



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 160780

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 209/42, C 07 K 5/04

(83)

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 05.04.82

(44) Utlegningsdag 20.02.89

(72) Oppfinner MICHEL VINCENT, Bagneux,
GEORGES REMOND, Versailles,
MICHEL LAUBIE, Vaucresson,
Frankrike.

(21) Patentsøknad nr. 813339

(22) Inngivelsesdag 01.10.81

(24) Løpedag 01.10.81

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

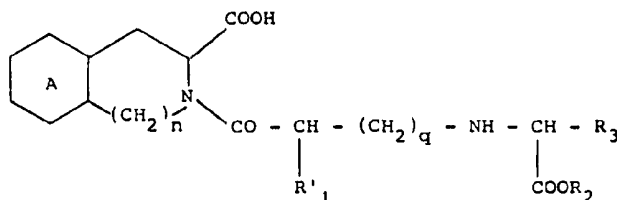
(71)(73) Søker/Patenthaver ADIR,
22, Rue Garnier,
F-92200 Neuilly sur Seine,
Frankrike.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor,
Dr.Ing. K.O. Berg, Oslo.

(30) Prioritet begjært 02.10.80, 07.04.81, FR,
nr. 8021095, 8106916.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING
AV SUBSTITUERTE IMINODISYRER.

(57) Sammendrag Nye terapeutisk virksomme forbindelser har den generelle for-
mel:



hvor:

ringen A er mettet og $n = 0$ eller 1 , eller
ringen A er en benzenring og $n = 1$,

R_1 betyr en lavere alkylgruppe som kan bære en aminogruppe,

R_2 betyr hydrogen eller en lavere alkylgruppe,

R_3 betyr en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe, en mono-
eller dicykloalkylalkyl- eller fenylalkylgruppe innehold-
ende flere enn 9 karbonatomer, eller er en substituert
alkylgruppe, samt salter derav.

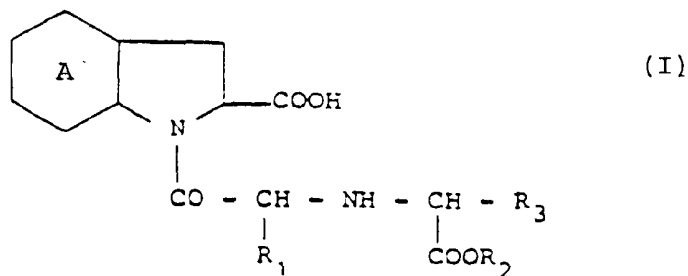
Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsene er også vist.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 813546.

5 Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye substituerte imino-disyrer og mere spesielt substituerte azabicykloalkandikarboksylysyrer.

Oppfinnelsen vedrører spesielt fremstilling av forbindelser med den generelle formel

10



15

hvor

20

ringen A er mettet,

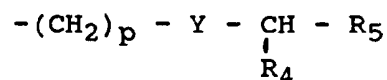
R_1 betyr en lavere alkylgruppe med 1-4 karbonatomer,

R_2 betyr hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer,

R_3 betyr en rett eller forgrenet alkylgruppe, en mono- eller dicykloalkylalkylgruppe med ikke mere enn i alt 9 kar-

25

bonatomer, eller en substituert alkylgruppe med formelen:



30

hvor $R_4 = \text{H}$, en lavere C_{1-4} alkylgruppe eller en C_{3-6} cykloalkylgruppe,

$R_5 =$ en C_{3-6} cykloalkylgruppe eller en alkoksykarbonylgruppe,

$\text{Y} = \text{S}$ eller $\text{>N} - \text{Q}$, hvor $\text{Q} = \text{H}$ eller en acetyl eller

35

benzyloksykarbonylgruppe.

160780

2

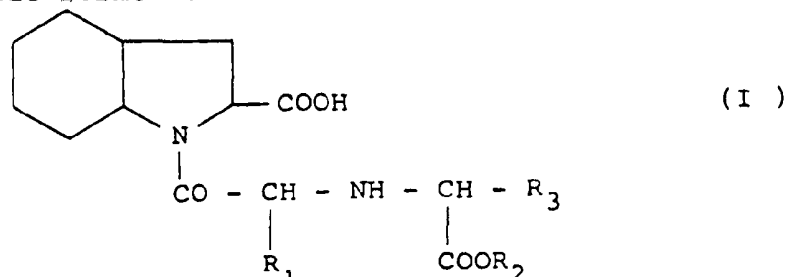
De fremstilte forbindelser inneholder minst en karboksygruppe: to i det tilfellet hvor $R_2 = H$ og minst en salt-dannende aminogruppe: to når $Y=NH$ eller $R_1=NH_2$ alk. Oppfinnelsen vedrører også salter av forbindelser med den generelle formel (I) erholdt ved terapeutisk forenlige uorganiske eller organiske baser.

Oppfinnelsen vedrører også addisjonssalter av forbindelsene med formel (I) erholdt med terapeutisk forenlige uorganiske eller organiske syrer.

Forbindelsene med formel (I) inneholder minst 3 asymmetriske karbonatomer. Avhengig av stillingen til substituentene og hydrogeneringsgraden vil det være 3-6 asymmetriske sentere. De racemiske blandinger kan oppdeles i deres diastereoisomere eller epimere blandinger eller spaltes i deres enantiomerer på kjent måte. De forskjellige isomerer utgjør en del av oppfinnelsen såvel som de racemiske forbindelser.

Oppfinnelsen omfatter således fremstilling av derivater av perhydroindol tilsvarende den generelle formel :

25



hvor symbolene R_1 , R_2 og R_3 har de tidligere angitte betydninger, (formel I) i deres racemiske form eller som optiske isomerer, samt salter derav erholdt med terapeutisk forenlige syrer eller baser.

35

I tillegg er foretrukne forbindelser de som tilsvarer formel (I) hvori R_3 er en rett eller forgrenet (C_{3-8})-alkylgruppe, en C_{4-8} -cykloalkylalkylgruppe, eller en substituert alkylgruppe

$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CHR}_4\text{R}_5$ hvori $\text{R}_4 = \text{H}$ eller en alkylgruppe og $\text{R}_5 =$ en alkoksykarbonylgruppe, og hvor alkyl- og alkoksygruppene inneholder 1-4 karbonatomer. I tillegg kan R_1 med fordel være en metylgruppe.

5

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen, samt deres salter, utviser interessante farmakologiske egenskaper. Mere spesielt utviser de en inhiberende effekt på visse enzymer, såsom karboksypolypeptidaser, encefalinaser og kininase II. De inhiberer spesielt omdannelsen av dekaeptidangiotsin I til oktapeptidangiotsin II, som i visse tilfeller forårsaker arterisk hypertensjon, ved å virke inn på det omdannende enzym.

10

15

Den terapeutiske anvendelse av disse forbindelser gjør det mulig å nedsette eller til og med eliminere aktiviteten av disse enzymer som forårsaker hypertensjon eller hjertesvikt. Effekten på kininase II fører til en forøkelse av det sirkulerende bradykinin og også på denne måte en reduksjon av arterietrykket.

20

For terapeutisk anvendelse blir forbindelsene med den generelle formel I eller salter derav fremstilt i form av farmasøytiske preparater egnet for intravenøs eller oral administrasjon. I tillegg til de aktive bestanddeler kan de farmasøytiske blandinger inneholde en eller flere inerte, ikke-toksiske bærere egnet for farmasøytisk anvendelse, og/eller et bindemiddel, et aromatiserende middel, dispergeringsmiddel, søtemiddel og smøremiddel eller en flytende eksipient egnet for intravenøs administrasjon. Slike farmasøytiske blandinger kan også inneholde andre aktive bestanddeler med en synergistisk eller komplementerende effekt.

25

30

35

Blant de sistnevnte aktive bestanddeler som kan nevnes er et diuretikum og spesielt et saluretikum, eksempelvis et tiazid, et dihydrotiazid, et klorsulfamid, en dihydrobenzofuran 2-karboksylysyre eller derivater av fenoksyeddiksyre. Eksempler på slike forbindelser er N-(3'-klor-4'-sulfamoylbenzamido)-2-metyldolin, etakrynisyre og furosemid.

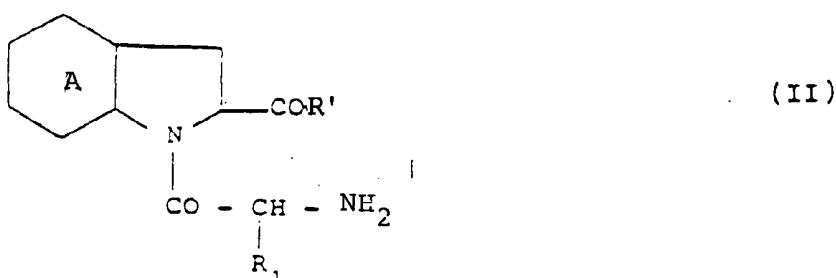
160780

4

Det er også mulig å tilsette α -adrenolytiske bestanddeler såsom prazosin eller andre anti-hypertensivt virkende bestanddeler.

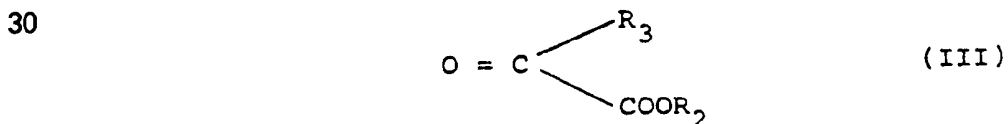
- 5 Administrasjonen kan variere innen vide grenser, avhengig av pasientens alder og vekt, symptomer og administrasjonsmetode. Oral administrasjon er foretrukket men intravenøs administrasjon er også egnet for behandling av hypertensjon. Generelt vil enhetsdosene fortrinnsvis ligge i området 5-
10 100 mg.

Oppfinnelsen innebefatter en fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvilken fremgangsmåte omfatter å underkaste en alkylester av azabicykloalkandikarboksytsyre med den generelle formel II:

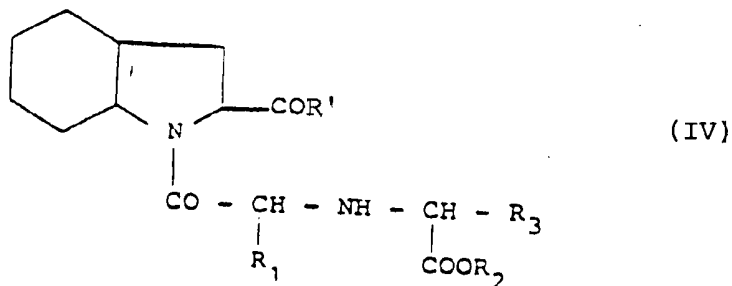


25 hvori betydningene av symbolene A og R_1 er som tidligere angitt,

R' betyr en lavere alkoksy- eller hydroksygruppe, hvilken forbindelse underkastes en reduserende alkyleringsreaksjon ved hjelp av en forbindelse med den generelle formel III:



35 hvori betydningen av substituentene R_2 og R_3 er som tidligere angitt for tilveiebringelse av et amin med den generelle formel IV:



10 hvori R' og R_1 har de betydninger som er angitt for forbindelse II og substituentene R_2 , R_3 og A har de tidligere angitte betydninger,
 og etter den reduserende alkylering kan det erholdte mellomprodukt om nødvendig underkastes vanlige avbeskyttelsesprosesser såsom total eller delvis forsåpning og/eller hydrogenolyse og således omdannes til en forbindelse med formel I.

20 Forbindelsene med formel II er beskrevet i eller kan fremstilles i henhold til europeisk patentsøknad publisert under nummeret 0031741. Den ovenfor nevnte reduserende alkylering anvendt ved fremgangsmåten er beskrevet av R.F. BORCH, M.D. BERNSTEIN, og H. DUPONT DURST, JACS 93, 2897 (1971). Omsetningen utføres fortrinnsvis i et alkoholisk medium og i nærvær av et nøytralt dehydratiseringsmiddel og i nærvær av
 25 et organisk eller uorganisk cyanoborhydrid.

De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

30

35

Eksempel 1

5 1-{(S)-N-[(1RS)-1-karboksyetyl]-alanyl}-2-karboksyperhydroindol.

Trinn_A

(2RS)-2-karboksyindolin.

10

31,5 g av det ovenfor nevnte indolin (86%) ble erholdt ved forsåpning i 250 ml 1N natriumhydroksydoppløsning og 150 ml etanol i 18 h ved romtemperatur av 43 g (0,224 mol) av den tilsvarende etylester fremstilt i henhold til E.J. COREY et al. (J. Amer. Chem. Soc. 1970 92, s. 2476).

15

Den vandige alkoholiske oppløsning ble konsentrert til det halve volum, nøytralisert med 25 ml 10N saltsyre og det dannede presipitat filtrert, vasket med vann og tørket.

20

Råsyren ble rensert ved at den ble ført gjennom en ionebytterharpiks ("Dowex 50 W" x 8 H⁺) og vasket med 2N vandig ammoniakkoppløsning. Det erholdte ammoniumsalt ble oppløst i den minimale mengde vann og syren presipitert ved tilsetning av den teoretiske mengde HCl og deretter tørket, vasket med vann og lufttørket.

25

Analyse (av ammoniumsaltet) C₉H₁₂N₂O₂

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

Trinn_B

(2S)-2-karboksyindolin.

35

60,5 g (0,37 mol) (DL)-2-karboksyindolin fremstilt i trinn A ble tilsatt til en oppløsning av 44,9 g (0,37 mol) av (+)- α -metylbenzylamin i 400 ml vannfri etanol. Det erholdte presipitat ble filtrert og oppsluttet i 350 ml vannfri isopropanol under tilbakeløp. Etter avkjøling ble suspensjonen filtrert og presipitatet vasket med litt isopropanol og tørket.

Vekten av det erholdte (L)-2-karboksyindolin-(+)- α -metylbenzylaminsalt var 29,8 g.

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

(2S)-2-karboksyindolin ble fremstilt i den teoretiske mengde ved å oppløse 10 g av det ovenfor nevnte salt (0,029 mol) i 50 ml vann etterfulgt av surgjøring med 29 ml 1N saltsyre.

Det dannede presipitat ble filtrert og vasket med vann, destillert og tørket. Optisk renhet: 96% (VPC etter omdannelse til formen av (-)-kamfansyreamid.

(2R)-2-karboksyindolin ble erholdt ved den samme fremgangsmåte utgående fra (RS)-karboksyindolin og (-)- α -metylbenzylamin.

De absolutte konfigurasjoner av (S) og (R) syrene ble bestemt som følger:

Analytiske mengder (ca. 0,5 g) av hver av syrene ble omdannet til etylestere ved behandling med tionylklorid og etanol i henhold til fremgangsmåten beskrevet i trinn C.

Esterene ble redusert med litiumaluminiumhydrid i henhold til E. J. COREY (loc.cit.) til de tilsvarende primære alkoholer, som ble identifisert ved deres optiske aktivitet med de alkoholer beskrevet av E. J. COREY, hvis respektive absolutte konfigurasjoner er kjente.

Trinn C

(2S)-2-etoksykarbonylperhydroindol.

11 g (L)-2-karboksyindolin-(+)- α -metylbenzylaminsaltet (0,032 mol)

160780

8

fremstilt i trinn B ble oppløst i 100 ml vann og omdannet til den tilsvarende syre ved tilsetning av 32 ml 1N HCl. Syren ble tørket, vasket med vann og tørket i en desikator over fosforpentoksyd og deretter suspendert i 50 ml vannfri etanol. Ved en temperatur på 0-5°C ble 3,9 ml tionylklorid tilsatt i løpet av 10 minutter under omrøring og omrøringen fortsatt 1 h ved 25°C og deretter i 1 h ved 50°C.

Blandingen fikk henstå over natten ved 25°C og deretter konsentrert til tørrhet under vakuum fra en vannstrålepumpe ved 40°C og tatt opp i 50 ml vannfri benzen og filtrert.

Det beholdte (2S)-2-etoksykarbonylindolinhydroklorid ble hydrogenert i en oppløsning av 150 ml vann i nærvær av 2 g palladium på trekull i 8 h ved 45°C under et trykk på 50 kg/cm².

Etter kjøling og filtrering av katalysatoren ble filtratet inn-dampet til tørrhet. Resten var det ønskede produkt i form av hydrokloridet.

Vekt	: 6,9 g (93%)			
<u>Analyse</u>	C ₁₁ H ₂₀ Cl NO ₂			
	C%	H%	N%	Cl%
Beregnet	56,52	8,62	5,99	15,17
Funnet	55,52	8,53	5,96	15,16

Trinn D

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

En oppløsning bestående av 3 g (0,0128 mol) (2S)-2-etoksykarbonylperhydroindolhydroklorid, fremstilt i henhold til det foregående trinn (C), 15 ml tørket dimetylformamid (DMF) og 1,8 ml trietylamin tilsettes til en oppløsning bestående av 2,42 g (0,0128 mol) L-t-Boc.-alanin i 15 ml DMF avkjølt til 5°C og omrørt. Den resulterende blanding ble deretter i rekkefølgen tilsatt en oppløsning av 1,7 g (0,0128 mol) N-hydroksybenzotriazol i 20 ml DMF, deretter en oppløsning av 2,64 g (0,0128 mol) dicykloheksylkarbodiimid i 15 ml tørr kloroform.

160780

9

Etter 65 h omrøring ved 25°C ble det dannede dicykloheksylurea filtrert fra og vasket med etylacetat. De kombinerte filtrater ble i rekkefølge vasket med 80 ml av en mettet vandig oppløsning av NaCl, 2 x 40 ml konsentrert eddiksyreoppløsning, 2 x 40 ml av en mettet vandig oppløsning av NaHCO₃ og deretter igjen med 2 x 40 ml NaCl oppløsning.

Den organiske oppløsning ble tørket over CaSO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under vakuum fra en vannstrålepumpe og resten tatt opp i 100 ml etylacetat. Oppløsningen ble filtrert for å fjerne de siste spor av dicykloheksylurea og filtratet konsentrert til tørrhet som ga en rest som var det ønskede produkt i form av en meget viskøs olje.

Vekt : 3,8 g (81%)

Analyse C₁₉H₃₂N₂O₅

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

Trinn E

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

3,6 g (0,0098 mol) av esteren erholdt i trinn D ble oppløst i 30 ml metanol i nærvær av 11 ml 1N vandig natriumhydroksydoppløsning.

Etter 20 h ved 25°C ble metanolen inndampet under vakuum fra en vannstrålepumpe og 60 ml vann tilsatt. Oppløsningen ble vasket med 2 x 50 ml etylacetat for å eliminere ikke forsåpet materiale og deretter surgjort med 11 ml 1N saltsyre. Det dannede hvite presipitat ble ekstrahert med 2 x 50 ml etylacetat som ble kombinert og vasket med vann, tørket over CaSO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet. Resten var det ønskede produkt:

Vekt: 1,9 g (57%).

160780

10

Analyse $C_{17}H_{28}N_2O_5$

	C%	H%	N%
Beregnet	59,98	8,29	8,23
Funnet	59,10	8,16	7,81

Trinn_F

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

1,6 g (0,0047 mol) av syren fremstilt i det foregående trinn (E) ble omrørt ved en temperatur i området 0-5°C i en oppløsning av 10 ml trifluoreddiksyre i 1 h og deretter ytterligere 15 min. ved romtemperatur.

Etter inndampning til tørrhet under vakuum av en rotasjonspumpe, ble resten oppløst i 15 ml vann og ført gjennom en ionebytteharpikskolonne ("Dowex W" + $8H^+$). Kolonnen ble vasket ut med 1 l 2N vandig ammoniakopløsning. Vaskingene ble konsentrert til tørrhet under vakuum. Den erholdte rest var det ønskede produkt.

Vekt : 0,90 g (95%)

Analyse $C_{12}H_{20}N_2O_3$

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

Trinn_G

(2S)-1-[(S)-N-[(1RS)-1-karboksyetyl]-alanyl]-2-karboksyperhydroindol.

0,7 g (0,00291 mol) av (2S)-N-[(S)-alanyl]-2-karboksyperhydroindol fremstilt i det foregående trinn (F) og 1,67 g (0,0183 mol) acetomaursyre ble oppløst i 18 ml 1N vandig natriumhydroksydoppløsning og 40 ml pH 7 puffer og den erholdte oppløsning underkastet reduksjon med 0,400 g (0,0064 mol) natriumcyanoborhydrid slik som beskrevet i eksempel 1, trinn F.

Etter behandling med konsentrert saltsyre og ført gjennom en

ionbytteharpiks ("Dowex 50" H^+) etterlot ammoniakkvaskevannet etter inndampning 0,76 g (79%) av en rest som var det ønskede produkt i form av monoammoniumsaltet.

Analyse $C_{15}H_{27}N_3O_5$

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

Eksempel 2

(2S)-1-{N-[2-((1RS)-1-etoksykarbonyletylio)-(1RS)-1-etoksykarbonyletyl]-(S)-alanyl]-2-karboksyperhydroindol.

1 g (4,17 mmol) (2S)-1-[(S)-alanyl]-2-karboksy-perhydroindol fremstilt som beskrevet i eksempel 3, Trinn F og 4,72 g (19 mmol) etyl [(1RS)-1-etoksykarbonyletylio]-pyruvat ble oppløst i 50 ml vannfri etanol i nærvær av 15 g av en molekulær sikt 4 Å. Etter 45 min. omrøring ved romtemperatur ble 0,25 g natriumcyanoborhydrid i en oppløsning av 2,25 ml vannfri etanol tilsatt i løpet av 6 h.

Etter at den molekulære sikt var separert ved filtrering ble filtratet konsentrert til tørrhet under nedsatt trykk og resten oppløst i 100 ml "sulphuric" eter. Oppløsningen ble ekstrahert med 2 x 100 ml destillert vann og deretter tørket over kalsiumfosfat, filtrert og kromatografert over 200 g silisiumoksyd ("Merck F 254") og vasket ut med 180/20 metylenklorid/metanolblanding. 0,5 g (25%) av det ønskede produkt ble erholdt i form av natriumsaltet.

Analyse $C_{22}H_{35}N_2Na O_7S$

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

Mellomproduktet [(1RS)-1-etoksykarbonyletylio]-pyruvat fremstilles ved å kondensere etylbromopyruvat med (RS)-etylio-laktat i nærvær av pyridin i henhold til fremgangsmåten beskrevet for beslektede derivater i J. av Heter. Chem. (1973) 10/4 s. 679-681}.

160780

12

kp.₁₅ = 165-170°C

Utbytte 67%

Eksempel 3

(2S)-1-[N-(2-etoksykarbonylmetyltio-(1RS)-1-etoksykarbonyl-etyl)-(S)-alanyl]-2-karboksyperhydroindol.

Fremstilt som i eksempel 4 utgående fra 1 g (4,17 mmol) (2S)-1-[(S)-alanyl]-2-karboksyperhydroindol, 4,45 g (1,9 mol) etyl-etoksykarbonylmetyltiopyruvat og 0,25 g natriumcyanoborhydrid.

Etter rensing ved kromatografering ble 0,26 g (14%) av det ønskede produkt erholdt.

	Analyse C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O ₇ S			
	C%	H%	N%	S%
Beregnet	55,00	7,47	6,11	6,99
Funnet	54,71	7,32	5,94	7,01

Mellomproduktet etyletoksykarbonylmetyltiopyruvat fremstilles ved å kondensere etylbrompyruvat med etyltioglykolat i henhold til fremgangsmåten beskrevet i referansen nevnt i eksempel 4.

kp.₁₅ = 165-175°C, Utbytte 50%

Eksempel 4

(2S)-1-[N-[3-(N-benzyloksikarbonyl-N-dicyklopropylmetyl-amino)-(1RS)-1-etoksykarbonylpropyl)-(S)-alanyl]-2-karboksyhydroindol.

(2S)-1-[(S)-alanyl]-2-karboksyperhydroindol, 4,3 g av etyl 4-[N-(benzyloksikarbonyl)-dicyklopropylamino]-2-oksobutyrat og 0,15 g natriumcyanoborhydrid ble fremstilt som i eksempel 4 utgående fra 0,6 g.

Etter rensning ved kromatografering ble det erholdt 1 g (67%) av det ønskede produkt.

	Analyse C ₃₃ H ₄₇ N ₃ O ₇		
	C%	H%	N%
Beregnet	66,31	7,93	7,03
Funnet	66,11	7,83	7,22

Mellomproduktet etyl 4-[N-(benzyloksykarbonyl)-dicyklopropylamino]-2-oksobutyrat ble fremstilt i 6 trinn på følgende måte:

Trinn 1: kondensering av bromoacetaldehyd dietylacetal med etyl 2-ditianylkarboksylat i henhold til E.D. ELIEL, J. Org. Chem. (1972) vol. 37 2 s. 505-506.
Utbytte: 57% kp._{0,07} = 130-135°C.

Trinn 2: det erholdte 2-(2,2-dietoksy-1-etyl)-2-etoksykarbonyl-1,3-ditian ble omdannet til et semikarbazon av 2-(2-okso-1-etyl)-2-etoksykarbonyl-1,3-ditian ved omrøring med en oppløsning av semikarbazidhydroklorid i vann ved romtemperatur i 24 h. Semikarbazonet ble erholdt med et utbytte på 88 % og hadde et smeltepunkt (Kofler) på 183°C.

Trinn 3: det ovenfor erholdte semikarbazon ble omdannet til et tilsvarende aldehyd ved omrøring med acetomaørsyre i en vandig eddiksyreoppløsning i henhold til R.E. BEYLER et al. (J. Ann. Chem. Soc. (1960) 82 s. 175). kp._{0,8} = 140 - 145°C.
Utbytte: 50%.

Trinn 4: det ovenfor erholdte aldehyd ble kondensert med dicyklopropylmetylamin og det erholdte imin underkastet reduksjon i henhold til fremgangsmåten beskrevet av J. W. LOWN og S. ITOH (Can. J. Chem. (1975) 53 s. 960), til å gi 2-[2-(dicyklopropylmetylmino)-etyl]-2-etoksykarbonyl-1,3-ditian i et utbytte på 65%. Dets hydroklorid smeltet ved 150°C (Kofler).

Trinn 5: derivatet erholdt i det foregående trinn ble behandlet med benzykloroformat i henhold til fremgangsmåten beskrevet i "Chemistry of the amino acids" vol. 2 s. 895 av GREENSTEIN og WINITZ (Wiley Editor). 2-{2-[N-(benzyloksykarbonyl)-dicyklopropylmetylmino]-1-etyl}-2-etoksykarbonyl-1,3-ditian ble erholdt i form av en viskøs olje med et utbytte på 93%.

Trinn 6: ved behandling med N-bromoravsyreimid i vandig acetonoppløsning ble derivatet erholdt i det foregående trinn omdannet til etyl 4-[N-(benzyloksykarbonyl)-dicyklopropylamino]-2-

160780

14

oksobutytrat ved fremgangsmåten i henhold til E.J. COREY
(J. Org. Chem. (1971) 36, 3553-60) med et utbytte på 70%.

- 5 Forbindelsene fremstilt i de foregående eksempler, samt andre forbindelser med formel (I) fremstilt på tilsvarende måte er vist i den etterfølgende tabell.

- 10 Tabellen gir også karakteristiske egenskaper for forbindelsene med hensyn til (IR) spektra og kjernemagnetisk resonans (NMR):
s for singlet,
d for doublet,
q for kvadroplet,
m for multiplet.

15






20

25



30

35

TABELL

Forbindelse Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	FORM (salt)
1 (eks. 1)	CH ₃	H	CH ₃	ammoniumsalt
2	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH(- ) ₂	—
3	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH(- ) ₂	syrenaleat
4	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	syrenaleat
5	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH(- ) ₂	natriumsalt
6 (eks. 4)	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -N-CH(- ) ₂ COOCH ₂ C ₆ H ₅	—
7 (eks. 2)	CH ₃	C ₂ H ₅	(PS) -CH ₂ -S-CH(-COOC ₂ H ₅) ₂ CH ₃	natriumsalt
8	CH ₃	C ₂ H ₅	(S) -CH ₂ -S-CH(-COOC ₂ H ₅) ₂ CH ₃	syrenaleat
9	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	natriumsalt
10	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -NH-CH(- ) ₂	acetat

TABELL (forts. 1)

Forbindelse Nr.	P ₁	P ₂	R ₃	FORM (salt)
11 (eks. 5)	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	—
12	CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -NH-CH( ₂)	natriumsalt, CH ₃ COONa
13	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	natriumsalt
14	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	—
15	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	natriumsalt
16	CH ₃	C ₂ H ₅	1-C ₃ H ₇	natriumsalt
17	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	natriumsalt
18	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -N-CH-CH ₃ COOC ₂ H ₅ (S) COCH ₃	natriumsalt
19	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₅ H ₁₁	natriumsalt
20	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₆ H ₁₃	natriumsalt
21	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₈ H ₁₇	trifluoracetat

TABELL (fort. 2)

Forb.	I.R. (ν_s in cm^{-1})	NMR	CDCl_3 : kjemiske forskyvninger	(ppm)/TMS
1	$\text{NH} : 3500-2500$ $\text{C=O} : 1600$	m.	$3\text{H}(4,8-4)$ Kraftig : $18\text{H}(2,5-1,3)$	
2		Topper	$6\text{H}(4,6-3,7)$ $2\text{H}(2,5-3)$ $19\text{H}(2,5-1)$	s. : $5\text{H}(7,3)$ $2\text{H}(6,35)$
3		Topper	$17\text{H}(1,6-0,8)$ $6\text{H}(4,5-3,5)$ $2\text{H}(5,7-5,2)$ $10\text{H}(0,7-0,1)$ $3\text{H}(3,2-1,9)$	
4		Topper	$21\text{H}(2,7-1)$ $6\text{H}(4,6-3,7)$ $11\text{H}(0,8-0,1)$ $4\text{H}(11,2)$	s. : $2\text{H}(6,4)$
5		Topper	$20\text{H}(2,7-1,1)$ $4\text{H}(10,3)$ $6\text{H}(4,7-3,9)$	s. : $2\text{H}(6,4)$
6	$\text{NH} 3700-3200$ CO ester 1730 CO amid $1650-1600$	Topper	$8\text{H}(4,7-3,2)$ d. : $2\text{H}(2,9)$ $39\text{H}(2,5-1)$	
7	$\text{NH} 3500-2300$ CO ester $1730-1690$ COamid $1650-1600$	Topper	$39\text{H}(4,6-0,15)$ s. : $2\text{H}(5,1)$ $5\text{H}(7,3)$	
8	$\text{NH} 3300$ CO ester 1725 CO amid 1620	Topper	$11\text{H}(4,5-2,6)$ s. : $2\text{H}(6,5)$ 4H byttbar $23\text{H}(2,5-1)$	$(11,1)$
9		Topper	$9\text{H}(4,7-3,2)$ $25\text{H}(2,5-1)$	
10	$\text{NH} 3600-2300$ CO ester 1725 COamid 1630	Topper	$6\text{H}(3-4,5)$ d. : $6\text{H}(1)$ $20\text{H}(1,2-2,5)$	
11	NH_2^+ $3600-2300$ CO ester 1730 COamid $1650-1550$	Topper	$6\text{H}(4,5-3,3)$ q. : 2H 4H byttbar $35\text{H}(0,3-2,5)$	$(8,7-7,7)$

Forb.	I.R. (ν_s in cm^{-1})	R.M.N. δ CDCl_3 : Kjemiske forskyvninger	(ppm)/TMS
12	NH 3700-2500 C=O ester 1720 C=O amid 1625	Topper : 18H(2-1) 2H(2,5-2) q. : 4H(4,25) s. : 2H(3,4) 4H(4,5-3,2) d. : 2H(3) 2H byttbar	
13	NH 3500-3000 C=O 1680-1550	Topper : 19H(2,5-0,9) 7H(4,5-2,5) s. : 3H(1,9) 8H(0,9-0,1) NMR in D_2O	
14	NH 3600-3100 C=O ester 1725 C=O amid 1620	Topper : 6H(3-4,5) 27H(0,1 -2,5)	
15	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amid 1620	Topper : 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	Topper : 25H(2,5-0) 6H(4,5-3)	
17	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amid	Topper : 5H(4,5-3) 25H(0,7-2,5) 1H(2,9)	
18	NH 3600-2500 C=O ester 1730 C=O amid 1610	Topper : 6H(3-4,6) 23H(0,6-2,5)	
19	NH 3300 C=O ester 1735 C=O amid 1650-1600	Topper : 11H(4,6-2,9) s. : 3H(2,1) 26H(2,4-1)	
20	NH 3300 C=O ester 1725 C=O amid 1610	Topper : 7H(3-5) 28H(0,5-2,6)	
21	NH_2^+ 3600-2400 C=O ester 1730 C=O amid 1650-1550	Topper : 6H(3-4,7) 2H byttbar (5,9) 30H(0,8-2,6)	
22	NH 3700 C=O ester 1730 C=O amid 1600	Topper : 32H(2,6-0) 10H(5-2,8)	
23	NH_2^+ 3500-2300 C=O ester 1740 C=O amid 1650	Topper : 6H(3,5-4,6) 3H (8-9) 34H(0,6-2,7)	

Farmakologiske undersøkelser av de fremstilte forbindelser.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen ble undersøkt ved i.v. eller p.o. administrasjon til besvisstløse hunder.

Hundenes blodtrykk ble målt ved hjelp av en trykkføler ("Statham P 23 Db") etter innføring av et kateter i aorta via den femorale arterie. Målingene ble nedtegnet ved hjelp av et skriveapparat ("Brush 400").

Angiotensin I og angiotensin II ble injisert intravenøst i doser på 0,3 μ /kg. Deretter ble forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen administrert oralt eller intravenøst i doser på 1-5 mg/kg.

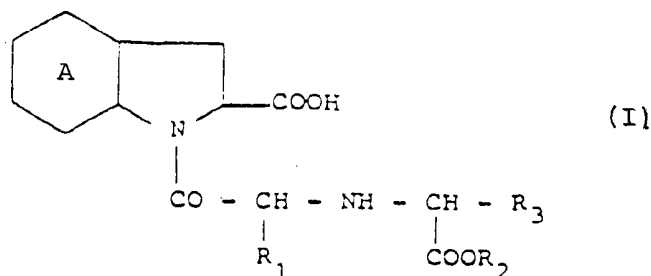
Det ble observert en inhibering av den hypertensive effekt for angiotensin I av størrelsesorden 50-100% hvilket skjedde 30-90 min. etter administrasjon og som forble ved 40-80% mere enn 6 timer etter administrasjon. Visse forbindelser forble aktive etter 24 h hvilket ikke er tilfelle for noen tidligere kjent forbindelse (spesielt "captopril" som er den eneste kommersielt tilgjengelige forbindelse). Ytterligere synes ikke forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen å ha noen toksisk effekt ($LD_0 > 500$ mg/kg i.p. i mus).

P a t e n t k r a v

5

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med den generelle formel:

10



15

hvor

ringen A er mettet,

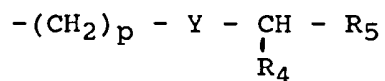
R_1 betyr en lavere alkylgruppe med 1-4 karbonatomer,

20

R_2 betyr hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer,

R_3 betyr en rett eller forgrenet alkylgruppe, en mono- eller dicykloalkylalkylgruppe med ikke mere enn i alt 9 karbonatomer, eller en substituert alkylgruppe med formelen:

25



hvor $R_4 = H$, en lavere C_{1-4} alkylgruppe eller en C_{3-6} cykloalkylgruppe,

30

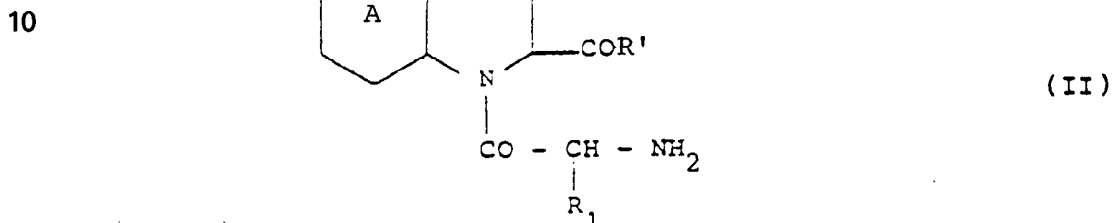
$R_5 =$ en C_{3-6} cykloalkylgruppe eller en alkoksykarbonylgruppe,

$Y = S$ eller $\text{>N} - Q$, hvor $Q = H$ eller en acetyl eller benzyloksykarbonylgruppe,

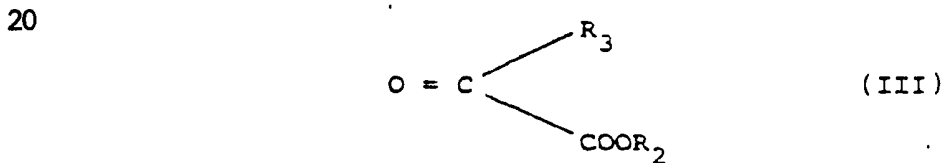
$p = 1$ eller 2 ,

35

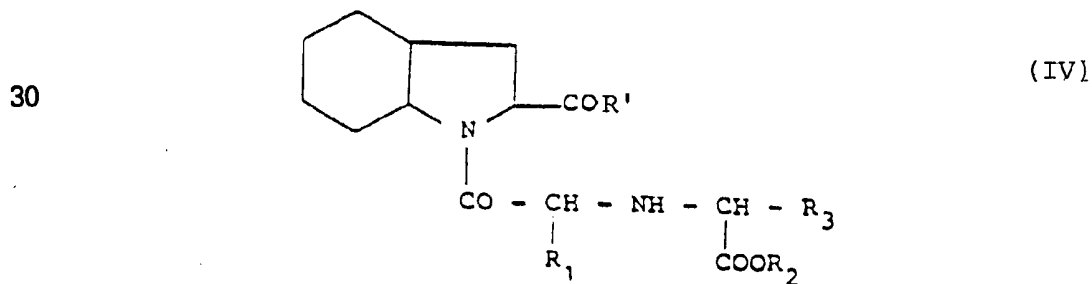
i rasemisk form eller som optiske isomerer, samt salter derav
 erholdt ved terapeutiske forenlige uorganiske eller organiske
 baser, eller syreaddisjonssalter erholdt med farmasøytisk ak-
 5 septable uorganiske og organiske syrer,
 k a r a k t e r i s e r t v e d å underkaste en alkylester
 av en azabicykloalkandikarboksylysyre med den generelle formel II



15 hvori A og R_1 har de ovenfor angitte betydninger, og
 R' betyr en lavere alkoksy- eller hydroksygruppe,
 en reduktiv alkyleringsreaksjon med en forbindelse med den gene-
 relle formel III:



25 hvori R_2 og R_3 har de tidligere angitte betydninger, til å gi
 et amin med den generelle formel IV:



35

160780

22

hvor R_1 , R_2 , R_3 og A har de ovenfor givte betydninger og om nødvendig underkaste forbindelsen med formel IV en avbeskyttelsesbehandling, såsom eksempelvis total eller delvis forsåpning og/eller hydrogenolyse til å gi en forbindelse med formel (I).