



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 156609**

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 209/12

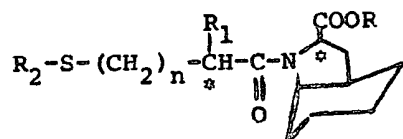
- (21) Patentsøknad nr. **811121**
- (22) Inngivelsesdag 01.04.81
- (24) Løpedag 01.04.81
- (62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.
- (71)(73) Søker/Patenthaver **WARNER-LAMBERT COMPANY,**
201 Tabor Road,
Morris Plains, NJ 07950,
USA.
- (86) Internasjonal søknad nr. -
- (86) Internasjonal inngivelsesdag -
- (85) Videreføringsdag -
- (41) Alment tilgjengelig fra 05.10.81
- (44) Utlegningsdag 13.07.87
- (72) Oppfinner **MILTON L. HOEFLE, Ann Arbor, MI,**
GEORGE BOBOWSKI, Ann Arbor, MI,
USA.
- (74) Fullmektig Siv.ing. Dag Dawes,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.
- (30) Prioritet begjært 02.04.80, 06.10.80,
17.02.81, US, nr. 137106,
194307, 233940.
- (54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
DERIVATER AV OKTAHYDRO-1H-INDOL-2-KARBOKSYL-
SYRER MED ANTIHYPERTENSIV AKTIVITET.**
- (57) Sammendrag

Substituerte acyl-derivater av oktahydro-1H-indol-2-karboksytsyre og de farmasøytisk godtagbare salter derav fremstilles ved å acylere en egnet substituert oktahydro-1H-indol med en egnet aktivert substituert karboksytsyre, og om ønskes hydrolyseres det resulterende produkt. Forbindelsene, deres salter og farmasøytiske preparater derav er nyttige som antihypertensive midler.

(56) Anførte publikasjoner

Europeisk (EP) patentsøknad, publ.nr. 29488,
Fransk (FR) patent nr. 2470787,
USA (US) patent nr. 4154840.

Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive oktahydro-1-(ω -merkaptalkanoyl)-1H-indol-2-karboksylyreforbindelser med formelen



(I)

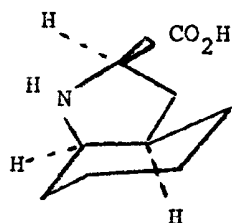
hvor R er hydrogen eller lavere alkyl; R_1 er hydrogen, lavere-alkyl eller benzyl; R_2 er hydrogen eller $R_3-\overset{\overset{O}{||}}{C}-$ hvor R_3 er lavere alkyl, eller fenyl og n er 0 eller 1, hvorved lavere alkyl inkluderer lineære eller forgrenede grupper inneholdende 1 til 4 karbonatomer, karboksylgruppen i 2-stilling har cis-konfigurasjon i forhold til sykloheksanringen, stereoisomere former av merkaptalkanoylgruppen og blandinger derav, og farmasøytisk godtagbare salter av forbindelsene når R er hydrogen.

De foretrukne spesifikke forbindelser i henhold til oppfinnelsen er:

(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-(3-merkaptopropanoyl)-1H-indol-2-karboksylysyre, særlig i diastereomer A, og oktahydro-1-[3-(acetyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksylysyre, og de farmasøytiske godtagbare basiske salter derav.

De nye forbindelser har asymmetriske karbonatomer. Disse karbonatomer er angitt med en stjerne i formel I. Ytterligere asymmetriske karbonatomer kan være tilstede i lavere-alkylgruppene. Forbindelsene foreligger følgelig som optiske isomerer og diastereomerer eller som racemater og blandinger derav. Alle disse er innen omfanget av oppfinnelsen.

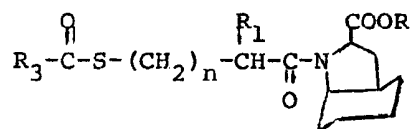
Enkel-krystall-røntgenstråle-diffraksjonsanalyse av N-3-brombenzoylderivatet av oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre anvendt som utgangsmateriale ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, har vist at ring-sammenføyningen for cykloheksanet og pyrrolidinet er i cis-konfigurasjon, med karboksylysyregruppen på pyrrolidin-ringen disponert cis til den kondenserte cykloheksan-ring, d.v.s.



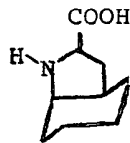
Videre er oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre blitt spaltet via α -fenyletylamin-saltet av dens N-benzoylderivat. Biologisk aktive forbindelser er utledet fra enten den racemiske eller fra venstredreielende former av oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre. Optiske isomerer og diastereomerer oppstår fra "chirality" ved sentrene merket med en stjerne i formel I, og racemater og blandinger derav er innen omfanget av denne oppfinnelse. S-konfigurasjonen ved disse sentrer er foretrukket.

Forbindelsene kan foreligge i vannfri form og også i solvatiserte, innbefattet hydratiserte, former. Vanligvis er de hydratiserte former og de solvatiserte former med farmasøytisk godtagbare løsningsmidler ekvivalente med den vannfrie eller usolvatiserte form for formålene med denne oppfinnelse.

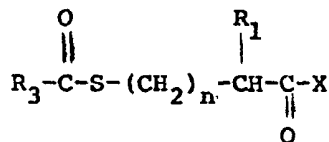
Forbindelsene som har formelen



blir fremstilt ved å acylere en etyl- eller trimetylsilyl-ester eller et tertiært amin- eller alkalimetallsalt av oktahydro-1H-indol-2-karboksytsyre med formelen



med et ω -R₃-C(=O)-merkaptoalkansyrehalogenid med formelen



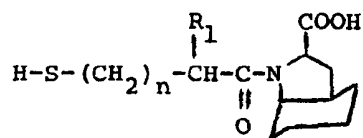
i et basisk medium, hvor X er halogen, fortrinnsvis klor eller brom, og R₁, R₃ og n har de betydninger som er angitt ovenfor. De basiske media kan være tilveiebrakt ved anvendelse av to mol-ekvivalenter av oktahydro-1H-indol-2-karboksytsyre-forbindelsen og mer foretrukket ved anvendelse av et overskudd av et tertiært organisk amin, så som pyridin eller trietylamin, et alkali- eller jordalkalimetallhydroksyd, et alkalimetallbikarbonat, et alkalimetallkarbonat eller annen uorganisk base som er istand til å nøytralisere hydrogenhalogenidet dannet under omsetningen. Omsetningen blir utført ved en temperatur på ca. 0 til ca. 45°C under vannfrie eller vandige forhold. Egnede organiske løsningsmidler for omsetningen inkluderer diklormetan, tetrahydrofuran, dioksan, kloroform, pyridin og trietylamin. Omsetningen er ganske rask og er vanligvis fullført på ca. en halv til fire timer.

156609

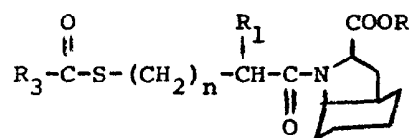
4

Den intermediære trimetylsilylester-forbindelse kan hydrolyseres til den fri syre ved behandling med vann. Det første trinn av prosessen utføres i et ikke-protisk løsningsmiddel, så som metylenklorid, tetrahydrofuran, dioksan, kloroform eller acetonitril, ved en forhøyet temperatur, vanligvis ca. 60 til 100°C. Etter at omsetningen er fullført, ca. én halv til én time, blir den intermediære trimetylsilylester-forbindelse behandlet med vann ved romtemperatur for at det ønskede produkt skal oppnås.

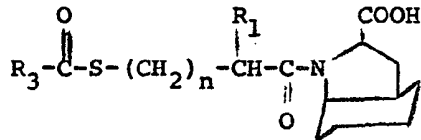
De forbindelser hvor både R og R₂ er hydrogen, hvilke har formelen



kan, i samsvar med oppfinnelsen, fremstilles ved hydrolyse av en forbindelse som har formelen



hvor R, R₁, R₃, og n har de samme betydninger som angitt ovenfor. Hydrolysen blir mest bekvemt utført ved å omsette nevnte forbindelse med et overskudd av et alkalimetallhydroksyd i en vandig alkoholisk løsning under en inert atmosfære i 5 minutter til 24 timer ved en temperatur på ca. 20 til ca. 80°C. Produktene hvor R og R₂ begge er hydrogen kan også fremstilles ved ammonolyse av en forbindelse med formelen



hvor R_1 , R_3 og n har de samme betydninger som angitt ovenfor. Ammonolysen blir mest bekvemt utført ved romtemperatur i en alkohol som er bløtt mettet med gassformig ammoniakk. Omsætningen varer vanligvis i 1 til 24 timer før den er fullført.

De ovenfor beskrevne synteser kan utnyttes racematet eller en av enatiomerene som utgangsmateriale. Når det racemiske utgangsmateriale anvendes ved den syntetiske prosess, kan stereomerene som oppnås i produktet separeres ved konvensjonell kromatografiske metoder eller metoder med fraksjonert krystallisering.

Forbindelser med formel I hvor R_2 er $R_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ kan alternativt fremstilles fra forbindelser hvor R_2 er hydrogen ved behandling av sistenevnte med et egnet acyleringsmiddel, $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_3$, hvor X er en utskiftbar gruppe, f.eks.

Cl, Br, $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{R}_3$, $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}$, i nærvar av en base, f.eks.

alkaliskarbonater eller tertiære organiske aminer, i aprotiske løsningsmidler, f.eks. dimetylformamid, tetrahydrofuran eller klorerte hydrokarboner. Disse kan renses som de fri syrer eller isoleres som salter med hindrede organiske aminer, f.eks. dicykloheksylamin eller t-butylamin.

Produktene oppnås typisk som en blanding av diastereomerer som kan separeres ved standard-metoder ved fraksjonert krystallisering eller kromatografi.

Forbindelsene danner basiske salter med forskjellige uorganiske og organiske baser, hvilke også er innen omfanget av oppfinnelsen. Slike salter inkluderer ammoniumsalter, alkalimetallsalter så som natrium- og kalsium-salter, jordalkalimetallsalter så som kalsium- og magnesium-salter, salter med organiske baser, f.eks. dicykloheksylamin eller benzatin, salter med basiske aminosyrer så som arginin, lysin og lignende. De farmasøytisk godtagbare salter er foretrukket, selv om andre salter, så som dicykloheksylaminsaltet, også er nyttige, f.eks. ved isolering, rensing eller karakterisering av produktet.

Saltene blir dannet på konvensjonell måte ved omsetning av den fri syreform av produktet med en eller flere ekvivalenter av den passende base som tilveiebringer den ønskede kation i et løsningsmiddel eller medium hvori saltet er uløselig, eller i vann og fjerning av vannet ved fryse-tørking.

Virkningen av enzymet renin på angiotensinogen, et pseudoglobulin i blodplasma, produserer decapeptidet angiotensin I. Angiotensin I blir omdannet ved angiotensin-omdannede enzym (ACE) til oktapeptidet angiotensin II. Sistnevnte er en aktiv pressor-substans som er blitt trukket inn som forårsakende middel med forskjellige former for hypertensjon i forskjellige pattedyr-arter, f.eks. rotter og hunder. Forbindelsene i henhold til denne oppfinnelse griper inn i sekvensen renin → angiotensin I → angiotensin II ved å inhibere angiotensin-I-omdannende enzym og redusere eller eliminere dannelsen av pressor-substansen angiotensin II, og er derfor nyttige ved reduksjon eller lindring av hypertensjon. Ved således å administrere et preparat som inneholder en, eller en kombinasjon av, forbindelser med formel I eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, lindres hypertensjon i pattedyrarter som lider av dette. En enkelt dose, eller fortrinnsvis to til fire oppdelte daglige doser, som er basert på ca. 0,1 til 100 mg pr. kg pr. dag, fortrinnsvis ca. 1 til 50 mg pr.

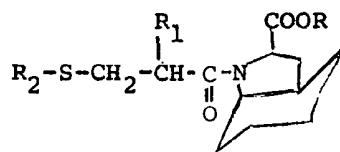
kg pr. dag, er passende for å redusere blodtrykk. Substansen blir fortrinnsvis administrert oralt, men parenterale måter, så som subkutan, intramuskulært, intravanøst eller intraperitonealt, kan også anvendes.

Den følgende tabell viser aktiviteten in vitro av forbindelser med formlene V ved et forsøk på inhiberende aktivitet for angiotensin-omdannende enzym, hvilket er en modifikasjon av testen omtalt av D. Cushman og H. Cheung, *Biochemical Pharmacology*, 20, 1637-1648 (1971).

In vitro ACE-forsøk: Inhiberende aktivitet for angiotensin-omdannende enzym (ACE) blir bestemt ved å prøve marsvin-serum-ACE i nærvær og fravær av test-forbindelsen. ACE fra marsvin-serum og test forbindelsene blir preinkubert i 10 minutter før tilsetningen av det merkede substrat ^3H -hippuryl-glycyl-glycin. Etter en inkubasjon i 60 minutter ved 37°C blir reaksjonen stoppet ved tilsetning av 0,1 N HCl. ACE spalter hippuryl-glycyl-bindingen for å danne dipeptidet glycyl-glycin og ^3H -hippursyre. ^3H -hippursyre blir så ekstrahert med etylacetat og ACE-inhiberingen for en gitt prøve blir beregnet på basis av utviklet ^3H -hippursyre.

I den følgende tabell svarer diastereoisomer A til den komponent i en oppnådd blanding av isomere som isoleres i henhold til eksempel 5A, mens diastereoisomer B isoleres fra en tilbakeværende fraksjon i eksempel 5B. I eksempel 6A og 6B er forholdene analoge.

Foreliggende forbindelser har 2 asymmetriske sentre. Oktahydroindolringens stereokjemi er fastlagt i S-konfigurasjon, men sidekjeden kan foreligge i R eller S eller racemisk blanding RS eller SR. Mulig diastereomere blir RS(LD)-S, R-S eller S-S.

TABELLAktivitet av forbindelser med formel V

<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Diastereoisomer</u>	<u>IC₅₀ Molar⁰kons.</u>
C ₂ H ₅	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
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ CO-	---	6,7 x 10 ⁻⁶
H	CH ₃	H	---	1,6 x 10 ⁻⁸
H	CH ₃	CH ₃ CO-	A	1,6 x 10 ⁻⁷
H	CH ₃	CH ₃ CO-	dl,B	1,1 x 10 ⁻⁶
H	CH ₃	H	dl,A	7,0 x 10 ⁻⁹
H	CH ₃	CH ₃ CH ₃ CO	dl,A	5,2 x 10 ⁻⁸
H	CH ₃	(CH ₃)COO	dl,A	1,7 x 10 ⁻⁷
H	CH ₃	PhCO	dl,A	9,6 x 10 ⁻⁷
H	H	(CH ₃) ₃ CCO	dl	5,8 x 10 ⁻⁸
H	H	CH ₃ CO	l	4,8 x 10 ⁻⁷
H		H	l	6,4 x 10 ⁻⁹
H	CH ₃	H	l,A	5,2 x 10 ⁻⁹
H	CH ₃	PhCO	l,A	5,4 x 10 ⁻⁷

IC₅₀ er den molare konsentrasjon av forbindelse som inhiberer 50% av omdannelsen av angiotensin I og II.

Forbindelsene kan benyttes til å redusere blodtrykket i form av tabletter, kapsler eller eliksirer for oral administrasjon eller i sterile løsninger eller suspensjoner for parenteral administrasjon. Ca. 10 til 500 mg av en forbindelse eller blanding av forbindelser med formel I eller II eller et farmasøytisk godtagbart salt derav blir tilberedt med et farmasøytisk godtagbart vehikkel eller en bærer som kan inneholde inerte formgivningsmidler, bindemidler, konserveringsmidler, stabilisatorer, aromastoffer, etc., i samsvar med godtatt farmasøytisk praksis. Mengden av aktiv substans i disse blandinger eller preparater er slik at en egnet dose i det område som er angitt, blir oppnådd.

Oppfinnelsen blir belyst med de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

Etyl-(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)-propanoyl]-1H-indol-2-karboksylat.

En løsning av 4,2 g (0,025 mol) med 3-(acetyltio)-propanoyl-klorid i 10 ml diklormetan blir i løpet av en periode på 20 minutter satt til en rørt blanding av 4,9 g

(0,025 mol) med racemisk etyl-(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylat og 4,0 g natriumbikarbonat i 40 ml vann og 90 ml diklormetan ved 5 til 10°C under avkjøling. Etter 40 minutter blir de to fasene separert og den vandige fase blir ekstrahert med 50 ml diklormetan. De kombinerte organiske ekstrakter blir vasket, først med fortynnet svovelsyre (0,01 N), så med natriumbikarbonat (0,01 N) og til sist med vann. Det organiske sjikt blir separert og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlet blir fjernet i vakuum, og dette gir 5,8 g med produkt som en viskøs fargeløs væske,

k.p. 245-247°C (753 mm). Infrarød (film): 1745 (ester C=O), 1690 (S-acetyl C=O), 1643 cm^{-1} (amid C=O). Tlc (2:1 acetonitril-metanol/SiO₂ enkel flekk, R_f 0,3.

Anal. Beregnet for C₁₆H₂₅NO₄S:
C, 58,70; H, 7,70; N, 4,28.

Funnet: C, 58,17; H, 7,69; N, 4,00.

Etyl-(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylatet anvendt som utgangsmateriale i eksempel 1, blir fremstilt ved den følgende prosess. En løsning av 100 g (0,53 mol) etyl-indol-2-karboksylat i 1000 ml absolutt etanol (4,0 g; 10%) ved anvendelse av et Paar hydrogeneringsapparat inn-til opptaket av hydrogen opphører (22,3 timer). Katalysatoren blir fjernet ved filtrering, og filtratet blir inndampet i vakuum. Den sirupaktige rest blir oppløst i isvann og løsningen blir nøytralisert, først med kalsiumkarbonat, og blir så gjort basisk med kaliumbikarbonat. Den oljeaktige utfelning blir ekstrahert med 300 ml dietyleter, og det vandige sjikt blir ekstrahert med ytterligere 300 ml dietyleter. De kombinerte eter-ekstrakter blir vasket med mett vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum, og dette gir 78,5 g med etyl-(2 α ; 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylat som en nesten fargeløs olje med høy renhet. Det opprinnelige vandige sjikt blir mett med fast natriumklorid og ekstrahert to ganger med 150 ml etylacetat. De kombinerte

ekstrakter blir vasket med en liten mengde vann, tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum, og dette gir ytterligere 6,5 g med produkt, Infrarød (film): 3450, 3300 (NH), 1732 cm^{-1} (ester C=O), $n_D^{25} = 1,4767$. Dette materiale er tilstrekkelig rent til å anvendes direkte i eksemplet ovenfor.

EKSEMPEL 2

(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-(3-merkaptopropanoyl)-1H-indol-2-karboksylysyre.

En suspensjon av 2,0 g etyl-(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)-propanoyl]-1H-indol-2-karboksylylat i 10 ml med 10%-ig vandig natriumhydroksyd hensettes natten over ved romtemperatur under nitrogen, Den resulterende løsning gjøres sur ved tilsetning av iseddik inntil pH 6,0. Den resulterende gummiaktige utfelning ekstraheres to ganger med 100 ml dietyleter. De kombinerte eter-ekstrakter vaskes med mettet natriumklorid-løsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes under nitrogen, Findeling av residuet med varm acetonitril og avkjøling gir 1,6 g med produkt; sm.p. 143-144°C. En meget ren prøve oppnås ved omkrystallisering fra acetonitril;

sm.p. 145-146°C. Infrarød (KBr): 2615 (SH); 1735 (COOH); 1597 cm^{-1} (amid C=O).

Anal. Beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$:
C, 56,02; H, 7,44; N, 5,44.

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

EKSEMPEL 3

(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)propanoyl]-1H-indol-2-karboksylysyre.

(a) 3-(acetyltio)propanoyl-klorid (4,2 g; 0,025 mol) settes dråpevis ved -5 til 0°C til en kraftig rørt løsning

156609

12

av 4,2 g (0,025 mol) med (2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre og 6,0 g kaliumbikarbonat i 30 ml vann. Den resulterende løsning røres i ytterligere 45 minutter ved 0°C og så tilsettes 2N svovelsyre inntil pH 3,5. Det oljeaktige produkt oppløses i 150 ml dietyleter, og det vandige sjikt ekstraheres med ytterligere 150 ml eter. De kombinerte eter-ekstrakter vaskes med mettet natriumklorid-løsning, tørkes over natriumsulfat og konsentreres til ca. 40 ml, hvilket ved avkjøling gir 2,4 g med hvite krystaller med høy renhet; sm.p. 103-104°C. Konsentrering av filtratet fulgt av fortykning med varm isopropyleter gir ytterligere 2,9 g med produkt; sm.p. 103-104°C. Omkrystallisering fra etylacetat gir en alternativ krystallinsk form,

sm.p. 131-133°C. Infrarød (KBr): 1742 (CO₂H); 1689 (S-acetyl C=O); 1648, 1592 cm⁻¹ (amid C=O).

Anal. Beregnet for C₁₄H₂₁NO₄S:
C, 56,17; H, 7,07; N, 4,68.

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

(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre-utgangsmaterialet kan framstilles ved hydrolyse av etylesteren fremstilt som beskrevet i eksempel 1. Således blir en løsning av 2,0 g (0,01 mol) med etyl-(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre i 25 ml med 15%-ig saltsyre oppvarmet ved tilbakeløp i 4 timer og så inndampet til tørrhet i vakuum. Det hvite residuum blir omkrystallisert fra acetonitril-etylacetat (3:1), og dette gir 1,7 g med analytisk rent produkt som hydroklorid-salt; sm.p. 186-187°C (spalt.). Konsentrering av filtratet til lavt volum og avkjøling gir ytterligere 0,2 g med produkt; sm.p. 184-186°C.

Den fri syre blir oppnådd ved oppløsning av 1,2 g av hydroklorid-saltet i 10 ml vann og tilsetning av 2N natriumhydroksyd-løsning inntil pH er 6,5. Den resulterende løsning blir inndampet til tørrhet under redusert trykk

på en roterende fordampner med en bad-temperatur på 35°C. Residuet blir tilbakeløpsbehandlet med 50 ml acetonitril og filtrert mens det er varmt. Løsningen blir konsentrert til ca. 10 ml og avkjølt, og dette gir 0,5 g; sm.p. 239-240°C (spaltn.). Tlc (MeOH-CH₃CN/SiO₂) gir en enkelt flekk: R_f 0,4.

Anal. Beregnet for C₉H₁₅NO₂:
C, 63,88; H, 8,94; N, 8,28.
Funnet: C, 64,13; H, 8,83; N, 8,17.

(b) (2α, 3αβ, 7αβ)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)-propanoyl]-1H-indol-2-karboksylsyre kan også fremstilles på følgende måte. En blanding av (2α, 3αβ, 7αβ)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylsyre (3,0 g 0,0177 mol), heksametyldisilazan (3,0 g, 0,0186 mol) og en dråpe klortrimeetylsilan i 10 ml acetonitril blir oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer. Den resulterende løsning blir avkjølt i et isbad og en løsning av 2,9 g (0,0177 mol) 3-(acetyltio)-propanoyl-klorid i 5 ml acetonitril blir dåpevis tilsatt. Et volum på 15 ml med acetonitril og flyktige stoffer blir avdestillert ved atmosfæretrykk. Løsningen blir avkjølt og 0,35 ml vann blir tilsatt, og blandingen blir oppvarmet ved tilbakeløp i 5 minutter. Løsningen blir avkjølt og filtrert og så konsentrert under redusert trykk for å fjerne det gjenværende løsningsmiddel, og dette gir en olje som blir fast ved henstand. Residuet blir oppløst i 60 ml kokende etylacetat. Løsningen blir filtrert og avkjølt, og dette gir 3,0 g med produkt, sm.p. 131-133°C.

EKSEMPEL 4

Etyl-(2α, 3αβ, 7αβ)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksylat.

Ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, blir det fremstilt etyl-(2α, 3αβ, 7αβ)-oktahydro-1-[3-

156609

14

(acetyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksylat fra etyl-(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylat og 3-(acetyltio)-2-metylpropanoyl-klorid. Produktet er en viskøs olje k.p. 261,6 $^{\circ}$ C (748 mmHg). Infrarød (film), 1742 (ester C=O), 1690 (S-acetyl C=O), 1640 cm^{-1} (amid C=O). Tlc (acetonitril/ SiO₂) enkel flekk, R_f 0,6.

Anal. Beregnet for C₁₇H₂₇NO₄S:

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

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

EKSEMPEL 5A

(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksylsyre, diastereomer A.

En løsning av 2,05 g (0,01 mol) med (2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylsyre-hydroklorid i 15 ml vannfritt pyridin blir rørt ved 0 $^{\circ}$ C mens 1,81 g (0,01 mol) 3-(acetyltio)-2-metylpropanoyl-klorid blir tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter. Det blir fortsatt med røring i 2 timer, og så blir løsningen justert til pH 3,5 med sakte tilsetning av 15%-ig svovelsyre. Den resulterende utfelning blir oppløst i 100ml dietyleter, og den vandige fase blir ekstrahert med ytterligere 100 ml eter. De kombinerte eterekstrakter blir vasket med mettet natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og så konsentrert til 15 ml. Etter henstand natten over, blir det oppnådd 1,4 g med hvite krystaller ved filtrering; sm.p. 165-7 $^{\circ}$ C. Omkrystallisering fra cykloheksan-etylacetat (1:1) gir 0,9 g med meget ren diastereomer A; sm.p. 168,5-170 $^{\circ}$ C. Infrarød (KBr): 1742 (COOH), 1689 (S-acetyl C=O), 1648, 1592 cm^{-1} (amid C=O).

Anal. Beregnet for C₁₅H₂₃NO₄S:

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

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

EKSEMPEL 5B

(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksytsyre, diastereomer B.

Etter at diastereomer A er oppnådd ved filtrering, som angitt i eksempel 5A, blir 20 ml isopropyleter satt til det opprinnelige filtrat og løsningen blir konsentrert til 15 ml. Ved henstand oppnås 0,7 g ytterligere med produkt; sm.p. 135-7°C. Gjentatt fraksjonert krystallisering alternerende fra heksan og etylacetat gir en ren prøve av diastereomer B, som et hvitt fast stoff; sm.p. 151,5-153,5°C.

EKSEMPEL 6A

(2 α , 3 α & 7 β)-oktahydro-1-(3-merkaptio-2-metylpropanoyl)-1H-indol-2-karboksytsyre, diastereomer A.

(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksytsyre (diastereomer A), 1,0 g, blir ved romtemperatur oppløst under nitrogen i 5N ammoniakk i metanol. Dette blir rørt i 2,5 timer og så blir løsningsmidlet fjernet ved redusert trykk. Residuet blir tatt opp i vann, surgjort med 10%-ig kaliumbisulfat-løsning og ekstrahert inn i etylacetat. Tørking (magnesiumsulfat) og konsentrering av det organiske sjikt gir diastereomer A som det ønskede produkt, hvilket blir renset ved krystallisering fra etylacetat. Den rene A-isomer har sm.p. 155-156°C.

EKSEMPEL 6B

(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-(3-merkaptio-2-metylpropanoyl)-1H-indol-2-karboksytsyre, diastereomer B.

Anvendelse av fremgangsmåten angitt i eksempel 5B gir diastereomer B av (2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-(3-merkaptio-2-metylpropanoyl)-1H-indol-2-karboksytsyre som et hvitt fast stoff, sm.p. 141-142°C.

SALTERNATRIUM

(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-(3-merkaptto-2-metylpropanoyl)-1H-indol-2-karboksylysyre (5 mg) blir oppløst i en løsning av vann (2,5 ml) og en ekvivalent mengde med 1N natriumhydroksyd. Løsningen blir frysetørket for å oppnå natriumsaltet.

MAGNESIUM

(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-(3-merkaptto-2-metylpropanoyl)-1H-indol-2-karboksylysyre (5 mg), magnesiumoksyd (49,5 mg) og vann (10 ml) blir rørt med svak oppvarming inntil fullstendig oppløsning er oppnådd. Løsningsmidlet blir så fjernet ved frysetørking, og dette gir magnesiumsaltet.

KALSIUM

(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-(3-merkaptto-2-metylpropanoyl)-1H-indol-2-karboksylysyre (5 mg) blir oppløst i en blanding av kalsiumhydroksyd (91 mg) og vann (10 ml), og løsningen blir frysetørket for å oppnå kalsiumsaltet.

KALIUM

(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-(3-merkaptto-2-metylpropanoyl)-1H-indol-2-karboksylysyre (5 mg) blir oppløst i en blanding av en ekvivalent mengde med kaliumbikarbonat og vann (10 ml), og blir frysetørket, og dette gir kaliumsaltet.

EKSEMPEL 7

(1)-(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)-propanoyl]-1H-indol-2-karboksylysyre.

Ved å følge den alternative fremgangsmåte angitt i eksempel 3, blir (1)-(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre omdannet til (1)-(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-

-1-[3-(acetyltio)propanoyl]-1H-indol-2-karboksylysyre som har sm.p. 110-112°C, $[\alpha]_D^{23} = -51,0^\circ$ (C=1, metanol). Oppspaltingen av aminosyren er beskrevet nedenfor i eksempel 15 under overskriften "Spalting av oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre".

EKSEMPEL 8

(1)-(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-(3-merkaptopropanoyl)-1H-indol-2-karboksylysyre.

Ved å følge fremgangsmåten angitt i eksempel 6, blir (1)-(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)propanoyl]-1H-indol-2-karboksylysyre omdannet til (1)-(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-(3-merkaptopropanoyl)-1H-indol-2-karboksylysyre som har sm.p. 168,5-170°C, $[\alpha]_D^{23} = -68,5^\circ$ (C=1, metanol).

EKSEMPEL 9

(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-[3-(2,2-dimetylpropanoyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksylysyre.

En blanding av 2,44 g med 2,2-dimetylpropansyre, 1,1'-karbonyldiimidazol og 50 ml tørt dimetylformamid blir fremstilt og rørt i 1 time ved romtemperatur inntil utviklingen av gass opphører. En løsning av racemisk (2 α ,3 β , 7 β)-oktahydro-1-(3-merkpto-2-metylpropanoyl)-1H-indol-2-karboksylysyre (diastereomer A) og 2,05 g trietylamin i 20 ml dimetylformamid blir så tilsatt og denne blanding blir rørt i 18 timer ved 25°C. Løsningsmidlet blir fjernet ved redusert trykk og residuet blir behandlet med vann, surgjort med fortennet saltsyre og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt blir vasket med en mett natriumklorid-løsning, tørket (magnesiumsulfat) og konsentrert til tørrhet, og dette gir det ønskede produkt. Dette blir rensset ved omkrystallisering fra etylacetat, og har sm.p. 134-136°C.

156609

18

EKSEMPEL 10

(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-[3-(benzoyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksytsyre (diastereomer A) t-butylamin-salt.

Ved å følge fremgangsmåten fra eksempel 9, men anvende benzosyre istedet for 2,2-dimetylpropansyre, oppnås racemisk (2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-[3-(benzoyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksytsyre (diastereomer A) som en olje. Denne blir rensset ved fremstilling av et salt med t-butylamin hvilket etter omkrystallisering fra acetonitril har sm.p. 164-166°C (spalt.).

EKSEMPEL 11

(1)-(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-[3-(benzoyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksytsyre (diastereomer A).

En løsning av 1,8 g (1)-(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksytsyre og 2,5 g pyridin i 20 ml tetrahydrofuran blir avkjølt til 0-5°C og behandlet dråpevis med (1)-3-(benzoyltio)-2-metylpropionyl-klorid. Blandingen blir rørt i 2 timer ved 0-5°C og så konsentrert for å fjerne løsningsmidlet. Residuet blir behandlet med vann, surgjort med 6 N svovelsyre og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt blir vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket (magnesiumsulfat) og konsentrert til tørrhet. Residuet, som delvis krystalliserer, blir finfordelt med etylacetat og filtrert for å separere det ønskede produkt. Dette blir rensset ved omkrystallisering fra etylacetat og har sm.p. 184,5-185,5°C $[\alpha]_D^{25} = -135,6^{\circ}$ (C=, metanol).

EKSEMPEL 12

(1)-(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-(3-merkpto-2-metylpropanoyl)-1H-2-karboksytsyre (diastereomer A), dicykloheksylamin-salt.

Ved å følge fremgangsmåten fra eksempel 6, men anvende (1)-(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-[3-(benzoyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-2-karboksylysyre (diastereomer A) i stedet for (2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-[3-(acetyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksylysyre, oppnås (1)-(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-(3-merkaptio-2-metylpropanoyl)-1H-2-karboksylysyre. Dette materiale blir renset som dicykloheksylamin-saltet; sm.p. 145-148°C, $[\alpha]_D^{23} = -53,5^\circ$ (C=1, metanol).

EKSEMPEL 13

(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-[3-(propanoyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksylysyre (diastereomer A).

Ved å følge fremgangsmåten fra eksempel 9, og anvende propionsyre i stedet for 2,2-dimetylpropansyre, kan man oppnå (2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-[3-(propanoyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksylysyre (diastereomer A), Den har sm.p. 170-172°C etter omkrystallisering fra acetonitril.

Spalting av oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre.

En løsning av 20,0 g racemisk (2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre i 200 ml vann blir avkjølt i et isbad og behandlet dråpevis i 1 1/2 time samtidig men separat med 14,4 ml benzoylklorid og 120 ml med 2 N

156609

20

natriumhydroksyd-løsning, idet pH holdes mellom 6 og 8, Løsningen blir rørt i ytterligere 30 minutter og pH blir justert til 1,8 med 1 N saltsyre. Racemisk N-benzoyl-(2 α , 3 β , 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre utfelles og oppsamles ved filtrering. Omkrystallisering fra vandig etanol gir rent produkt, sm.p. 191-193°C.

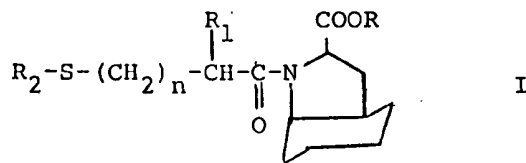
Denne forbindelse, 87,75 g, blir satt til en løsning av 38,9 g av (1)- α -fenyletylamin i 700 ml metanol for å danne en løsning. Denne blir fortynnet med 1250 ml etylacetat og blir tilsatt en krystall, som frø, av det spaltede salt. Blandingen begynner å utfelle det ønskede salt. Etter henstand i 18 timer ved 5°C, har salter, oppsamlet ved filtrering, et sm.p. på 212-215°C (spalt.) og $[\alpha]_D^{23} = -49,4^\circ$ (C=1, metanol). Omkrystallisering fra en 2:1-blanding av etylacetat og metanol gir samme sm.p. og dreining.

Det venstredreieende salt, 48,2 g, blir suspendert i en blanding av 884 ml vann og 353 ml metanol og surgjort med fortynnet saltsyre til pH 2. Etter 15 minutter oppløses det opprinnelige faste stoff og et nytt fast stoff skilles ut. Vann, 430 ml, blir tilsatt og (1)-N-benzoyl-(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyren blir oppsamlet ved filtrering, sm.p. 169-171°C $[\alpha]_D^{23} = -51,4^\circ$ (C=1, metanol).

En suspensjon av (1)-benzoatet i 200 ml 6 N saltsyre blir oppvarmet ved tilbakeløp i 4 timer. Den resulterende løsning blir fortynnet med 100 ml vann og avkjølt. Filtrering fjerner utfelt benzosyre. Filtratet blir ekstrahert med kloroform og pH i det vandige sjikt blir justert til 6,5 med fortynnet natriumhydroksyd-løsning. Konsentrering av dette til tørrhet gir et fast stoff som blir malt og ekstrahert med vannfri etanol. Konsentrering av etanolekstraktet gir (1)-(2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre som kan renses ved å føre den gjennom en ionebytter-harpiks i den sure form og eluere med 2N ammoniumhydroksyd, isolere det faste stoff og omkrystallisere dette fra vannfri etanol. Den rene (1)-amino-syre har sm.p. 265-266°C (spalt.), $[\alpha]_D^{25} = -48,5^\circ$ (C=1,

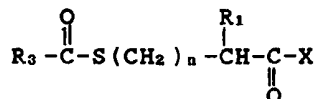
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv substituert oktahydro-1-(ω -merkaptoalkanoyl)-1-indol-2-karboksylyreforbindelse med formelen



hvor R er hydrogen eller lavere alkyl; R_1 er hydrogen, lavere

alkyl eller benzyl; R_2 er hydrogen eller $R_3-\overset{O}{\underset{||}{C}}$ hvor R_3 er lavere alkyl, eller fenyl; og n er 0 eller 1; hvorved lavere alkyl inkluderer lineære eller forgrenede grupper inneholdende 1 til 4 karbonatomer, karboksylgruppen i 2-stilling har cis-konfigurasjon i forhold til cykloheksanringen, stereoisomere former av merkaptoalkanoylgruppen og blandinger derav, og farmasøytisk godtagbare salter av forbindelsene når R er hydrogen, k a r a k t e r i s e r t v e d å acylere en etyl- eller trimetylsilylester eller et tertiært amin- eller alkalimetallsalt av oktahydro-1H-indol-2-karboksylysyre med et syrehalogenid med formelen



hvor R_1 , R_3 og n er som ovenfor definert og X er klor eller brom, og hydrolysere med base for å oppnå forbindelser i henhold til krav 1 hvor R og R_2 er hydrogen, og eventuelt skille stereoisomere blandinger i de enkelte isomere på kjent måte.

2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man fremstiller oktahydro-1-[3-(acetyltio)-2-metylpropanoyl]-1H-indol-2-karboksylysyre og farmasøytisk godtagbare basiske salter derav.

3. Fremgangsmåte i henhold til krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man fremstiller (2 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$)-oktahydro-1-(3-merkapto-2-metylpropanoyl)-1H-indol-2-

karboksylsyre, særlig i diastereomer A, og de farmasøytisk godtagbare basiske salter derav.

4. Fremgangsmåte i henhold til krav 3, karakteriseret ved at man fremstiller (1)-(2 α , 3 β , 7 β)-oktahydro-1-(3-merkapt-2-metylpropanyl)-1H-indol-2-karboksylsyre, diastereomer A, og de farmasøytisk godtagbare basiske salter derav.

5. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakteriseret ved at man fremstiller oktahydro-1-(3-merkaptopropanoyl)-1H-indol-2-karboksylsyre og farmasøytisk godtagbare basiske salter derav.

6. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakteriseret ved at man fremstiller oktahydro-1-[3-(acetyltio)-propanoyl]-1H-indol-2-karboksylsyre og de farmasøytisk godtagbare basiske salter derav.