeln und dadurch neue wirksame Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Octahydro-1-(ω -mercaptopoalkanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure-Verbindungen der Formel

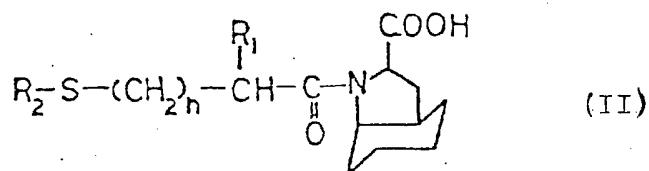


/2

in der R ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe, R₁ ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkyl- oder Benzylgruppe, R₂ ein Wasserstoffatom oder die

Gruppe R₃-C- bedeutet, wobei R₃ eine niedere Alkylgruppe, eine Heteroarylgruppe mit 4 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 oder 2 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, eine Phenylgruppe mit ein oder zwei Substituenten aus der Gruppe Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppen ist und n 0 oder 1 bedeutet, sowie von pharmakologisch annehmbaren Salzen von Verbindungen, bei denen R ein Wasserstoffatom ist und/oder R₃ eine Heteroarylgruppe mit 1 oder 2 Stickstoffatomen ist. Die Ausdrücke niedere Alkyl- und niedere Alkoxygruppe umfassen gerad- oder verzweigtkettige Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Bevorzugte Verbindungen, die erfindungsgemäß hergestellt werden können sind Octahydro-1-(ω -mercaptoalkanoyl)-1H-indol-2-carbonsäuren der Formel

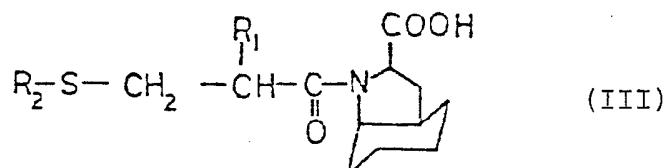


und deren pharmakologisch verträgliche Salze, wobei R₁ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, R₂ ein Wasserstoffatom oder

die Gruppe R₃-C- bedeutet, wobei R₃ eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Furyl-, Benzo(b)furyl-, Thienyl-, Benzo(b)thienyl-, Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe und n 0 oder 1 ist.

- 3 - 233893 4

Weitere bevorzugt herstellbare Verbindungen sind Octa-hydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäuren der Formel

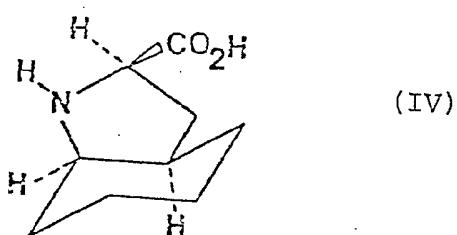


und deren pharmakologisch verträgliche Salze mit Basen wobei R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und R_2 ein Wasserstoffatom oder die Gruppe

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}_3-\text{C}- \end{array}$ ist und R_3 eine Methyl- oder Phenylgruppe bedeutet. Spezielle bevorzugte Verbindungen sind:
Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure;
Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure;
Octahydro-1-3-(acetylthio)propanoyl-1H-indol-2-carbonsäure;
Octahydro-1-3-(acetylthio)-2-methylpropanoyl-1H-indol-2-carbonsäure und deren pharmakologisch verträgliche basische Salze.

Die erfundungsgemäß herstellbaren Verbindungen besitzen asymmetrische Kohlenstoffatome. Diese Kohlenstoffatome sind in der Formel I durch Sternchen (*) gekennzeichnet. Weitere asymmetrische Kohlenstoffatome können in den niederen Alkylgruppen vorhanden sein. Die Verbindungen kommen als optische Isomere und Diastereoisomere oder Racemate und Gemische vor. Alle diese Formen fallen unter die Erfundung.

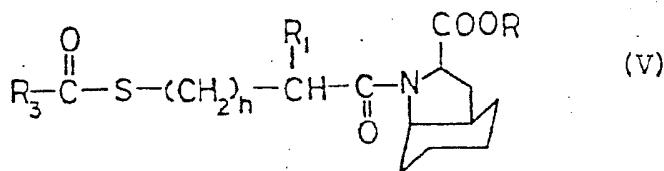
Die Einkristall-Röntgenanalyse des N-3-Brombenzoylderivats der Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure, die als Ausgangssubstanz für das erfundungsgemäße Verfahren angewandt wird, hat gezeigt, daß die Bindung zwischen Cyclohexan und dem Pyrrolidinring in cis-Konfiguration vorliegt, wobei die Carbonsäuregruppe des Pyrrolidinringes sich in cis-Stellung zu dem kondensierten Cyclohexanring befindet, d.h.



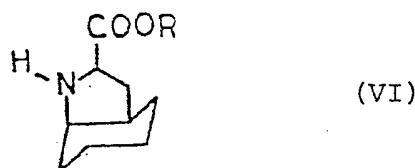
Ferner wurde Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure über das α -Phenyläthylaminsalz des N-Benzoylderivats (in die Isomeren) aufgetrennt. Biologisch aktive Verbindungen sind entweder abgeleitet von der racemischen oder der linksdrehenden Form der Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure. Optische Isomere oder Diastereoisomere, die von der Chiralität an den mit einem Sternchen markierten Zentren in der Formel I abgeleitet sind, und Racemate und deren Gemische liegen ebenfalls im Rahmen der Erfundung. Die S-Konfiguration an diesen Zentren ist bevorzugt.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können in wasserfreier Form sowie in solvatisierter einschließlich hydratisierter Form vorliegen. Allgemein sind die hydratisierten und die mit pharmakologisch verträglichen Lösungsmitteln solvatisierten Formen der wasserfreien oder nicht solvatisierten Form für die erfindungsgemäß vorgesehenen Zwecke äquivalent.

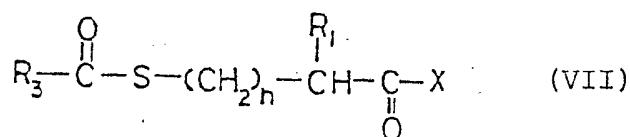
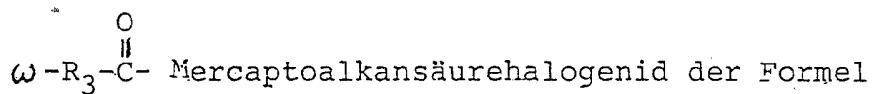
Die Verbindungen der Formel



in der R , R_1 , R_3 und n die oben angegebene Bedeutung haben, werden erfindungsgemäß hergestellt durch Umsetzung einer Octahydro-1H-indol-2-carbonsäureverbindung der Formel



in der R die oben angegebenen Bedeutung hat, mit einem



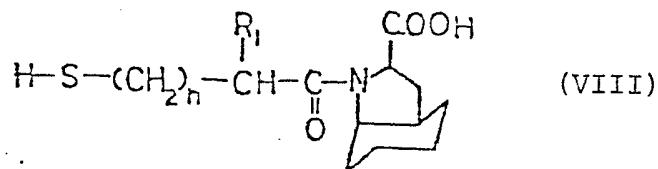
in der R_1 , R_3 und n die oben angegebene Bedeutung haben und X ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, in einem basischen Medium. Das basische Medium kann erhalten werden durch Anwendung von

zwei Mol-Äquivalent der Octahydro-1H-indol-2-carbonsäureverbindung oder besser durch Anwendung eines Überschusses ^{an} einem tertiären organischen Amin wie Pyridin oder Triäthylamin, einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid, einem Alkalibicarbonat, einem Alkalicarbonat oder einer anderen anorganischen Base, die imstande ist, den während der Reaktion entstehenden Halogenwasserstoff zu neutralisieren. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von ungefähr 0°C bis zu ungefähr 45°C unter wasserfreien Bedingungen oder in Gegenwart von Wasser durchgeführt. Geeignete organische Lösungsmittel für die Reaktion sind unter anderem Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Chloroform, Pyridin und Triäthylamin. Die Reaktion ist ziemlich schnell und ist üblicherweise in ungefähr einer halben bis zu vier Stunden vollständig abgelaufen.

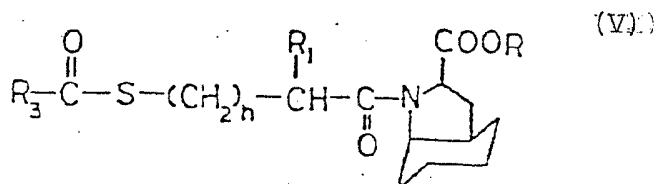
Die Verbindungen, bei denen R_2 eine $R_3\overset{\overset{O}{||}}{C}-$ Gruppe und R ein Wasserstoffatom bedeutet, können erfindungsgemäß auch hergestellt werden durch Umsetzung eines Trimethylsilylesters einer Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure mit

einem $\omega\text{-}R_3\overset{\overset{O}{||}}{C}\text{-}$ Mercaptoalkansäurehalogenid (X) und anschließende Hydrolyse des als Zwischenprodukt auftretenden Trimethylsilylesters zu der freien Säure durch Behandlung mit Wasser. Die erste Stufe des Verfahrens wird in einem keine Protonen enthaltenden (nicht protischen) Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Chloroform oder Acetonitril bei erhöhter Temperatur, üblicherweise bei ungefähr 60°C bis 100°C, durchgeführt. Nach vollständiger Reaktion, d.h. nach ungefähr 1/2 bis 1 Stunde wird der entstandene Trimethylsilylester bei Raumtemperatur zur Bildung des gewünschten Produktes mit Wasser behandelt.

Die Verbindungen, bei denen sowohl R als auch R₂ Wasserstoffatome bedeuten und die die allgemeine Formel

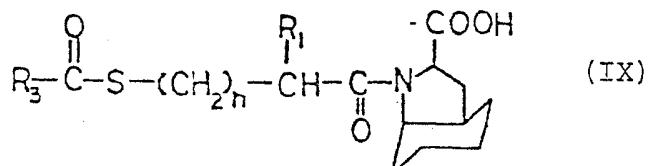


besitzen, können erfindungsgemäß auch hergestellt werden durch Hydrolysieren einer Verbindung der Formel



wobei R, R₁, R₃ und n die oben angegebene Bedeutung haben. Die Hydrolyse wird am günstigsten durchgeführt durch Umsetzung der Verbindung mit einem Überschuß an einem Alkalihydroxid in wässrig-alkoholischer Lösung unter inerter Atmosphäre innerhalb von 5 Minuten bis zu 24 Stunden bei einer Temperatur von ungefähr 20°C bis ungefähr 80°C.

Die Verbindungen, bei denen R und R₂ Wasserstoffatome bedeuten, können auch hergestellt werden durch Ammonolyse einer Verbindung der Formel



in der R₁, R₃ und n die oben angegebene Bedeutung haben. Die Ammonolyse wird am günstigsten bei Raumtemperatur in einem Alkohol durchgeführt, der mit gasförmigem Ammonium

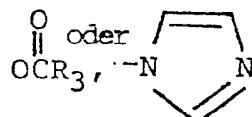
- 8 - 233893 4

niak gesättigt ist. Die Reaktion erfordert üblicherweise 1 bis 24 Stunden.

Bei den oben angegebenen Verfahren können das Racemat oder eines der Enantiomeren als Ausgangssubstanz angewandt werden. Wenn das Racemat der Ausgangssubstanz bei der Synthese eingesetzt wird, können die erhaltenen Stereoisomeren durch übliche chromatographische oder fraktionierte Kristallisationsverfahren voneinander getrennt werden.

Verbindungen der Formel I, bei denen R_2 die $R_3-C=O$ -Gruppe ist, können alternativ auch hergestellt werden aus Verbindungen, bei denen R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Behandlung der zuletzt genannten Verbindungen mit einem geeigneten Acylierungsmittel

$R_3-C(X)O$, wobei X eine austretende Gruppe z.B. ein Cl^- oder Br^- -Atom, die Gruppe



ist, in Gegenwart einer Base, z.B. von Alkalicarbonaten oder tertiären organischen Aminen in aprotischen Lösungsmitteln, z.B. Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder chlorierten Kohlenwasserstoffen. Die Verbindungen können in Form der freien Säuren gereinigt oder als Salze mit sterisch gehinderten organischen Aminen (z.B. Di-cyclohexylamin oder tert.-Butylamin) isoliert werden.

Die erfundungsgemäß herstellbaren Verbindungen bilden (basische) Salze mit verschiedenen anorganischen und organischen Basen, die ebenfalls unter die Erfindung fallen. Derartige Salze sind unter anderem die Ammoniumsalze, Alkalosalze wie Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalosalze wie die Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen, z.B. Dicyclohexylamin oder Benzathin; Salze mit basischen Aminosäuren wie Arginin, Lysin und ähnlichen. Die pharmakologisch verträglichen Salze sind bevorzugt, obwohl andere Salze, wie das Dicyclohexylaminsalz, ebenfalls geeignet sind, z.B. zur Isolierung, Reinigung oder Charakterisierung des Produktes.

Die Salze werden auf übliche Weise hergestellt durch Umsetzung des Produktes in Form der freien Säure mit einem oder mehreren Äquivalent der entsprechenden Base, die das gewünschte Kation liefert, in einem Lösungsmittel oder Medium, in dem das Salz unlöslich ist, oder in Wasser und anschließende Entfernung des Wassers durch Gefrieretrocknen.

Von den Verbindungen der Formel I, bei denen R_3 eine Heteroarylgruppe mit 1 oder 2 Stickstoffatomen ist, können auch die pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze durch übliche Umsetzung mit äquivalenten Mengen von organischen oder anorganischen Säuren hergestellt werden. Beispiele für pharmakologisch verträgliche Säuresalze sind die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure und Citronensäure.

Durch Einwirken des Enzyms Renin auf Angiotensinogen, ein Pseudoglobulin im Blutplasma, wird das Decapeptid Angiotensin I gebildet. Angiotensin I wird durch das Angiotensin-umwandelnde-Enzym (ACE) in das Octapeptid

Angiotensin II umgewandelt. Die zuletzt genannte Verbindung ist eine wirksame Pressor-Substanz, die als ursächliches Agens bei verschiedenen Formen von Hypertension (Bluthochdruck) bei verschiedenen Säugetierarten, z.B. Ratten und Hunden, beteiligt ist. Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen greifen in die Renin \rightarrow Angiotensin I \rightarrow Angiotensin-II-Sequenz ein durch Hemmung des Angiotensin I-umwandelnden Enzyms und vermindern oder verhindern die Bildung der Pressor-Substanz Angiotensin II und sind daher geeignet zur Verringerung oder Aufhebung von Bluthochdruck. So kann durch Verabreichung eines Mittels, das eine oder eine Kombination von Verbindungen der Formel I oder ein pharmakologisch verträgliches Salz davon enthält, die Hypertension bei der Säugetierart, die darunter leidet, überwunden werden. Eine einzige Dosis oder vorzugsweise zwei bis vier einzelne tägliche Dosen in einer Menge von ungefähr 0,1 bis 100 mg pro kg und Tag, vorzugsweise ungefähr 1 bis 50 mg pro kg und Tag, ist geeignet, um den Blutdruck herabzusetzen. Die Substanz wird vorzugsweise oral verabreicht. Parenterale Routen, wie die subkutane, intramuskuläre, intravenöse oder intraperitoneale Route können jedoch ebenfalls angewandt werden.

In der folgenden Tabelle ist die in-vitro-Aktivität von Verbindungen der Formel X in einem Versuch zur Bestimmung der Hemmwirkung auf das Angiotensin-umwandelnde-Enzym angegeben, der eine Modifikation des Tests ist, der angegeben wird von D. Cushman and H. Cheung, Biochemical Pharmacology, 20, 1637-1648 (1971).

In-vitro-ACE-Bestimmung: Die Hemmwirkung auf das Angiotensin-umwandelnde-Enzym (ACE) wird bestimmt durch Un-

- 11 - 233893 4

tersuchung von ACE in Meerschweinchenserum, in Gegenwart und Abwesenheit der Testverbinung. ACE aus dem Meerschweinchenserum und die Testverbindungen wurden 10 Minuten inkubiert und anschließend das markierte Substrat ³H-Hippuryl-glycyl-glycin zugegeben. Nach 60 Minuten langer Inkubation bei 37°C wurde die Reaktion durch Zugabe von 0,1 n HCl abgebrochen. ACE spaltet die Hippuryl-Glycyl-Bindung unter Bildung des Dipeptids Glycyl-glycin und ³H-Hippursäure. Die ³H-Hippursäure wird dann mit Äthylacetat extrahiert und die ACE-Hemmung einer Probe berechnet auf der Basis der gebildeten ³H-Hippursäure.

Tabelle
Aktivität der Verbindungen der Formel X

R	R ₁	R ₂	Diastereoisomer		IC ₅₀ Molar Konz.
			COO-	COO-	
C ₂ H ₅	H	H	CH ₃ CO-	-----	3,8 x 10 ⁻⁶
	H	H	H	-----	2,1 x 10 ⁻⁸
	H	H	CH ₃ CO-	-----	4,5 x 10 ⁻⁷
			CH ₃ CO-	-----	6,7 x 10 ⁻⁶
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CO-	-----	1,6 x 10 ⁻⁸
	H	CH ₃	H	-----	1,6 x 10 ⁻⁷
	H	CH ₃	CH ₃ CO-	A	1,1 x 10 ⁻⁶
	H	CH ₃	CH ₃ CO-	dL, B	7,0 x 10 ⁻⁹
		H	H	dL, A	

Tabelle

Aktivität der Verbindungen nach Formel X

R	R ₁	R ₂	Diastereoisomer		IC ₅₀ Konz. Molar
			dl, A	dl, A	
H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CO	dl, A	dl, A	5,2 x 10 ⁻⁸
H	CH ₃	(CH ₃) ₃ CCO	dl, A	dl, A	1,7 x 10 ⁻⁷
H	CH ₃	PhCO	dl, A	dl, A	9,6 x 10 ⁻⁷
H	H	(CH ₃) ₃ CCO	dl	dl	5,8 x 10 ⁻⁸
H	H	CH ₃ CO	1	1	4,8 x 10 ⁻⁷
H	H	H	1	1	6,4 x 10 ⁻⁹
H	CH ₃	H	1, A	1, A	5,2 x 10 ⁻⁹
H	CH ₃	PhCO	1, A	1, A	5,4 x 10 ⁻⁷

Die IC_{50} ist die molare Konzentration der Verbindung, die 50 % der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II hemmt.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können zur Senkung des Blutdrucks angewandt werden in Form von Tabletten, Kapseln oder Elixieren zur oralen Verabreichung oder in sterilen Lösungen oder Suspensionen zur parenteralen Verabreichung. Ungefähr 10 bis 500 mg einer Verbindung oder eines Gemisches von Verbindungen der Formel I oder pharmakologisch verträgliche Salze davon werden mit einem pharmakologisch verträglichen Träger vermischt, der Excipienten, Bindemittel, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Aromastoffe usw. enthalten kann, entsprechend üblichen pharmazeutischen Verfahren. Die Menge an Wirkstoff in diesen Mitteln oder Zubereitungen ist so, daß eine geeignete Dosis in dem angegebenen Bereich erhalten werden kann. Beispiele für

inerte Bestandteile, die in Tabletten, Kapseln und ähnliches eingebaut werden können, sind: Bindemittel wie Gummitraganth, Acacia, Maisstärke oder Gelatine; Excipientien wie Dicalciumphosphat; den Zerfall erleichternde Mittel wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure und ähnliches; Gleitmittel wie Magnesiumstearat; Süßmittel wie Saccharose, Lactose oder Saccharin; Aromastoffe wie Pfefferminz, Wintergrünöl oder Kirscharoma. Wenn die Dosiseinheit eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu den oben angegebenen Substanzen einen flüssigen Träger wie ein Fettöl enthalten. Verschiedene andere Substanzen können als Überzugsmittel oder zur sonstigen Modifizierung der physikalischen Form der Dosiseinheit vorhanden sein. Z.B. können Tabletten mit Schellack und/oder Zucker überzogen sein. Ein Sirup oder Elixier kann den Wirkstoff, Saccharose als Süßmittel, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und einen Geschmacksstoff wie Kirsch- oder Orangenaroma enthalten.

Sterile Mittel zur Injektion können nach üblichen pharmazeutischen Verfahren hergestellt werden durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs in einem Träger wie Wasser zur Injektion, einem natürlichen pflanzlichen Öl wie Sesamöl, Kokosnussöl, Erdnussöl, Baumwollsamenöl usw. oder einem synthetischen fettartigen Träger wie Äthyloleat oder ähnlichen. Puffer, Konservierungsstoffe, Antioxidantien und ähnliches können je nach Bedarf zugesetzt werden.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

(2α , $3\alpha\beta$, $7\alpha\beta$)-Octahydro-1- β -(acetylthio)-propanoyl- $1H$ -indol-2-carbonsäure-äthylester.

Eine Lösung von 4,2 g (0,025 mol) 3-(Acetylthio)-propanoyl-chlorid in 10 ml Dichlor-methan wurde innerhalb von 20 min unter Rühren zu einem Gemisch von 4,9 g (0,025 mol) racemischem (2α , $3\alpha\beta$, $7\alpha\beta$)-Octahydro- $1H$ -indol-2-carbonsäure-äthylester und 4,0 g Natriumbicarbonat in 40 ml Wasser und 90 ml Dichlor-methan bei 5 bis 10 °C unter Kühlen zugegeben. Nach 40 min. wurden die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge wurden zuerst mit verdünnter Schwefelsäure (0,01 n), dann mit Natriumbicarbonat (0,01 n) und schließlich mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen. Man erhielt 5,8 g einer viskosen farblosen Flüssigkeit, K_p 245-247 °C (1001,5 mbar (753 mm)), IR (Film): 1745 (Ester C=O), 1690 (S-Acetyl C=O), 1643 cm^{-1} (Amid C=O), Dünnschichtchromatographie (TLC) (2:1 Acetonitril-Methanol/SiO₂), einziger Punkt, R_f 0,3.

Analyse berechnet für C₁₆H₂₅NO₄S:

C 58,70, H 7,70, N 4,28

gefunden: C 58,17, H 7,69, N 4,00

Der als Ausgangssubstanz in Beispiel 1 verwendete (2α , $3\alpha\beta$, $7\alpha\beta$)-Octahydro- $1H$ -indol-2-carbonsäure-äthylester wurde folgendermaßen hergestellt: Eine Lösung von 100 g (0,53 mol) Indol-2-carbonsäure-äthylester in 1000 ml absolutem Äthanol und 32 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde über 4,0 g (10 %) Rhodium auf Aktivkohle mit Hilfe einer Parr-Hydriervorrichtung hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhörte (22,3 h).

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Hydrat im Vakuum eingedampft. Der sirupartige Rückstand wurde in Eiswasser gelöst und die Lösung zunächst mit Kaliumcarbonat neutralisiert und dann mit Kaliumbicarbonat alkalisch gemacht. Das sich abscheidende ölartige Produkt wurde mit 300 ml Diäthyläther extrahiert und die wässrige Schicht mit weiteren 300 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 78,5 g (2α, 3α, 7α)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure-äthylester als nahezu farbloses Öl hoher Reinheit. Die ursprüngliche wässrige Schicht wurde mit wässrigem Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit 150 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt weitere 6,5 g Produkt.

IR (Film): 3450, 3300 (NH), 1732 cm^{-1} (Ester C=O).

$n_D^{25} = 1,4767$. Das Produkt war ausreichend rein, um direkt für das obige Beispiel angewandt zu werden.

Beispiel 2

(2α, 3α, 7α)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure.

Eine Suspension von 2,0 g (2α, 3α, 7α)-Octahydro-1-(3-acetylthio)propanoyl-1H-indol-2-carbonsäure-äthylester in 10 ml 10 %-iger wässriger Natriumhydroxidlösung wurde über Nacht unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die entstandene Lösung wurde durch Zugabe von Eisessig bis zu pH 6,0 angesäuert. Der entstandene gummiartige Niederschlag wurde zwei mal mit 100 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung

unter Stickstoff eingedampft. Beim Verreiben des Rückstandes mit warmen Acetonitril und Kühlen erhielt man 1,6 g Produkt. Fp 143-144°C. Eine sehr reine Probe wurde erhalten durch Umkristallisieren aus Acetonitril; Fp 145-146°C. IR (KBr): 2615 (SH); 1735 (COOH); 1597 cm^{-1} (Amid C=O).

Analyse berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$:

C 56,02, H 7,44, N 5,44

gefunden: C 56,33, H 7,46, N 5,43.

Beispiel 3

(2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1- $\bar{\beta}$ -(acetylthio)propanoyl-7-1H-indol-2-carbonsäure.

(a) 4,2 g (0,025 mol) 3-(Acetylthio)propanoyl-chlorid wurden bei -5 bis 0°C unter heftigem Rühren zu einer Lösung von 4,2 g (0,025 mol) (2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure und 6,0 g Kalium-bicarbonat in 30 ml Wasser zugetropft. Die entstandene Lösung wurde weitere 45 min bei 0°C gerührt und anschließend 2 n Schwefelsäure bis pH 3,5 zugegeben. Das ölige Produkt wurde in 150 ml Diäthyläther gelöst und die wässrige Schicht mit weiteren 150 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ungefähr 40 ml eingedampft. Beim Abkühlen erhielt man 2,4 g weiße Kristalle hoher Reinheit. Fp 103-104°C. Beim Einengen des Filtrats nach Verdünnen mit warmen Isopropyläther erhielt man weitere 2,9 g des Produktes. Fp 103-104°C. Beim Umkristallisieren aus Äthylacetat erhielt man eine andere kristalline Form. Fp 131-133°C. IR (KBr): 1742 (CO₂H); 1689 (S-Acetyl C=O); 1648, 1592 cm^{-1} (Amid C=O).

Analyse berechnet für $C_{14}H_{21}NO_4S$:

C 56,17, H 7,07, N 4,68

gefunden: C 56,41, H 6,94, N 4,60.

Die (2α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure, die als Ausgangssubstanz angewandt wurde, kann hergestellt werden durch Hydrolyse des in Beispiel 1 hergestellten Äthylesters. So wurde eine Lösung von 2,0 g (0,01 mol) (2α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäureäthylester in 25 ml 15 %-iger Salzsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum zum Trocknen eingedampft. Der weiße Rückstand wurde aus Acetonitril-Äthylacetat (3 : 1) umkristallisiert. Man erhielt 1,7 g analytisch reines Produkt als Hydrochlorid. Fp 186-187°C (Zers.). Beim Einengen des Filtrats auf ein geringes Volumen und Kühlen erhielt man weitere 0,2 g Produkt, Fp 184-186°C.

Die freie Säure wurde erhalten durch Lösen von 1,2 g des Hydrochloridsalzes in 10 ml Wasser und Zugabe von 2 n Natriumhydroxidlösung bis pH 6,5. Die entstandene Lösung wurde unter verminderter Druck in einem Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 35°C zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 50 ml Acetonitril unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Die Lösung wurde auf ungefähr 10 ml eingeengt und gekühlt. Man erhielt 0,5 g; Fp 239-240°C (Zers.).
TLC (MeOH-CH₃CN/SiO₂), einziger Punkt: R_f 0,4.

Analyse berechnet für $C_9H_{15}NO_2$:

C 63,88, H 8,94, N 8,28

gefunden: C 64,13, H 8,83, N 8,17.

(b) (2α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1- β -(acetylthio)-propa-
noyl-1H-indol-2-carbonsäure kann auch folgendermaßen
hergestellt werden: Ein Gemisch von 3,0 g (0,0177 mol)

(2α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure, 3,0 g (0,0186 mol) Hexamethyldisilazan und einem Tropfen Chlortrimethylsilan in 10 ml Acetonitril wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene Lösung wurde im Eisbad gekühlt und eine Lösung von 2,9 g (0,0177 mol) 3-(Acetythio)-propanoylchlorid in 5 ml Acetonitril zugetropft. 15 ml Acetonitril und flüchtige Anteile wurden bei Atmosphärendruck abdestilliert. Die Lösung wurde gekühlt und 0,35 ml Wasser zugegeben und das Gemisch 5 min unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt und filtriert und dann unter verminderter Druck eingeengt, um verbliebene Lösungsmittel zu entfernen. Man erhielt ein Öl, das sich beim Stehen verfestigte. Der Rückstand wurde in 60 ml siedendem Äthylacetat gelöst. Die Lösung wurde filtriert und gekühlt. Man erhielt 3,0 g des Produktes. Fp 131-133°C.

Beispiel 4

(2α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1-/ β -(acetylthio)-2-methylpropanoyl- β -1H-indol-2-carbonsäure-äthylester.

Nach dem Verfahren des Beispiels 1 wurde (2α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1-/ β -(acetylthio)-2-methylpropanoyl- β -1H-indol-2-carbonsäure-äthylester hergestellt aus (2α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure-äthylester und 3-(Acetylthio)-2-methylpropanoylchlorid. Das Produkt war ein viskoses Öl, Kp 261,6°C (995 mbar (748 mmHg)). IR (Film): 1742 (Ester C=O), 1690 (S-Acetyl C=O), 1640 cm^{-1} (Amid C=O). TLC (Acetonitril/SiO₂) einziger Punkt R_f 0,6.

Analyse berechnet für C₁₇H₂₇NO₄S:

C 59,81, H 7,97, N 4,10

gefunden: C 59,55, H 7,86, N 4,04.

Beispiel 5A

(2 α , 3 α , 7 α)-Ocathydro-1-/ β -(acetylthio)-2-methylpronaoyl-1H-indol-2-carbonsäure, Diastereoisomer A. Eine Lösung von 2,05 g (0,01 mol) (2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure-hydrochlorid in 15 ml wasserfreiem Pyridin wurde bei 0°C gerührt, während 1,81 g (0,01 mol) 3-(Acetylthio)-2-methylpropanoylchlorid innerhalb von 10 min zugetropft wurden. Es wurde weitere 2 h gerührt und dann die Lösung durch langsame Zugabe von 15 %-iger Schwefelsäure auf pH 3,5 gebracht. Der entstandene Niederschlag wurde in 100 ml Diäthyläther gelöst und die wässrige Phase mit weiteren 100 ml Äther axtrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann auf 15 ml eingeengt. Nachdem das Gemisch über Nacht gestanden hatte, wurden 1,4 g weiße Kristalle abfiltriert. Fp 165-167°C. Beim Umkristallisieren aus Cyclohexan-Äthylacetat (1 : 1) erhielt man 0,9 g hoch reines Diastereoisomer A; Fp 168,5-170°C. IR (KBr): 1742 (COOH), 1689 (S-Acetyl C=O), 1648, 1592 cm⁻¹ (Amid C=O).

Analyse berechnet für C₁₅H₂₃NO₄S:

C 57,49, H 7,40, N 4,47

gefunden: C 57,33, H 7,15, N 4,36.

Beispiel 5B

(2 α , 3 α , 7 α)-Ocathydro-1-/ β -(acetylthio)-methylpropanoyl-1H-indol-2-carbonsäure, Diastereoisomer B,

Nachdem das Diastereoisomer A wie in Beispiel 5A angegeben, abfiltriert war, wurden 20 ml Isopropyläther zu dem

ursprünglichen Filtrat gegeben und die Lösung auf 15 ml eingeengt. Nach Kühlen wurden 0,7 g weiteres Produkt, Fp 135-137°C, erhalten. Durch wiederholte fraktionierte Kristallisation abwechselnd aus Hexan und Äthylacetat erhielt man eine reine Probe des Diastereoisomers B als weißen Feststoff. Fp 151-153°C.

Beispiel 6A

(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure, Diastereoisomer A. 1,0 g (2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1-(3-(acetylthio)-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure (Diastereoisomer A) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperaturen 5 n Ammoniak in Methanol gelöst. Die Lösung wurde 2,5 h gerührt und das Lösungsmittel unter verminderten Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit 10 %-iger Kaliumbisulfatlösung angesäuert und in Äthylacetat extrahiert. Beim Trocknen (Magnesiumsulfat) und Einengen der organischen Schicht erhielt man das Diastereoisomer A des gewünschten Produktes, das durch Umkristallisieren aus Äthylacetat gereinigt wurde. Das reine A-Isomer besaß einen Schmelzpunkt von 155-156°C.

Beispiel 6B

(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure, Diastereoisomer B.

Nachdem Verfahren des Beispiels 5B erhielt man das Diastereoisomer B von (2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure als weißen Feststoff, Fp 141-142°C.

S a l z e

Natrium

5 mg (2α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1-(3-mercaptop-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure wurden in einer Lösung von 2,5 ml Wasser und einer äquivalenten Menge 1 n Natriumhydroxid gelöst. Die Lösung wurde gefriergetrocknet, wobei man das Natriumsalz erhielt.

Magnesium

(2α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1-(3-mercaptop-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure (5 mg), 49,5 mg Magnesiumoxid und 10 ml Wasser wurden unter leichte Erwärmen bis zur vollständigen Lösung gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel durch Gefrieren trocknen entfernt, wobei man das Magensiumsalz erhielt.

Calcium

5 mg (2α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1-(3-mercaptop-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure wurden in einem Gemisch von 91 mg Calciumhydroxid und 10 ml Wasser gelöst und die Lösung gefriergetrocknet, wobei man das Calciumsalz erhielt.

Kalium

5 mg (2α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-Octahydro-1-(3-mercaptop-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure wurden in einem Gemisch aus einer äquivalenten Menge Kaliumbicarbonat und Wasser (10 ml) gelöst und gefriergetrocknet, wobei man das Kaliumsalz erhielt.

Beispiel 7

(1)-(2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1- β -(acetylthio)-propanoyl- β -1H-indol-2-carbonsäure.

Nach dem in Beispiel 3 angegebenen Alternativverfahren wurde (1)-(2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure umgewandelt in (1)-(2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1- β -(acetylthio)propanoyl- β -1H-indol-2-carbonsäure. Fp 110-112°C, $[\alpha]_D^{23} = -51,0^\circ$ (c=1, Methanol). Die Auftrennung der Aminosäure ist unten in Beispiel 15 beschrieben unter der Überschrift "Auftrennung von Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure".

Beispiel 8

(1)-(2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure.

Nach dem in Beispiel 6 angegebenen Verfahren wurde (1)-(2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1- β -(acetylthio)-propanoyl- β -1H-indol-2-carbonsäure umgewandelt in (1)-(2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure, Fp 168,5-170°C, $[\alpha]_D^{23} = -68,5^\circ$ (c=1, Methanol).

Beispiel 9

(2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1- β -(2,2-dimethylpropanoylthio)-2-methylpropanoyl- β -1H-indol-2-carbonsäure.

Ein Gemisch von 2,44 g 2,2-Dimethylpropansäure, 1,1'-Carbonyldiimidazol und 50 ml trockenem Dimethylformamid wurde hergestellt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt bis die Gasentwicklung aufhörte. Eine Lösung von racemischer (2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1-(3-mercaptop-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure (Diastereoisomer A) und 2,05 g Tri-äthylamin in 20 ml Dimethylformamid wurden anschließend zugegeben und das Gemisch 18 h

bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand mit Wasser behandelt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man das gewünschte Produkt erhielt. Dieses wurde durch Umkristallisieren aus Äthylacetat gereinigt. Fp 134-136°C.

Beispiel 10

(2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1- \langle 3-(benzoylthio)-2-methylpropanoyl \rangle -1H-indol-2-carbonsäure (Diastereoisomer A). tert.-Butylamin-Salz.

Nach dem Verfahren des Beispiels 9, jedoch unter Verwendung von Benzoësäure anstelle von 2,2-Dimethylpropan-säure erhielt man racemische (2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1- \langle 3-(benzoylthio)-2-methylpropanoyl \rangle -1H-indol-2-carbonsäure (Diastereoisomer A) als Öl. Dieses wurde gereinigt durch Bildung eines Salzes mit tert.-Butylamin, das nach Umkristallisieren aus Acetonitril bei 164-166°C schmolz (Zers.).

Beispiel 11

(1)-(2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1- \langle 3-(benzoylthio)-2-methylpropanoyl \rangle -1H-indol-2-carbonsäure (Diastereoisomer A).

Eine Lösung von 1,8 g (1)-(2 α , 3a β , 7a β)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure und 2,5 g Pyridin in 20 ml Tetrahydrofuran wurde auf 0 bis 5°C gekühlt und tropfenweise mit (1)-3-(Benzoylthio)-2-methylpropionylchlorid behandelt. Das Gemisch wurde 2 h bei 0 bis 5°C gerührt und dann zur Entfernung des Lösungsmittels eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser behandelt, mit 6 n Schwei-

felsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der teilweise kristalline Rückstand wurde mit Äthylacetat verrieben und zur Abtrennung des gewünschten Produktes filtriert. Dieses wurde gereinigt durch Umkristallisieren aus Äthylacetat, Fp 184,5-185,5°C, $[\alpha]_D^{25} = -135,6^\circ$ (c=1, Methanol).

Beispiel 12

(1)-(2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-2-carbonsäure (Diastereoisomer A), Dicyclohexylamin-Salz.

Nach dem Verfahren des Beispiels 6, aber unter Verwendung von (1)-(2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-(benzoylthio)-2-methylpropanoyl)-1H-2-carbonsäure (Diastereoisomer A) anstelle von (2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-(acetylthio)-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure erhielt man (1)-(2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-2-carbonsäure. Dieses Produkt wurde in Form des Dicyclohexylaminsalzes gereinigt; Fp 145-148°C, $[\alpha]_D^{23} = -53,5^\circ$ (c=1, Methanol).

Beispiel 13

(2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-(propanoylthio)-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure (Diastereoisomer A).

Nach dem Verfahren des Beispiels 9, aber unter Verwendung von Propionsäure anstelle von 2,2-Dimethylpropanäsäure erhielt man (2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-(propanoyl)-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure (Diastereoisomer A), Fp 170-172°C nach Umkristallisieren aus Acetonitril.

Auftrennung der Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure
in die Isomeren.

Eine Lösung von 20,0 g racemischer (2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure in 200 ml Wasser wurde im Eisbad gekühlt und tropfenweise innerhalb von 1,5 h gleichzeitig, aber getrennt, mit 14,4 ml Benzoylchlorid und 120 ml 2 n Natriumhydroxidlösung behandelt, wobei der pH-Wert zwischen 6 und 8 gehalten wurde. Die Lösung wurde weitere 30 min gerührt und der pH-Wert mit 1 n Salzsäure auf 1,8 eingestellt. Es schied sich racemische N-Benzoyl-(2 α , 3 α , 7 α)-octahydro-1H-indol-2-carbonsäure ab, die abfiltriert wurde. Beim Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol erhielt man das reine Produkt, Fp 191-193°C.

Diese Verbindung, 87,75 g, wurde zu einer Lösung von 38,9 g (1)- α -Phenyläthylamin in 700 ml Methanol unter Bildung einer Lösung gegeben. Diese Lösung wurde mit 550 ml Äthylacetat verdünnt und mit Kristallen des (reinen Isomeren des) Salzes beimpft. Aus dem Gemisch begann das gewünschte Salz auszufallen. Nach 18 h langem Stehen bei 5°C zeigte das abfiltrierte Salz die folgenden Werte: Fp 212-215°C (Zers.) und $[\alpha]_D^{23} = -49,4^\circ$ (c=1, Methanol). Beim Umkristallisieren aus einem 2 : 1 Gemisch aus Äthylacetat und Methanol erhielt man das Produkt mit dem gleichen Fp und Drehung.

Das linksdrehende Salz, 48,2 g, wurde in einem Gemisch von 884 ml Wasser und 353 ml Methanol suspendiert und mit verdünnter Salzsäure bis zu pH 2 angesäuert. Nach 15 min löste sich der ursprüngliche Feststoff und es

schied sich ein neuer Feststoff ab. Es wurden 430 ml Wasser zugegeben und die (1)-N-Benzoyl-(2 α , 3 α , 7 α)-octahydro-1H-indol-2-carbonsäure abfiltriert, Fp 169-171°C $[\bar{\alpha}]_D^{23} = -51,4^\circ$ (c=1, Methanol).

Eine Suspension des (1)-Benzoats in 200 ml 6 n Salzsäure wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene Lösung wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und gekühlt. Dann wurde ausgefallene Benzoësäure abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Chloroform extrahiert und der pH-Wert der wässrigen Schicht mit verdünnter Natriumhydroxidlösung auf 6,5 eingestellt. Beim Einengen zur Trockne erhielt man einen Feststoff, der verrieben und mit wasserfreiem Äthanol extrahiert wurde. Beim Einengen des Äthanolauszugs erhielt man (1)-(2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure, die durch Durchleiten durch ein Ionenaustauscherharz in Säureform und Eluieren mit 2 n Ammoniumhydroxidlösung, isolieren des Feststoffs und Umkristallisieren aus wasserfreiem Äthanol gereinigt werden konnte. Die reine (1)-Aminosäure besaß die folgenden Werte: Fp 265-266°C (Zers.), $[\bar{\alpha}]_D^{25} = -48,5^\circ$ (c=1, Methanol).

Beispiel 14

1000 Tabletten enthaltend jeweils 100 mg (2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure wurden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

(2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure	100 g
Maisstärke	50 g
Gelatine	7,5 g
Avicel (mikrokristalline Cellulose)	25 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Die (2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure und die Maisstärke wurden mit einer wässrigen Lösung der Gelatine vermischt. Das Gemisch wurde getrocknet und zu einem feinen Pulver vermahlen. Das Avicel und anschließend das Magnesiumstearat wurden bei der Granulation zugesetzt. Das Granulat wurde dann in einer Tablettenpresse zu 1000 Tabletten enthaltend jeweils 100 mg Wirkstoff verpreßt.

Beispiel 15

1000 Tabletten enthaltend jeweils 200 mg (2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure wurden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

(2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure	200 g
Lactose	100 g
Avicel	150 g
Maisstärke	50 g
Magnesiumstearat	5 g

Die (2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptopropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure, Lactose und Avicel wurden vermischt und dann mit der Maisstärke vermischt. Es wurde Magnesiumstearat zugegeben. Das trockene Gemisch wurde in einer Tablettenpresse zu 1000 Tabletten von 505 mg enthaltend jeweils 200 mg Wirkstoff verpreßt. Die Tabletten wurden mit einer Lösung von Methocel E 15 (Methylcellulose), die als Farbstoff Gelb Nr. 6 enthielt, überzogen.

Beispiel 16

Es wurden zwei Gelatine-Kapseln enthaltend jeweils 250 mg (2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptop-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure hergestellt durch Einfüllen des folgenden Gemisches in Gelatine-Kapseln Nr. 1:

(2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptop-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure	250 mg
Magnesiumstearat	7 mg
USP-Lactose	193 mg

Beispiel 17

Eine injizierbare Lösung wurde folgendermaßen hergestellt:

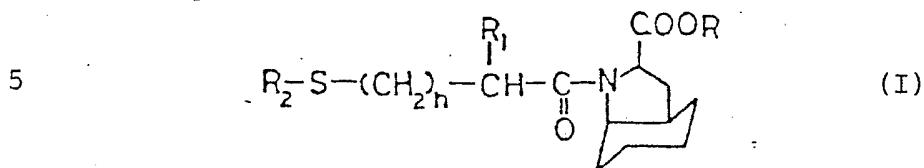
(2 α , 3 α , 7 α)-Octahydro-1-(3-mercaptop-2-methylpropanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure-natriumsalz	500 g
Methylparaben	5 g
Propylparaben	1 g
Natriumchlorid	25 g
Wasser zur Injektion q.s.	5 l

Der Wirkstoff, die Konservierungsmittel und Natriumchlorid wurden in 3 l Wasser zur Injektion gelöst und das Volumen auf 5 l aufgefüllt. Die Lösung wurde durch ein steriles Filter filtriert und aseptisch in vorsterilisierte Flaschen gefüllt, die dann mit vorsterilisierten Gummistopfen verschlossen wurden. Jede Flasche enthielt 5 ml der Lösung in einer Konzentration von 100 mg Wirkstoff pro ml Lösung zur Injektion.

1AO-55 145
Warner Lambert

E r f i n d u n g s a n s p r ü c h e

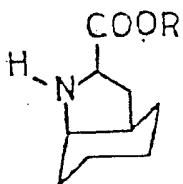
1. Verfahren zur Herstellung von Octahydro-1-(ω -mercaptoalkanoyl)-1H-indol-2-carbonsäure-Verbindungen der Formel



in der R ein Wasserstoffatom oder eine niedere
Alkylgruppe, R₁ ein Wasserstoffatom, eine niedere
10 Alkyl- oder eine Benzylgruppe, R₂ ein Wasser-
stoffatom oder die Gruppe R₃-C- bedeutet, wobei
R₃ eine niedere Alkylgruppe, eine Heteroarylgruppe
mit 4 bis 9 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei
15 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, eine
Phenyl- oder eine mit ein oder zwei Substituenten
aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, niedere
Alkyl- oder Alkoxy substituierte Phenylgruppe ist
und n 0 oder 1 bedeutet, wobei die niederen Alkyl-
20 und niederen Alkoxygruppen gerade und verzweigt-
kettige Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeu-
ten, sowie der pharmakologisch verträglichen Salze
der Verbindungen, wenn R ein Wasserstoffatom ist und
wenn R₃ eine Heteroarylgruppe mit ein oder 2 Stick-
25 stoffatomen bedeutet, g e k e n n z e i c h n e t

dadurch, daß man eine Octahydro-1H-indol-2-carbonsäureverbindung der Formel

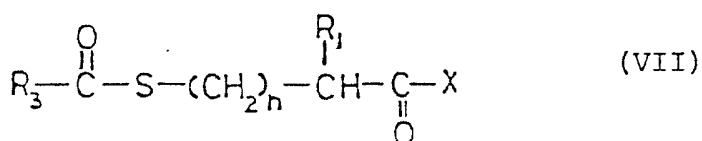
5



(VI)

in der R die oben angegebenen Bedeutung hat, in einem basischen Medium umsetzt mit einem

10 ω -R₃-C- Mercaptoalkansäurehalogenid der Formel



15 in der R₁, R₃ und n die oben angegebene Bedeutung haben und X ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom bedeutet.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet mit
20 n e t dadurch, daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)

25 bei denen R₂ eine R₃-C- Gruppe und R ein Wasserstoffatom bedeutet, wobei R₃ die oben angegebene Bedeutung hat, einen Trimethylsilylester einer Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure mit einem

30 ω -R₃-C- Mercaptoalkansäurehalogenid (X) umsetzt und anschließend den als Zwischenprodukt auftretenden Trimethylsilylester zu der freien Säure durch Behandlung mit Wasser hydrolysiert.

/3

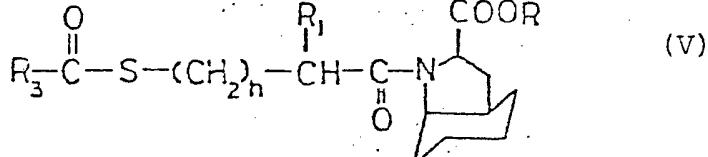
3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung in einem aprotischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur durchführt.

5

4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß man bei ungefähr 60 bis 100°C arbeitet.

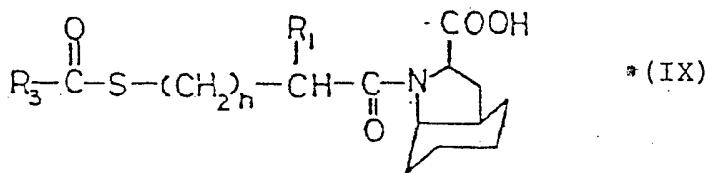
10. 5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bei denen sowohl R als auch R_2 Wasserstoffatome bedeuten, herstellt entweder

15 a) durch Hydrolyse einer Verbindung der Formel



20 wobei R , R_1 , R_3 und n die oben angegebene Bedeutung haben oder

b) Ammonolyse einer Verbindung der Formel



in der R_1 , R_3 und in die oben angegebene Bedeutung haben.

30 6. Verfahren . nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß man die Hydrolyse mit Hilfe eines

Überschüssen an einem Alkalihydroxid in wässrig-alkoholischer Lösung unter inerter Atmosphäre innerhalb von 5 Minuten bis zu 24 Stunden bei einer Temperatur von ungefähr 20°C bis ungefähr 80°C durchführt.

7. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß man die Ammonolyse bei Raumtemperatur innerhalb von ein bis 24 Stunden 10 mit einem Alkohol durchführt, der mit gasförmigem Ammoniak gesättigt ist.

8. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der 15 allgemeinen Formel (I)

bei denen R_2 die Gruppe $R_3-C\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$ bedeutet, wobei R_3 die oben angegebene Bedeutung hat, herstellt aus Verbindungen der Formel (I), bei denen R_2 ein 20 Wasserstoffatom bedeutet durch Behandlung mit einem geeigneten Acylierungsmittel der Formel

$R_3-C\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-X$, wobei X eine austretende Gruppe ist, in Gegenwart einer Base in einem aprotischen Lösungsmittel.