



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 4343/81

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 209/42

(22) Indleveringsdag: 01 okt 1981

(41) Alm. tilgængelig: 03 apr 1982

(44) Fremlagt: 30 okt 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 okt 1980 FR 8021095 07 apr 1981 FR 8106916

(71) Ansøger: *Adir; 22 Rue Garnier; F-92200 Neuilly, FR

(72) Opfinder: Michel *Vincent; FR, Georges *Remond; FR, Michel *Laubie; FR

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-carboxy-perhydroindolderivater

(56) Fremdragne publikationer

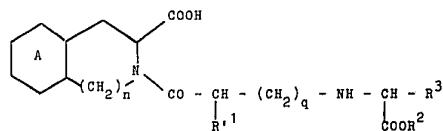
(57) Sammendrag:

hvor R⁴ er hydrogen, en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer eller en cycloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer, R⁵ er hydrogen, en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, en cycloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer eller en alkoxy-carbonylgruppe, Y er svovl eller >N-Q, hvor Q er hydrogen eller en acetyl- eller benzyloxycarbonylgruppe, p er 1 eller 2 og q er 0 eller 1, i deres racemiske form eller som optisk isomere, eller salte deraf med en uorganisk eller organisk base eller deres additionssalte med en uorganisk eller organisk syre, fremstilles ved, at en alkylester af ^{en}azabicycloalkandicarboxylsyre underkastes en reduktiv alkylering.

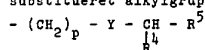
Forbindelserne I hæmmer omdannelsen af det decapeptide angiotensin I til det octapeptide angiotensin II og kan derfor anvendes til nedsættelse af arteriel hypertension.

4343-81

Substituerede iminodicarboxylsyrer med formlen I



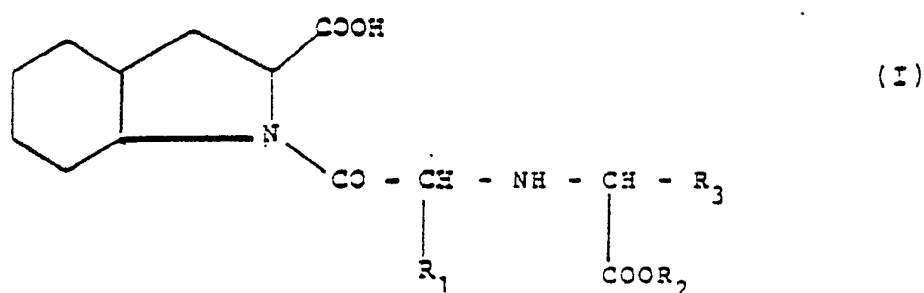
hvor ring A er mættet og n=0 eller 1, eller ring A er en benzenring og n=1, R¹ er en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, som kan indeholde en aminogruppe, R² er hydrogen eller en alkylgruppe med fra 1 til 4 carbonatomer, R³ er en lige eller forgrenet alkylgruppe, en mono- eller bicycloalkylalkyl- eller -phenylalkylgruppe med indtil 9 carbonatomer, eller en substitueret alkylgruppe med formlen:



Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-carboxy-perhydroindolderivater med den i kravets indledning angivne formel I eller salte deraf med en uorganisk eller organisk base eller additionssalte deraf med en uorganisk eller organisk syre, og fremgangsmåden er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Opfindelsen angår således fremstilling af forbindelser med den almene formel I

10



15

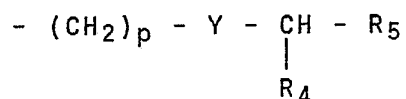
hvor

20 R_1 betegner en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, som kan bære en aminogruppe,

R_2 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer,

25 R_3 betegner en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe, en mono- eller di-cykloalkylalkyl- eller -phenylalkylgruppe med ikke mere end ialt 9 carbonatomer, eller en substitueret alkylgruppe med formlen:

30



hvor

R_4 er H, en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer eller en cykloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer,

35 R_5 er H, en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, en cykloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer eller en alkoxy-carbonylgruppe,

Y er S eller $\begin{matrix} \backslash \\ N - Q \\ / \end{matrix}$, hvor Q er H eller benzyloxycarbonyl, og
p er 1 eller 2

i deres racemiske form eller som optiske isomerer, eller sal-
5 tene deraf med en uorganisk eller organisk base eller deres
additionssalte med en uorganisk eller organisk syre.

Forbindelserne fremstillede efter fremgangsmåden ifølge opfin-
delsen indeholder mindst en carboxygruppe: to i det tilfælde,
10 hvor R_2 er hydrogen; og mindst en saltdannende aminogruppe: to
når $Y = NH$ eller $R_1 = NH_2alk$.

Forbindelserne med formlen I indeholder mindst 3 asymmetriske
carbonatomer. Afhængigt af substituenternes stilling og af
15 hydrogeneringsgraden er der fra 3 til 6 asymmetricentre. De
racemiske forbindelser kan opdeles i deres diastereoisomere
eller epimere blandinger eller opspaltes i deres enantiomere
på kendt måde. Fremstilling af de forskellige isomerer udgør
en del af opfindelsen, hvilket fremstilling af racemiske for-
20 bindelser også gør.

Især er de foretrukne forbindelser, der kan fremstilles ved
fremgangsmåden ifølge opfindelsen, sådanne svarende til form-
len I, hvor R_3 er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med
25 3 til 8 carbonatomer, en cykloalkylalkylgruppe med 4 til 8
carbonatomer eller en substitueret alkylgruppe $-CH_2-S-CHR_4R_5$,
hvor R_4 er hydrogen eller en alkylgruppe og R_5 er en alkoxy-
carbonylgruppe, hvor alkyl- og alkoxygrupperne har fra 1 til 4
carbonatomer. Desuden kan R_1 hensigtsmæssigt være en methyl-
30 gruppe.

Forbindelserne fremstillede efter fremgangsmåden ifølge opfin-
delsen og også saltene deraf har værdifulde farmakologiske
egenskaber. Navnlig har de en hæmmende virkning på visse en-
35 zymmer, såsom carboxypolypeptidaser, encephalinaser eller kini-
nase II. De hæmmer navnlig omdannelsen af decapeptidet angio-
tensin I til octapeptidet angiotensin II, som er ansvarlig for
visse tilfælde af arteriel hypertension ved at indvirke på
omdannelsesenzymet.

Den terapeutiske brug af disse forbindelser gør det således muligt at reducere eller endog eliminere aktiviteten af disse enzymer, der er ansvarlige for hypertension eller hjerteinsufficiens. Virkningen på kininase II resulterer i en forøgelse af det cirkulerende bradykinin og også i en reduktion af det arterielle tryk.

Den nyttige dosering kan variere stærkt afhængig af patientens alder og vægt, symptomernes alvor og administreringsmåden. Oral indgift foretrækkes, men intravenøs indgift er også velegnet til behandling af hypertension. Enhedsdosen vil i generelle vendinger fortrinsvis ligge i området mellem 5 og 100 mg.

Forbindelserne med formlen II i krav 1 er beskrevet i eller kan fremstilles som beskrevet i europæisk patentansøgning bekendtgjort under nr. 0031741. Den reductive alkylering foregår som beskrevet af R. F. Borch, M. D. Bernstein og H. Dupont Durst, Jacs. 93, 2897 (1971). Fremgangsmåden udføres fortrinsvis i et alkoholisk medium og under tilstedeværelse af et neutralt dehydrerende middel og et organisk eller uorganisk cyanborhydrid.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen vil blive nærmere beskrevet i de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

1- $\{(\underline{S})\text{-N-}[(\underline{1RS})\text{-1-carboxyethyl}]\text{-alanyl}\}$ -2-carboxyperhydroindol

Trin A

$(\underline{2RS})\text{-2-carboxyindolin}$.

31,5 g af dette indolin (86%) fremstilles ved forsæbning i 250 ml normal natriumhydroxidopløsning og 150 ml ethanol i 18 timer ved stuetemperatur af 43 g (0,224 mol) af den tilsvarende ethylester, der er fremstillet som beskrevet af E. J. Corey og medarbejdere (J. Amer. Chem. Soc. 1970 92, side 2476).

Den vandige alkoholiske opløsning koncentrerer til halvdelen, neutraliseres med 25 ml 10N saltsyre, hvorefter det dannede bundfald filtreres fra, vaskes med vand og tørres.

- 5 Den rå syre renses ved passage gennem en ionvekslerharpikskolonne (Dowex 50 W x 8 H⁺) og udvaskes med en 2N vandig ammoniakopløsning. Det fremstillede ammoniumsalt opløses i en minimumsmængde vand og syren udfældes med den teoretiske mængde HCl. Den tørres, vaskes med vand og lufttørres.

10

Analyse (af ammoniumsaltet) C₉H₁₂N₂O₂

	C%	H%	N%
Beregnet:	59,99	6,71	15,54
Fundet:	60,22	6,71	15,06
15	59,93	6,71	15,29

Trin B

(2S)-2-carboxyindolin.

20

- 60,5 g (0,37 mol) dl-2-carboxyindolin, der er fremstillet i trin A, sættes til en opløsning af 44,9 g (0,37 mol) (+)- α -methylbenzylamin i 400 ml vandfrit ethanol. Det fremkomne bundfald filtreres fra og opløses i 350 ml vandfri isopropanol under tilbagesvaling. Efter afkøling filtreres suspensionen, og 25 bundfaldet vaskes med lidt isopropanol og tørres.

Vægten af det fremstillede (1)-2-carboxyindolin, (+)- α -methylbenzylaminsalt er 29,8 g.

30

$\alpha_D^{21} = 5,3^\circ$ (C = 1% ethanol)

- (2S)-2-carboxyindolinen fremstilles i et teoretisk udbytte ved at opløse 10 g af det foran anførte salt (0,029 mol) i 50 ml 35 vand og syrne det med 29 ml normal saltsyre.

Bundfaldet filtreres fra, vaskes med vand, destilleres og tørres. Optisk renhed: 96% (VPC efter omdannelse til (-)-camphan-syreamid.

(2R)-2-carboxyindolinen blev fremstillet efter den samme fremgangsmåde, idet man gik ud fra (RS)-carboxyindolin og (-)- α -methylbenzylamin.

- 5 De absolutte konfigurationer af (S)- og (R)- syrerne blev bestemt på følgende måde:

Analytiske mængder (ca. 0,5 g) af hver af syrerne blev omdannede til ethylestrene ved behandling med thionylchlorid og ethanol efter fremgangsmåden, der er beskrevet i trin C.

Estrene reduceres med lithiualuminiumhydrid efter fremgangsmåden beskrevet af E. J. Corey (loc.cit.) til de tilsvarende primære alkoholer, som identificeres ved deres rotationsevne med alkoholerne beskrevet af E. J. Corey, hvis respektive absolutte konfigurationer er kendte.

Trin C

- 20 (2S)-2-ethoxycarbonylperhydroindol.

11 g (1)-2-carboxyindolin, (+)- α -methylbenzylaminsalt (0,032 mol), der er fremstillet i trin B, opløses i 100 ml vand og omdannes til den tilsvarende syre ved tilsætning af 32 ml N HCl. Syren tørres, vaskes med vand, tørres i en eksikator over phosphoranhydrid og suspenderes i 50 ml vandfri ethanol. Ved en temperatur på 0 til +5°C tilsættes 3,9 ml thionylchlorid i løbet af 10 min. under omrøring, og omrøringen fortsættes i 1 time ved 25°C og derefter 1 time ved 50°C.

30

Blandingen henstår natten over ved 25°C, koncentrerer derefter til tørhed under vakuum fra vandstrålepumpe ved 40°C, optages i 50 ml vandfri benzen og filtreres.

- 35 Det fremstillede (2S)-2-ethoxycarbonylindolinhydrochlorid hydrogeneres opløst i 150 ml vand under tilstedeværelse af 2 g palladiniseret trækul i 8 timer ved 45°C under et tryk på 50 kg/cm².

Efter afkøling og frafiltrering af katalysatoren inddampes filtratet til tørhed. Den tilbageblivende rest er det ønskede produkt i form af dets hydrochlorid.

Vægt: 6,9 g (93%)

5 Analyse $C_{11}H_{20}ClNO_2$

	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet:	56,52	8,62	5,99	15,17
Fundet:	55,52	8,53	5,96	15,16.

10 Trin D

(2S)-N-[(S)-t-Boc.-alanyl]-2-ethoxycarbonylperhydroindol.

En opløsning bestående af 3 g (0,0128 mol) (2S)-2-ethoxycarbonylperhydroindolhydrochlorid, der er fremstillet i trin C, 15 ml af tørt dimethylformamid (DMF) og 1,8 ml triethylamin sættes til en til +5°C afkølet og omrørt opløsning af 2,42 g (0,0128 mol) l-t-Boc.-alanin i 15 ml DMF. Til den fremkommende blanding sættes først en opløsning af 1,7 g (0,0128 mol) N-hydroxybenzotriazol i 20 ml DMF, derefter en opløsning af 2,64 g (0,0128 mol) dicyklohexylcarbodiimid i 15 ml tør chlorform.

Efter 65 timers omrøring ved 25°C filtreres det dannede dicyklohexylurinstof fra og vaskes med ethylacetat. De samlede filtrater vaskes først med 80 ml af en mættet vandig opløsning af NaCl, derefter med 2 x 40 ml koncentreret citronsyreopløsning, derefter med 2 x 40 ml af en mættet vandig opløsning af $NaHCO_3$ og derefter igen med 2 x 40 ml NaCl-opløsning.

Den organiske opløsning tørres over $CaSO_4$, filtreres, koncentrerer til tørhed under vakuum fra vandstrålepumpe, hvorefter den tilbageblivende rest optages i 100 ml ethylacetat. Opløsningen filtreres til fjernelse af de sidste spor af dicyklohexylurinstof, og filtratet, som er koncentreret til tørhed, efterlader en rest, som er det ønskede produkt i form af en meget viskos olie.

Vægt: 3,8 g (81%)

Analyse $C_{19}H_{32}N_2O_5$

	C%	H%	N%
Beregnet:	61,93	8,75	7,60
Fundet:	61,76	8,56	7,77

5 Trin E

(2S)-N-[(S)-t-Boc-alanyl]-2-carboxyperhydroindol.

3,6 g (0,0098 mol) ester, der er fremstillet i trin D, opløses
10 i 30 ml methanol under tilstedeværelse af 11 ml af en normal
vandig natriumhydroxidopløsning.

Efter 20 timer ved 25°C bortdampes methanolen under vakuum fra
vandstrålepumpe og der tilsættes 60 ml vand. Opløsningen va-
15 skes med 2 x 50 ml ethylacetat til fjernelse af uforsøbet ma-
teriale, syrnes derefter med 11 ml N saltsyre. Det dannede
hvide bundfald ekstraheres med 2 x 50 ml ethylacetat, ekstrak-
terne samles og vaskes med vand, tørres over CaSO₄, filtreres
og koncentrerer til tørhed. Den tilbageblivende rest er det
20 ønskede produkt.

Vægt: 1,9 g (57%)

Analyse C₁₇H₂₈N₂O₅

	C%	H%	N%
Beregnet:	59,98	8,29	8,23
25 Fundet:	59,10	8,16	7,81

Trin F

(2S)-1-[(S)-alanyl]-2-carboxyperhydroindol.

30

1,6 g (0,0047 mol) af syren, der er fremstillet i trin E, om-
røres ved en temperatur på 0 til +5°C opløst i 10 ml trifluor-
eddikesyre i 1 time og derefter yderligere i 15 min. ved stue-
temperatur.

35

Efter inddampning til tørhed under vakuum fra en vingepumpe
passerer den tilbageblivende rest opløst i 15 ml vand over en
ionvekslerhaprikskolonne (Dowex W + 8 H⁺). Kolonnen vaskes med

1 l af en 2 N vandig ammoniakopløsning. Vaskevæsken koncentreret til tørhed under vakuum. Den tilbageblivende rest er det ønskede produkt.

Vægt; 0,90 g (95%)

5 Analyse C₁₂H₂₀N₂O₃

	C%	H%	N%
Beregnet:	59,98	8,39	11,10
Fundet:	58,53	8,24	11,43

10 Trin G

(2S)-1-{(S)-N-[(1RS)-1-carboxyethyl]-alanyl}-2-carboxyperhydroindol.

15 0,7 g (0,00291 mol) (2S)-N-[(S)-alanyl]-2-carboxyperhydroindol, der er fremstillet i trin F, og 1,67 g (0,0183 mol) pyruvtsyre opløses i 18 ml af en normal vandig natriumhydroxidopløsning og 40 ml pH 7 puffer, og den således fremstillede opløsning underkastes reduktion med 0,400 g (0,0064 mol) natriumcyanborhydrid, som beskrevet i eksempel 1, trin F.

20

Efter behandling med koncentreret saltsyre og efter at være passeret over en ionvekslerharpiks (Dowex 50 H⁺) efterlader den ammoniakalske vaskevæske efter inddampning til tørhed 0,76 g (79%), som er det ønskede produkt i form af monoammoniumsaltet.

25

Analyse C₁₅H₂₇N₃O₅

	C%	H%	N%
Beregnet:	54,70	8,26	12,76
30 Fundet:	54,10	7,78	12,77

Eksempel 2

(2S)-1-{N-[2-((1RS)-1-ethoxycarbonylethylthio)-(1RS)-1-ethoxy-carbonylethyl]-(S)-alanyl}-2-carboxyperhydroindol.

5

1 g (4,17 mol) (2S)-1-[(S)-alanyl]-2-carboxyperhydroindol, der er fremstillet, som beskrevet i eksempel 1, trin F, og 4,72 g (19 mol) ethyl-[(1RS)-1-ethoxycarbonylethylthio]-pyruvat opløses i 50 ml vandfri ethanol under tilstedeværelse af 15 g mo-
 10 lecularsigte 4 Å. Efter 45 min. omrøring ved stuetemperatur tilsættes 0,25 g natriumcyanborhydrid opløst i 2,25 ml vandfri ethanol i løbet af 6 timer.

Efter at den moleculare sigte er blevet skilt fra ved filtrering, koncentrerer filtratet til tørhed under reduceret tryk,
 15 og den tilbageblivende rest opløses i 100 ml svovlsur ether. Opløsningen ekstraheres med 2 x 100 ml destilleret vand, tørres over calciumsulfat, filtreres, kromatograferes over 200 g silica (Merck F 254), udvaskes med en 180/20 methylenchlorid/
 20 methanol-blanding. Man får 0,5 g (25%) af det ønskede produkt i form af natriumsaltet.

Analyse C₂₂H₃₅N₂Na O₇S

	C%	H%	N%	S%
Beregnet:	53,43	7,13	5,66	6,48
25 Fundet:	53,28	7,09	5,19	5,92

Mellemproduktet ethyl-[(1RS)-1-ethoxycarbonylethylthio]-pyruvat fremstilles ved kondensering af ethylbrompyruvat med (RS)-ethylthiolaktat under tilstedeværelse af pyridin efter den
 30 fremgangsmåde, der er beskrevet for beslægtede forbindelser i J. of Heter. Chem. (1973) 10/4 side 679-681).

Kogepunkt₁₅ = 165-170°C.

Udbytte 67%.

35

Eksempel 3

(2S)-1-[N-(2-ethoxycarbonylmethylthio-(1RS)-1-ethoxycarbonyl-ethyl)-(S)-alanyl]-2-carboxyperhydroindol.

5

Dette produkt blev fremstillet som beskrevet i eksempel 2, idet man gik ud fra 1 g (4,17 mmol) (2S)-1-[(S)-alanyl]-2-carboxyperhydroindol, 4,45 g (1,9 mol) ethylethoxycarbonylmethylthiopyruvat og 0,25 g natriumcyanborhydrid.

10

Efter rensning ved kromatografi fik man 0,26 g (14%) af det ønskede produkt.

Analyse C₂₁H₃₄N₂O₇S

	C%	H%	N%	S%
15 Beregnet:	55,00	7,47	6,11	6,99
Fundet:	54,71	7,32	5,94	7,01

Mellemproduktet ethylethoxycarbonylmethylthiopyruvat fremstilles ved kondensering af ethylbrompyruvat med ethylthioglycolat efter fremgangsmåden, der er beskrevet efter henvisningen i eksempel 2. Kogepunkt₁₅ = 165-175°C. Udbytte 50%.

20

Eksempel 4

25 (2S)-1-{N-[3-(N-benzyloxycarbonyl-N-dicyklopropylmethylamino)-(1RS)-1-ethoxycarbonylpropyl]-(S)-alanyl}-2-carboxyperhydroindol.

Man gik frem som beskrevet i eksempel 2, men gik ud fra 0,6 g 30 (2S)-1-[(S)-alanyl]-2-carboxyperhydroindol, 4,3 g ethyl-4-[N-(benzyloxycarbonyl)-dicyklopropylamino]-2-oxobutyrat og 0,15 g natriumcyanborhydrid.

35

Efter rensning ved kromatografi fik man 1 g (67%) af det ønskede produkt.

Analyse C₃₃H₄₇N₃O₇

	C%	H%	N%
Beregnet:	66,31	7,93	7,03
Fundet:	66,11	7,83	7,22

Mellemproduktet ethyl-4-[N-(benzyloxycarbonyl)-dicyklopropylamino]-2-oxobutyrat fremstilles i 6 trin på følgende måde:

Stadium 1: Kondensation af bromacetaldehyd-diethylacetal med
5 ethyl-2-dithianylcarboxylat som beskrevet af E. D. Eliel i J.
Org. Chem. (1972) bind 37 2 side 505-506.
Udbytte 57%, kogepunkt_{0,07} = 130-135°C.

Stadium 2: det fremstillede 2-(2,2-diethoxy-1-ethyl)-2-ethoxy-
10 carbonyl-1,3-dithian omdannes til en semicarbazon af 2-(2-oxo-
1-ethyl)-2-ethoxycarbonyl-1,3-dithian ved omrøring med en op-
løsning af semicarbazidhydrochlorid i vand ved stuetemperatur
i 24 timer. Den fremstillede semicarbazon fås i et udbytte på
88% og har et smeltepunkt (Kofler) ved 183°C.

15 Stadium 3: den fremstillede semicarbazon omdannes til det til-
svarende aldehyd ved omrøring med pyruvsyre i en vandig eddi-
kesyreopløsning efter R. E. Beyler og medarbejdere (J. Ann.
Chem. Soc. (1960) 82, side 175). Kogepunkt_{0,8} = 140-145°C. Ud-
20 bytte 50%.

Stadium 4: dette aldehyd kondenseres med dicyklopropylmethyl-
amin, og den fremstillede imin underkastes reduktion efter
fremgangsmåden, der er beskrevet af J. W. Lown og S. Itoh
25 (Can. J. Chem. (1975) 53, side 960) og man får 2-[2-(dicyklo-
propylmethylamino)-ethyl]-2-ethoxycarbonyl-1,3-dithian i et
udbytte på 65%. Dets hydrochlorid smelter ved 150°C (K).

Stadium 5: det fremstillede derivat underkastes indvirkning af
30 benzylchlorformiat efter fremgangsmåden, der er beskrevet i
"Chemistry of the amino acids" bind 2p 895 af Greenstein og
Winitz (Wiley står som udgiver). 2-{2-[N-(benzyloxycarbonyl)-
dicyklopropylmethylamino]-1-ethyl}-2-ethoxycarbonyl-1,3-di-
thian er en viskos olie, der fås i et udbytte på 93%.

35 Stadium 6: Dette produkt underkastes indvirkning af N-bromsuc-
cinimid i en vandig acetoneopløsning og omdannes til ethyl-4-
[N-(benzyloxycarbonyl)-dicyklopropylamino]-2-oxobutyrat i et

udbytte på 70% efter fremgangsmåden, der er beskrevet af E. J. Corey (J. Org. Chem. (1971) 36, 3553-60).

Forbindelserne fremstillede i de foran anførte eksempler og
5 også andre forbindelser med formlen I fremstillede på lignende måder er omhandlede i den efterfølgende tabel.

Tabellen anfører karakteristiske værdier for forbindelserne med hensyn til infra-rødt (IR) og kernemagnetisk resonans
10 (NMR):

s står for enkelt
d " " dobbelt
c " " firdobbelt
m " " flerdobbelt

15






20

25




30

35

TABEL

Forbindelse og nr.	q	R ₁	R ₂	R ₃	Form (salt)
1 (Ex. 1)	0	CH ₃	H	CH ₃	ammoniumsalt
2	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ - 	surt maleat
3	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH( ₂)	—
4	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH( ₂)	surt maleat
5	0	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	surt maleat
6	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH( ₂)	natriumsalt
7 (ex. 4)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N-CH( ₂) COOCH ₂ C ₆ H ₅ (RS)	—
8 (Ex. 2)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH-COO C ₂ H ₅ CH ₃ (S)	natriumsalt
9	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH-COO C ₂ H ₅ CH ₃	surt maleat
10	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	natriumsalt

TABEL (fortsat)

Forbindelse og nr.	q	R ₁	R ₂	R ₃	Form (salt)
11	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -NH-CH() ₂	acetat
12(ex.3)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	-----
13	0	CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -NH-CH() ₂	natriumsalt, CH ₃ COONa
14	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	natriumsalt
15	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	-----
16	0	CH ₃	C ₂ H ₅	 -CH ₂	natriumsalt
17	0	CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	natriumsalt
18	0	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	natriumsalt
19	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₅ H ₁₁	natriumsalt
20	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₆ H ₁₃	natriumsalt
21	0	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₈ H ₁₇	trifluoracetat
22	0	-(CH ₂) ₄ -NH ₂	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	bis- trifluoracetat

TABEL (fortsat)

Forbindelse	I.R. (ν_s i cm^{-1})	NMR i CDCl_3 : kemisk skift	(ppm)/TMS
1	NH : 3500-2500 C=O : 1600	m. : 3H(4,8-4) Massifs : 18H(2,5-1,3)	
2		toppe: 6H(4,6-3,7) 2H(2,5-3) 19H(2,5-1)	s. : 5H(7,3) 2H(6,35)
3		toppe: 17H(1,6-0,8) 6H(4,5-3,5) 2H(5,7-5,2) 10H(0,7-0,1) 3H(3,2-1,9)	
4		toppe: 21H(2,7-1) 6H(4,6-3,7) 11H(0,8-01) 4H(11,2)	s. : 2H(6,4)
5		toppe: 20H(2,7-1,1) 4H(10,3) 6H(4,7-3,9)	s. : 2H(6,4)
6	NH 3700-3200 CO ester 1730 CO amid 1650-1600	toppe: 8H(4,7-3,2) d. : 2H(2,9) 39H(2,5-1)	
7	NH 3500-2300 CO ester 1730-1690 CO amid 1650-1600	toppe: 39H(4,6-0,15) s. : 2H(5,1) 5H(7,3)	
8	NH 3300 CO ester 1725 CO amid 1620	toppe: 11H(4,5-2,6) s. : 2H(6,5) 4H ombyttelige (11,1) 23H(2,5-1)	
9		toppe: 9H(4,7-3,2) 25H(2,5-1)	
10	NH 3600-2300 CO ester 1725 CO amid 1630	toppe: 6H(3-4,5) d. : 6H(1) 20H(1,2-2,5)	

TABEL (fortsat)

For- bindel- se	I.R. (ν_s i cm^{-1})	NMR i CDCl_3 : kemisk skift (ppm)/TMS
11	NH ₂ ⁺ 3600-2300 CO ester 1730 CO amid 1650-1550	toppe: 6H(4,5-3,3) q. : 2H 4H ombyttelige (8,7-7,7) 35H(0,3-2,5)
12	NH 3700-2500 C=O ester 1720 C=O amid 1625	toppe: 18H(2-1 2H(2,5-2) q.: 4H(4,25) s. : 2H (3,4) 4H(4,5-3,2) d.: 2H(3) 2H ombyttelige
13	NH 3500-3000 C=O 1680-1550	toppe: 19H(2,5-0,9) 7H(4,5-2,5) s. : 3H(1,9) 8H(0,9-0,1) NMR i D ₂ O
14	NH 3600-3100 C=O ester 1725 C=O amid 1620	toppe: 6H(3-4,5) 27H(0,1-2,5)
15	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amid 1620	toppe: 24H(2,4-0,7) s. 2H(6,8) 6H(4,6-3,4)
16	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amid 1610	toppe: 25H(2,5-0) 6H(4,5-3)
17	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amid	toppe: 5H(4,5-3) 25H(0,7-2,5) 1H(2,9)
18	NH 3600-2500 C=O ester 1730 C=O amid 1610	toppe: 6H(3-4,6) 23H(0,6-2,5)
19	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amid 1610	toppe: 7H(3-5) 28H(0,5-2,6)
20	NH ₂ ⁺ 3600-2400 C=O ester 1730 C=O amid 1650-1550	toppe: 6H(3-4,7) 2H ombyttelige (5,9) 30H(0,8-2,6)
21	NH ₂ ⁺ 3500-2300 C=O ester 1740 C=O amid 1650	toppe: 6H(3,5-4,6) 34H(0,6-2,7)
22	NH ₂ ⁺ 3300-2300 C=O syre 1780 C=O ester 1740 C=O amid 1650	toppe: 29H(2,5-0,7) 4H (4,5-3,5) 4H(2,5-3,5) RMN i D ₂ O 3H ombyttelige (8-9)

Farmakologiske undersøgelser af de efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser.

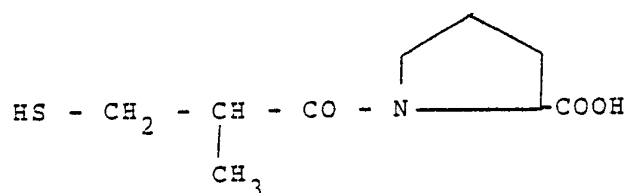
Forbindelserne fremstillede efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen blev undersøgte såvel ved intravenøs som oral indgift til hunde ved bevidsthed.

Hundenes blodtryk blev målt ved hjælp af et trykmåleapparat (Statham P 23 Db) efter kateterisering af aorta gennem den femorale arterie. Resultaterne blev optegnede ved hjælp af et registreringsapparat (Brush 400).

Angiotensin I og angiotensin II blev givet dyrene intravenøst i en dosis på 0,3 γ /kg. Derefter blev forbindelserne, der er fremstillede efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen, givet oralt eller intravenøst i doser på fra 1 til 5 mg/kg.

Man iagttog en hæmning af angiotensin I's hypertensive virkning på fra 50 til 100%, hvilket indtrådte 30 til 90 min. efter indgiften og varede i 40 til 80% mere end 6 timer efter indgiften. Nogle forbindelser forblev aktive efter 24 timer, hvilket ikke er tilfældet med nogen hidtil kendt forbindelse, navnlig captopril, som har formlen

25



30

Desuden ses forbindelserne fremstillede efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen ikke at have nogen toksisk virkning. LD₅₀ > 500 mg/kg i.p. hos mus.

35 Resultaterne er anført i tabel I.

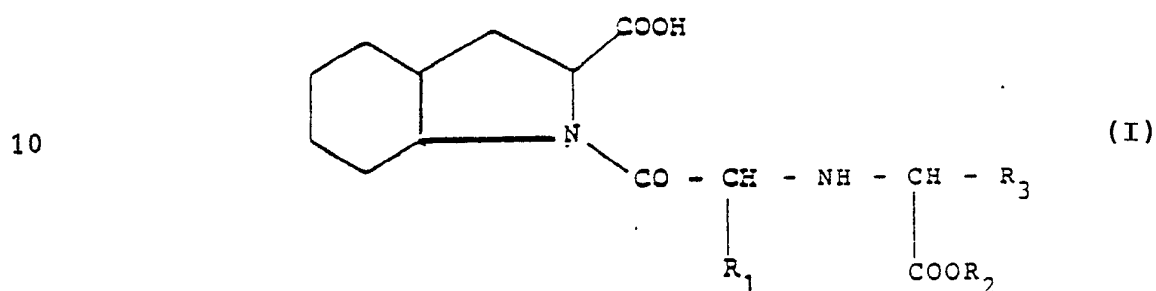
Tabel I

Hæmning af angiotensinomdannelsesenzym
af forbindelserne fremstillede ifølge opfindelsen

Forbindelses nr.	Dosis (mg.kg ⁻¹)	Administrationsvej	Inhiberings % efter 1 time	Inhibering % efter 6 timer
Captopril	5	I.V.	76	30
Captopril	5	P.O.	87	30
2	5	I.V.	67	43
3	5	I.V.	73	38
4	5	I.V.	65	35
6	5	I.V.	77	47
7	5	I.V.	67	25
8 (ex n°2)	5	I.V.	83	62
9	2	I.V.	100	48
	1	P.O.	52	48
10	5	I.V.	92	67
	5	P.O.	71	56
12 (ex n°3)	5	I.V.	65	40
13	5	I.V.	60	25
14	5	I.V.	100	83
	1	I.V.	94	53
15	5	I.V.	100	68
	1	P.O.	91	72
16	1	I.V.	84	46
19	1	I.V.	79	41
	1	I.V.	90	38
20	1	I.V.	84	52
22	1	P.O.	90	65

P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-carboxyperhydroin-
5 dolderivater med den almene formel I



15

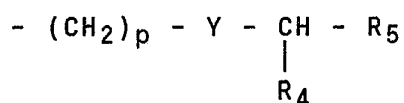
hvor

R_1 betegner en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, som kan bære en aminogruppe,

20 R_2 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer,

R_3 betegner en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe, en mono- eller di-cykloalkylalkyl- eller -phenylalkylgruppe med ikke mere end ialt 9 carbonatomer, eller en substitueret alkylgruppe med formlen:

25



hvor

30 R_4 er H, en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer eller en cykloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer,

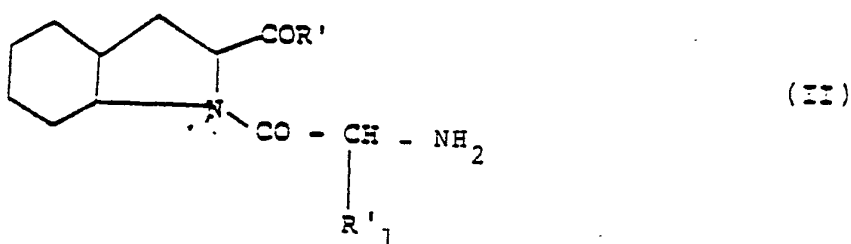
R_5 er H, en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, en cykloalkylgruppe med 3 til 6 carbonatomer eller en alkoxy-carbonylgruppe,

35

Y er S eller $\begin{matrix} \backslash \\ N - Q \\ / \end{matrix}$, hvor Q er H eller benzyloxycarbonyl, og
p er 1 eller 2

i deres racemiske form eller som optiske isomerer, eller
5 saltene deraf med en uorganisk eller organisk base eller deres
additionssalte med en uorganisk eller organisk syre, k e n -
d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel
II:

10



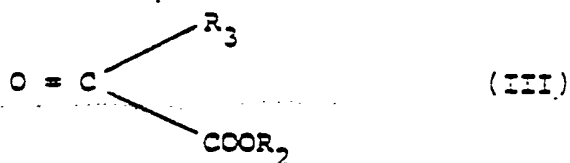
15

hvor

R'₁ betegner en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer eller en
aminalkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, hvor aminofunktionen
20 er beskyttet på i og for sig kendt måde og

R' betegner en lavere alkoxygruppe eller hydroxygruppe, under-
kastes en reduktiv alkyleringsreaktion ved hjælp af en forbin-
delse med den almene formel III:

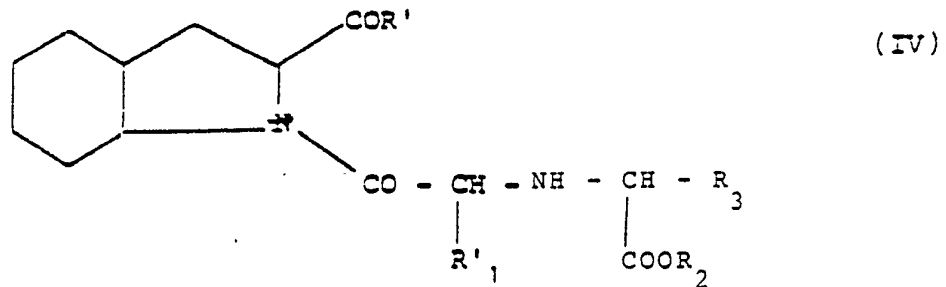
25



30 hvor substituenterne R₂ og R₃ har de ovenfor anførte betydning-
ger, til opnåelse af en amin med den almene formel IV:

35

5



10 hvor R' og R'_1 har de ovenfor for formel II anførte betydninger, og symbolerne R_2 og R_3 har de ovenfor anførte betydninger,

hvorpå den således opnåede forbindelse om nødvendigt underkastes de sædvanlige afbeskyttelsesfremgangsmåder i form af helt eller delvis forsæbning og/eller hydrogenolyse til dannelse af en forbindelse med formlen (I), som om ønsket omdannes til et salt med en uorganisk eller organisk base eller til et additionssalt med en uorganisk eller organisk syre.

20

25

30

35