



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 77230
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C Patenti- och registerstyrelsen
 (45) Patentbalkdelat 10.03.1989

(51) Kv.Ik.4/Int.Cl.4 C 07 D 209/42

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	813034
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	30.09.81
(23) Alkuperäpäivä - Giltighetsdag	30.09.81
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	03.04.82
(44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm - Ansökan utlagd och uti skriften publicerad	31.10.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	02.10.80
07.04.81 Ranska-Frankrike(FR) 8021095, 8106916	
Toteennäytetty-Styrkt	

(71) ADIR, 22 Rue Garnier, Neuville S/Seine, Ranska-Frankrike(FR)

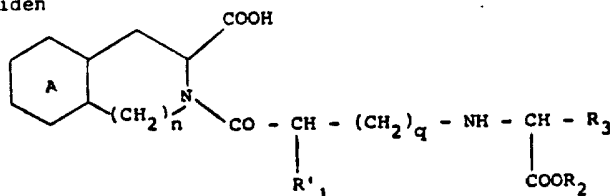
(72) Michel Vincent, Bagneux, Georges Remond, Versailles, Michel Laubie, Vaucresson, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Menetelmä antihypertensiivisen aktiivisuuden omaavien substituotujen perhydroindoli-iminodihappojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av substituerade perhydroindoliminodisyror med antihypertensiv aktivitet

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee seuraavan yleisen kaavan mukaisten uusien yhdisteiden



jossa A on tyydyttynyt rengas ja n on 0 tai 1 tai A on bentseenirengas ja n on 1, R₁ on alempi alkyyli-ryhmä, jossa voi olla aminoryhmä, R₂ on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä, R₃ on suora- tai haaraketjuinen alkyyli-ryhmä, mono- tai disykloalkyyli-alkyyli-ryhmä tai fenyyli-alkyyli-ryhmä, joissa on korkeintaan 9 hiiliatomi, tai substituoitu alkyyli-ryhmä, sekä näiden yhdisteiden suolojen valmistusta.

Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia lääkeaineina.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser framställning av nya föreningar med den allmänna formeln

där A är en mättad ring och n är 0 eller 1 eller A är bensenring och n är 1, R₁ är en lägre alkylgrupp, som kan innehålla en aminogrupp, R₂ är väte eller en lägre alkylgrupp, R₃ är en rak eller grenad alkylgrupp, en mono- eller dicykloalkylalkylgrupp eller en fenylalkylgrupp, som innehåller högst 9 kolatomer, eller en substituerad alkylgrupp, och deras salter.

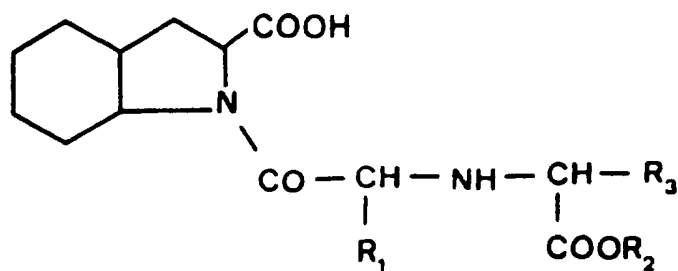
Dessa föreningar är användbara som läkemedel.

Menetelmä antihypertensiivisen aktiivisuuden omaavien substituotujen perhydroindoli-iminodihappojen valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av substituerade perhydroindol-
iminodisyror med antihypertensiv aktivitet

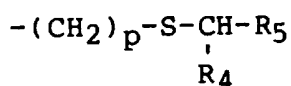
Tämä keksintö koskee uusien substituotujen perhydroindoli-iminodihappojen, ja tarkemmin sanottuna substituotujen atsabisykloalkaanidikarboksyylihappojen valmistusmenetelmää.

Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa n:o 0 012 401 kuvataan eräitä monosyklisiä iminodihappoja, joilla on antihypertensiivisiä ominaisuuksia. Mainitun hakemuksen edullisimmilla yhdisteillä on sivuketjussa aryylialkyyliiryhmä. Tämän keksinnön kohteena ovat uudet imino-bisykliset dihapot, joilla ei ole sivuketjussa aryylialkyyliiryhmää: näiden uusien yhdisteiden aktiivisuus on parempi ja aktiivisuuden kesto pitempi kuin EP-patenttihakemuksen 0 012 401 mukaisilla yhdisteillä.

Tämän keksinnön kohteena on erityisesti menetelmä yleisen kaavan I mukaisten antihypertensiivisen aktiivisuuden omaavien substituotujen perhydroindoli-iminodihappojen valmistamiseksi



jossa kaavassa R_1 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alempialkyyliiryhmä, jossa voi olla aminoryhmä, R_2 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliiryhmä, R_3 on suora- tai haaraketjuinen alkyyliiryhmä tai mono- tai disykloalkyylialkyyliiryhmä, jossa on kaikkiaan korkeintaan 9 hiiliatomia, tai seuraavan kaavan mukainen substituoitu alkyyliiryhmä



jossa R_4 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alempialkyyli-ryhmä, R_5 on 3-6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli- tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyli-ryhmä tai R_4 ja R_5 tarkoittavat molemmat 3-6 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyli-ryhmää ja $p = 1$ tai 2 .

Keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät vähintään yhden karboksiryhmän tai kaksi, kun R_2 on NH_2 -alkyyli. Niinpä keksintö koskee myös yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja, jotka on muodostettu farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa.

Lisäksi keksintö koskee kaavan I mukaisten yhdisteiden additiosuoloja, jotka on muodostettu farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät vähintään 3 asymmetristä hiiliatomia. Substituenttien asemista riippuen asymmetriakeskuksia on 3-6 kappaletta. Raseemiset yhdisteet voidaan erottaa diastereoisomeerisiksi tai epimeerisiksi seoksiksi tai enantiomeereiksi tunnetulla tavalla. Eri isomeerit ja raseemiset yhdisteet muodostavat osan tätä keksintöä.

Lisäksi ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet edullisia, joissa R_3 on suora- tai haaraketjuinen 3-8 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 4-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli-alkyyli-ryhmä tai substituoitu alkyyliryhmä $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CHR}_4\text{R}_5$, jossa R_4 on vety tai alkyyliryhmä ja R_5 on alkoksikarbonyyli-ryhmä ja alkyyliryhmissä ja alkoksiryhmissä on 1-4 hiiliatomia.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia. Erityisesti ne inhiboivat eräitä entsyymejä, kuten karboksipolypeptidaaseja, enkefalinaaseja tai kininaasi II:ta. Muuntavaan entsyymiin vaikuttamalla ne inhiboivat varsinkin angiotensiini I:n, joka on dekaeptidi, muuttumista angiotensiini II:ksi,

joka on oktapeptidi, ja joka on syyllinen tiettyihin liian korkeisiin valtimoverenpainearvoihin.

Näiden yhdisteiden avulla voidaan terapeuttisessa tarkoituksessa vähentää tai jopa eliminoida näiden korkeata verenpainetta tai sydänlihaksen vajaatoimintaa aiheuttavien entsyymien aktiivisuus. Kininaasi II:een kohdistuva vaikutus johtaa kiertävän bradykiniinin lisääntymiseen ja näin ollen valtimoverenpaineen alenemiseen.

Keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä voidaan muodostaa farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät vaikuttavana aineena vähintään yhtä yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai suolaa, joka on muodostunut epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen tai hapon kanssa, sekä inerttiä, myrkyttöntä, farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

Hoitotarkoituksessa käytettäviksi muodostetaan yleisen kaavan I mukaisista yhdisteistä tai niiden suoloista farmaseuttisia valmisteita, jotka voidaan antaa laskimonsisäisesti tai suun kautta. Vaikuttavan aineen lisäksi sisältävät keksinnön mukaiset farmaseuttiset seokset yhtä tai useampaa inerttiä, myrkyvaikutuksetonta, farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta ja/tai sideainetta, aromiainetta, hajotusainetta, makeutusainetta, liukuainetta tai nestemäistä laimennusainetta laskimonsisäisesti tapahtuvaa antoa varten.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset seokset voivat sisältää lisäksi jotakin toista vaikuttavaa ainetta, jolla on synergistinen tai täydentävä vaikutus.

Viimeksimainittujen vaikuttavien aineiden joukosta voidaan mainita diureetit ja varsinkin saliureetit, kuten tiatsidit, dihydrotiatsidit, kloorisulfamidit, dihydrobentsofuraani-2-karboksyylihapot ja fenoksietikkahappojohdannaiset. Tällaisia yhdisteitä ovat esim. N-(3'-kloori-4'-sulfamoyyli-bentsamido)-2-metyyli-indoli, etakryynihappo ja furosemidi.

On myös mahdollista lisätä α -adrenolyyttisiä aineita, kuten pratsosiinia tai muita liian korkeata verenpainetta alentavia aineita.

Vaikuttavan aineen annostus voi vaihdella suuresti riippuen potilaan iästä ja painosta, oireiden vakavuudesta ja antotavasta. Edullisinta on käyttää suun kautta annettavia annosmuotoja, mutta laskimonsisäinen antotapa sopii myös erittäin hyvin liian korkeata verenpainetta hoidettaessa. Yleisesti ottaen ovat alueella 5-100 mg olevat yksikköannokset edullisia.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologinen testaus

Keksinnön mukaisia yhdisteitä testattiin antamalla niitä valvetilassa olevilla koirille i.v. tai p.o..

Koirien verenpaine mitattiin painemittarilla (Statham P 23 Db) asettamalla katetri aorttaan reisivaltimon kautta. Tulokset taltioitiin rekisteröintilaitella (Brush 400).

Angiotensiini I:ta ja angiotensiini II:ta annettiin eläimille laskimonsisäisesti 0,3 γ /kg. Sen jälkeen annettiin keksinnön mukaista yhdistettä suun kautta tai laskimonsisäisesti 1-5 mg/kg.

Havaittiin, että esiintyi 50-100-prosenttinen angiotensiini I:n verenpainetta kohottavan vaikutuksen inhiboituminen, joka esiintyi 30-90 minuuttia annostamisen jälkeen ja joka pysyi arvossa 40-80 % yli 6 tuntia yhdisteiden antamisen jälkeen. Eräät yhdisteet säilyttivät aktiivisuutensa 24 tuntia, mikä ei ole ominaista millekään tähän mennessä tunnetulle yhdisteelle (eikä varsinkaan kaptopriilille, joka on ainoa kaupallisesti saatavissa oleva yhdiste). Keksinnön mukaisilla yhdisteillä ei myöskään näytä olevan myrkyvaikutusta ($LD_{50} > 500$ mg/kg i.p. hiirillä).

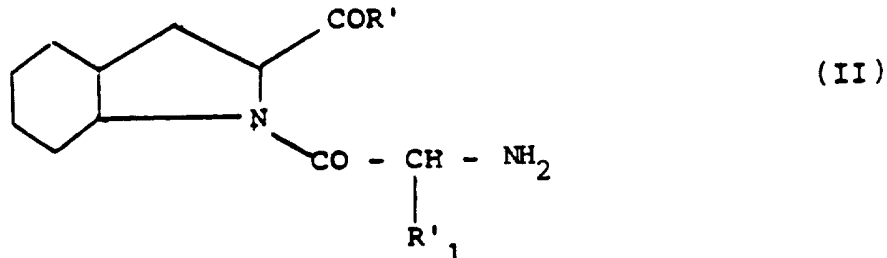
Tulokset on esitetty taulukossa I, tekniikan tason mukaisena yhdisteenä kaptopriili.

Taulukko I:

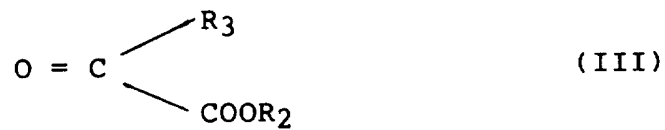
Keksinnön mukaisten yhdisteiden angiotensiiniä muuttavaa entsyymiä inhiboiva vaikutus.

Yhdisteen n:o	annos mg/kg	antotapa	inhibitio % 1 h kuluttua	inhibitio % 6 h kuluttua
kaptopriili	5	i.v.	76	30
kaptopriili	5	p.o.	87	30
2	5	i.v.	73	38
3	5	i.v.	65	35
5	5	i.v.	77	47
6 (esim. 2)	5	i.v.	83	62
7	2	i.v.	100	48
	1	p.o.	52	48
8	5	i.v.	92	67
	5	p.o.	71	56
9 (esim. 3)	5	i.v.	65	40
10	5	i.v.	100	83
	1	i.v.	94	53
11	5	i.v.	100	68
	1	p.o.	91	72
12	1	i.v.	84	46
15	1	i.v.	79	41
	1	i.v.	90	38
16	1	i.v.	84	52
18	1	p.o.	90	65

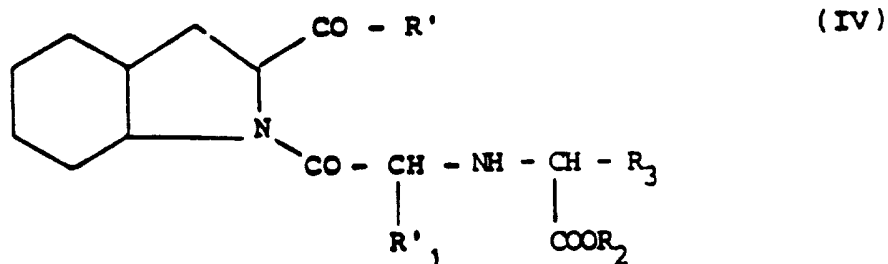
Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että yleisen kaavan II mukainen atsabisykloalkaanidikarboksylihapon alkyyliesteri



jossa kaavassa R'_1 on alempialkyyli-ryhmä tai aminoalkyyli-ryhmä, jonka aminofunktio on suojattu bentsyylioksidikarbonyyli-ryhmällä tai tert.-butoksidikarbonyyli-ryhmällä, ja R' on alempialkoksiryhmä tai hydroksiryhmä, alkyloidaan pelkistävästi yleisen kaavan III mukaisella yhdisteellä



jossa R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin saadaan yleisen kaavan IV mukainen amiini



jossa R' ja R'_1 tarkoittavat samaa kuin kaavan II yhteydessä ja R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja saadusta vä-

lituotteesta poistetaan tarvittaessa suojaryhmät kokonaan tai osittain, täydellisellä saippuoinnilla, osittaisella saippuoinnilla tai hydraamalla, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste.

Yleisen kaavan II mukaisia yhdisteitä ja niiden valmistusmenetelmiä on kuvattu eurooppalaisessa patenttihakemuksessa, joka on julkaistu numerolla 0031741. Edellä mainituksa pelkistävässä alkyloinnissa käytetään menetelmää, joka on esitetty julkaisussa R.F.Borch, M.D.Bernstein ja H.Dupont Durst, JACS 93, 2897 (1971). Menetelmä on edullista suorittaa alkoholiliuoksessa neutraalin vedenpoistoaineen ja orgaanisen tai epäorgaanisen syanoboorihydridin läsnäollessa. Keksintöä valaistaan seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki: Kuvaa ainoastaan keksinnön mukaista menetelmää, siinä ei kuitenkaan saada keksinnön mukaista yhdistettä.

(3S)-2-[N-(1-karboksietyyli)-(S)-alanyyli]-3-karboksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini

Vaihe A

Vasemmalle kiertävä tetrahydroisokinoliini-3-karboksyylihappo.

Jäähdyttimellä varustettuun kolmikaulakolviin laitetaan ensin 15 g (S)- β -fenyylialaniinia ja sitten 34 ml 40 %:ista formaldehydiliuosta ja 105 ml väkevää suolahappoa.

Astiaa kuumennetaan 30 minuuttia kiehuvalle vesihautteella. Näin saadaan kirkas reaktioliuos, jonka annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan ja sen jälkeen lisätään 15 ml formaldehydiä ja 30 ml väkevää suolahappoa. Seuraavaksi seosta palautusjäähdytetään 3 tuntia ja sitten sen annetaan

jäähtyä. Sakka suodatetaan talteen, kuivataan ilman kuumennusta ja liuotetaan 200 ml:aan kiehuvaa vettä ja 400 ml:aan kuumaa etanolia. Liuokset yhdistetään ja neutraloidaan lisäämällä 10 %:ista ammoniakkiliuosta.

- 5 Tetrahydroisokinoliini-3-karboksylihappo kiteytyy. Kiteinen seos jätetään yön ajaksi jääkaappiin seisomaan ja sen jälkeen sakka suodatetaan talteen ja pestään etanolilla. Näin saadaan 17,3 g epäpuhdasta tuotetta. Tuote kuivataan tyhjässä fosforihapon päällä.

- 10 Analyysi $C_{10}H_{11}NO_2 = 177$
 Laskettu C % 67,78 H % 6,26 N % 7,90
 Saatu 66,87 6,20 7,96

Infrapunaspekti

- 15 NH_2^+ kaista alueella $2800-2400\text{ cm}^{-1}$
 COO^- karbonylikaista 1630 cm^{-1}

Kiertokyky

$$\alpha_D = -108^\circ \quad (c = 2,2\text{ N NaOH})$$

Vaihe B

- 20 (3S)-metyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-3-karboksylaatti-hydrokloridi

- Kolmikaulakolviin lisätään perättäisesti 5 g tetrahydroisokinoliini-3-karboksylihappoa ja 30 ml metanolia. Näin saatuun suspensioon kaadetaan varovaisesti 6 g tionyylikloridia niin, että lämpötila ei nouse $0 - +5^\circ\text{C}$:n yläpuolelle. Lisäys kestää noin 10 minuuttia. Lisäyksen jälkeen sekousta jatketaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen palautusjäähdytetään 1,5 tuntia. Kun seos on liuennut kokonaan, kuumennus lopetetaan ja liuos haihdutetaan kuiviin. Jäännös uutetaan kolmeen kertaan metanolilla ja haihdutetaan kuiviin. Näin saadaan 8 g värittömiä kiteitä, jotka puhdistetaan hiertämällä eetteriin. Kiteet suodatetaan talteen, pestään eetterillä ja kuivataan. Näin saadaan 6,4 g metyyli-tetrahydroisokinoliini-3-karboksylaatti-hydrokloridia.

- 35 Analyysi $C_{10}H_{13}NO_2ClH = 227,69$
 Laskettu C % 58,03 H % 6,20 N % 6,15 Cl % 15,57
 Saatu 57,79 6,46 6,38 15,67

Infrapunasppektri

Karboonylikaista 1735 cm^{-1}
 NH_2^+ kaista $2800\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$

Vaihe C

5 (3S)-2-((S)-tert.butoksikarboonyylialanyyli)-3-metokskarbo-
nyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini

6,01 g (0,0264 moolia) edellisessä vaiheessa valmis-
tettua hydrokloridia liuotetaan 50 ml:aan vettä, saatu liuos
tehdään emäksiseksi (pH 11) ammoniumhydroksidilla ja sen
10 jälkeen uutetaan rikkihappopitoisella eetterillä (2 x 50 ml).
Yhdistetyt eetteriliuokset kuivataan kalsiumsulfaatilla,
suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännökseksi saatu
aminoesteri (5,04 g) liuotetaan 30 ml:aan dimetyyliformami-
dia ja näin saatu liuos sekoitetaan välille $0 - +5^\circ\text{C}$ jääh-
15 dytettyyn liuokseen, jossa on 5 g (S)-tert.-butoksikarbo-
nyylialaniinia 30 ml:ssa dimetyyliformamidia. 30 ml:aan
kloroformia liuotetaan perättäisesti liuos, jossa on 3,6 g
(0,0264 moolia) 1-hydroksibentsotriatsolia 40 ml:ssa dime-
tyyliformamidia, ja sen jälkeen 5,45 g (0,0264 moolia) di-
20 sykloheksyylikarbodi-imidiä ja näin saatu liuos lisätään
edellä saatuun liuokseen.

Saatu reaktioseosta sekoitetaan 18 tuntia ja samalla
sen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan. Kun muodostunut
disykloheksyyliurea suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan
25 kuiviin 0,1 mm Hg paineessa, saadaan jäännös, joka liuote-
taan 50 ml:aan etyyliasetaattia ja siitä suodatetaan pois
toinen erä disykloheksyyliureaa. Suodos pestään perättäi-
sesti 80 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, 2
kertaa 40 ml:lla sitruunahapon 10 %:ista vesiliuosta, 80 ml:
30 lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, 2 kertaa 40
ml:lla natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja lo-
puksi neutraaliksi natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuok-
sella.

35 Orgaaninen faasi kuivataan kalsiumsulfaatilla, suoda-
tetaan ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Haihdutusjäännös
on haluttu tuote.

77230

Paino: 9,1 g (95 %)

Sulamispiste: 98-100°C (Kofler)

Analyysi $C_{19}H_{26}N_2O_5$

Laskettu C % 62,97 H % 7,23 N % 7,73

5 Saatu 63,15 7,05 7,97

Vaihe D

(3S)-2-((S)-tert.butoksykarbonyylialanyyli)-3-karboksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini

10 1,45 g (0,004 moolia) edellisessä vaiheessa valmistettua yhdistettä liuotetaan 20 ml:aan metanolia ja näin saatuun liuokseen lisätään 4,4 ml (0,004 moolia) natriumhydroksidin 1N vesiliuosta.

15 Liuos jätetään huoneen lämpötilaan 20 tunniksi. Metanoli haihdutetaan vesisuihkupumpulla saadulla tyhjöllä ja jäännös sekoitetaan 20 ml:aan vettä. Saippuoitumaton aine uutetaan etyyliasetaatilla ja vesifaasi tehdään happameksi 4,4 ml:lla 1N suolahappoa. Muodostunut sakka uutetaan 2 kertaa 20 ml:lla etyyliasetaattia, kuivataan kalsiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös on haluttu

20 tuote.

Paino: 1,3 g (93 %)

Analyysi $C_{18}H_{24}N_2O_5$

Laskettu C % 62,05 H % 6,94 N % 8,04

25 Saatu 61,54 6,93 7,78

Vaihe E

(3S)-2-((S)-alanyyli)-3-karboksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini

30 1,1 g (0,00316 moolia) edellisessä vaiheessa saatua johdannaista sekoitetaan kosteudelta suojattuna +5°C:ssa 4,5 ml:ssa trifluorietikkahappoa.

Saatu liuos haihdutetaan kuiviin 0,1 mm Hg paineessa. Kiteinen hygroskooppinen haihdutusjäännös on haluttu tuote, joka on trifluoriasetaattisolvaatin muodossa sisältäen 0,5 moolia trifluorietikkahappoa.

35 Paino: 1,3 g (98 %)

Analyysi $C_{32}H_{35}F_9N_4O_{12}$

Laskettu C % 45,83 H % 4,21 N % 6,68

Saatu 45,99 4,62 6,55

0,7 g (0,0019 moolia) edellä saatua trifluoriasetaattia muunnetaan 0,45 g:ksi (94 %) vastaavaa aminohappoa laskemalla sulfonoidun hartsin (50 g, Dowex 50W x 8 H⁺) ja pesemällä sen jälkeen 500 ml:lla 1N ammoniakkiliuosta.

5 Sulamispiste: 170°C (hajoaa).

Vaihe F

(3S)-2-((S)-N-(1-karboksietyyli)-alanyyli)-3-karboksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini

0,849 g (0,0034 moolia) 2-((S)-alanyyli)-3-karboksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia liuotetaan 25°C:ssa palorypälehapon (1,9 g, 0,0216 moolia) läsnäollessa seokseen, jossa on 22 ml 1N natriumhydroksidiliuosta ja 50 ml pH 7-puskuria, joka on valmistettu sekoittamalla keskenään 50 ml 0,1 M mononatriumfosfaattiliuosta ja 29,1 ml 0,1 N natriumhydroksidiliuosta. Sitten lisätään yhdellä kertaa 0,45 g (0,0072 moolia) natriumsyanoboorihydridiä. Reaktioseos jätetään 22 tunniksi huoneen lämpötilaan.

Ylimääräinen syanoboorihydridi hajotetaan lisäämällä 6 ml väkevää suolahappoa. Saatua liuos lasketaan ioninvaihtohartsin (Dowex 50 H⁺) läpi. Hartsia pestään tislattulla vedellä kunnes kloridi-ioneja ei enää ole läsnä, ja sen jälkeen hartsiin kiinnittynyt tuote poistetaan pesemällä 1 litralla ammoniakin 1N vesiliuosta. Ammoniakkiliuos haihdutetaan kuiviin vesisuihkupumpulla aikaansaadulla tyhjöllä.

25 Haihdutusjäännös on halutun tuotteen monoammoniumsuola.

Paino: 0,8 g /69,7 %)

Analyysi C₁₆H₂₃N₃O₅

Laskettu	C %	56,96	H %	6,64	N %	12,95
Saatu		57,79		6,69		12,70

Esimerkki 1:

1-((S)-N-((1RS)-1-karboksietyyli)-alanyyli)-2-karboksiperhydroindoli

Vaihe A

5 (2RS)-2-karboksi-indoliini

31,5 g (86 %) (2RS)-2-karboksi-indoliinia saadaan saippuomalla 43 g (0,224 moolia) vastaavaa etyyliesteriä, joka on valmistettu menetelmällä E.J.Corey et al. (J.Amer.Chem. Soc. 1970, 92, s. 2476), 8 tuntia huoneen lämpötilassa liuok-
10 sessa, jossa on 250 ml 1N natriumhydroksidiliuosta ja 150 ml etanolia.

Vesipitoinen alkoholiliuos haihdutetaan puoleen tilavuuteen, neutraloidaan 25 ml:lla 10N suolahappoa ja muodostunut sakka suodatetaan talteen, pestään vedellä ja kuivataan.
15

Epäpuhdas happo puhdistetaan laskemalla ioninvaihtopylvään läpi (Dowex 50 W x 8H⁺) ja pesemällä ammoniakkin 2N vesiliuoksella. Saatu ammoniumsuola liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään vettä ja happo saostetaan teoreettisella määrällä suolahappoa. Sakka kuivataan, pestään vedellä ja kuivataan ilmassa.
20

Analyysi (ammoniumsuola) C₁₉H₁₂N₂O₂

Laskettu	C % 59,99	H % 6,71	N % 15,54
Saatu	60,22	6,71	15,06
25	59,93	6,71	15,29

Vaihe B

(2S)-2-karboksi-indoliini

60,5 g (0,37 moolia) vaiheessa A valmistettua (DL)-2-karboksi-indoliinia lisätään liuokseen, jossa on 44,9 g (0,37 moolia) (+)-α-metyyliβentsyyliamiinia 400 ml:ssa vedetöntä etanolia. Muodostunut sakka suodatetaan talteen ja sitä digeroidaan palautusjäähdyttämällä 350 ml:ssa vedetöntä isopropanolia. Suspensio jäähdytetään ja suodatetaan ja sakka pestään pienellä määrällä isopropanolia ja kuivataan.
30

(L)-2-karboksi-indoliinin (+)- α -metyyli-bentsyyli-
ariinisulolaa saadaan 29,8 g.

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

(2S)-2-karboksi-indoliini valmistetaan teoreettisella
5 saannolla liuottamalla 10 g edellä mainittua sulolaa (0,029
moolia) 50 ml:aan vettä ja tekemällä liuos happameksi li-
säämällä 29 ml 1N suolahappoa.

Sakka suodatetaan, pestään vedellä, tislataan ja kui-
vataan. Optinen puhtaus 96 % (kaasukromatograafinen ana-
10 lyysi (-)-kamfaanihappoamidiksi muuntamisen jälkeen).

(2S)-2-karboksi-indoliini saatiin samalla menetelmäl-
lä, kun lähdettiin (RS)-karboksi-indoliinista ja (-)- α -me-
tyyli-bentsyyliamiinista.

(S)- ja (R)-happojen absoluuttiset konfiguraatiot mää-
15 ritettiin seuraavasti:

Analyttiset määrät (noin 0,5 g) kumpaakin happoa
muunnettiin etyyliesteriksi käsittelemällä tionyyliklori-
dilla ja etanolilla vaiheessa C kuvatulla menetelmällä.

Esterit pelkistetään litiumalumiinihydridillä E.J.
20 Corey'n (kts. mainittua viitettä) menetelmän mukaisesti vas-
taaviksi primäärisiksi alkoholeiksi, jotka identifioidaan
kiertokykyä perusteella vertaamalla E.J.Corey'n julkai-
sussa mainittuihin alkoholeihin, joiden kiertokyky on tun-
nettu.

25 Vaihe C

(2S)-2-etoksikarbonyyliperhydroindoli

11 g (0,032 moolia) (L)-2-karboksi-indoliinin (+)- α -
metyyli-bentsyyliamiinisulolaa, joka on valmistettu vaiheen B
mukaisella menetelmällä, liuotetaan 100 ml:aan vettä ja
30 muunnetaan vastaavaksi hapoksi lisäämällä 32 ml 1N suola-
happoa. Happo kuivataan, pestään vedellä ja kuivataan ek-
sikkaattorissa fosforihappoanhydridillä ja sen jälkeen se
suspendoidaan 50 ml:aan vedetöntä etanolia. Suspensioon
lisätään 10 minuutin kuluessa 0 - +5°C välillä olevassa läm-
35 pötilassa 3,9 ml tionyylikloridia samalla sekoittaen, sekoi-
tusta jatketaan vielä 1 tunti 25°C:ssa ja sen jälkeen vielä
1 tunti 50°C:ssa.

Seos jätetään yön ajaksi seisomaan 25°C:een, sitten se haihdutetaan kuiviin vesisuihkupumpulla aikaansaadussa tyhjössä 40°C:ssa ja jäännös sekoitetaan 50 ml:aan vedetöntö bentseeniä ja suodatetaan.

5 (2S)-2-etoksikarbonyyli-indoliinihydrokloridi liuotetaan 150 ml:aan vettä ja hydrataan 8 tuntia 45°C:ssa 5000 kPa paineessa käyttämällä apuna 2 g Pd/C-katalyyttiä.

Seos jäädytetään, katalyytti suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös on haluttu tuote hydro-
10 kloridimuodossa.

Paino: 6,9 g (93 %)

Analyysi $C_{11}H_{20}ClNO_2$

Laskettu C % 56,52 H % 8,62 N % 5,99 Cl % 15,17

Saatu 55,52 8,53 5,96 15,16

15 Vaihe D

(2S)-N-((S)-tert.-butoksikarbonyyli-alanyyli)-2-etoksikarbonyyliperhydroindoli

Liuos, jossa on 3 g (0,0128 moolia) edellisessä vaiheessa C valmistettua (2S)-2-etoksikarbonyyliperhydroindoli-
20 li-hydrokloridia seoksessa, jossa on 15 ml kuivaa dimetyyli-formamidia (DMF) ja 1,8 ml trietyyliamiinia, lisätään +5°C:een jäädytettyyn ja sekoitettuun liuokseen, jossa on 2,42 g (0,0128 moolia) L-tert.-butoksikarbonyylialaniinia 15 ml:ssa dimetyyliformamidia. Saatuun seokseen lisätään perättäisesti liuos, jossa on 1,7 g (0,0128 moolia) N-hydroksi-
25 bentstriatsolia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia, ja liuos, jossa on 2,64 g (0,0128 moolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä 15 ml:ssa kuivaa kloroformia.

Seosta sekoitetaan 65 tuntia 25°C:ssa, muodostunut di-
30 sykloheksyyliurea suodatetaan ja pestään etyyliasetaatilla. Yhdistetyt suodokset pestään perättäisesti 80 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, 2 kertaa 40 ml:lla väkevää sitruunahappoliuosta, 2 kertaa 40 ml:lla natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja sen jälkeen 2 kertaa
35 40 ml:lla natriumkloridiliuosta.

Orgaaninen liuos kuivataan kalsiumsulfaatilla, suodatetaan, haihdutetaan kuiviin vesisuihkupumpulla aikaansaa-

dulla tyhjöllä ja jäännös sekoitetaan 100 ml:aan etyyliasettaattia. Kun disykloheksyyliureajäännökset vielä suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin, saadaan jäännökseksi haluttu tuote hyvin viskoosina öljynä.

5 Paino: 3,8 g (81 %).

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

Laskettu C % 61,93 H % 8,75 N % 7,60

Saatu 61,76 8,56 7,77

Vaihe E

10 (2S)-N-((S)-tert.-butoksikarbonyyli-alanyyli)-2-karboksiperhydroindoli

3,6 g (0,0098 moolia) vaiheessa D saatua esterä liuotetaan seokseen, jossa on 30 ml metanolia ja 11 ml natriumhydroksidin 1N vesiliuosta.

15 Seos pidetään 20 tuntia 25°C:ssa ja sen jälkeen metanoli haihdutetaan vesisuihkupumpulla aikaansaadussa tyhjössä ja lisätään 60 ml vettä. Saippuoitumattoman materiaalin eliminoimiseksi liuos pestään 2 kertaa 50 ml:lla etyyliasettaattia ja sen jälkeen se tehdään happamaksi lisäämällä 11 ml 1N suolahappoa. Muodostunut valkoinen sakka uutetaan 2 kertaa 50 ml:lla etyyliasettaattia, uutteen yhdistetään, pestään vedellä, kuivataan kalsiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös on haluttu tuote.

Paino 1,9 g (57 %).

25 Analyysi $C_{17}H_{28}N_2O_5$

Laskettu C % 59,98 H % 8,29 N % 8,23

Saatu 59,10 8,16 7,81

Vaihe F

(2S)-1-((S)-alanyyli)-2-karboksiperhydroindoli

30 1,6 g (0,0047 moolia) edellisessä vaiheessa E valmistettua happoa sekoitetaan välillä 0 - +5°C olevassa lämpötilassa 10 ml:ssa trifluorietikkahappoa 1 tunti ja sen jälkeen vielä 15 minuuttia huoneen lämpötilassa.

35 Liuos haihdutetaan kuiviin keskipakopumpulla aikaansaadussa tyhjössä, jäännös liuotetaan 15 ml:aan vettä ja lasketaan ioninvaihtopylvään läpi (Dowex W + 8H⁺). Pylväs pestään 1 litralla ammoniakin 2N vesiliuosta. Pesuliuokset

haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös on haluttu tuote.

Paino 0,90 g (95 %).

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

5	Laskettu	C %	59,98	H %	8,39	N %	11,10
	Saatu		58,53		8,24		11,43

Vaihe G

(2S)-1-[(S)-N-[(1RS)-1-karboksietyyli]-alanyyli]-2-karboksiperhydroindoli

- 10 0,7 g (0,00291 moolia) edellisessä vaiheessa F valmistettua (2S)-N-[(S)-alanyyli]-2-karboksiperhydroindolia ja 1,67 g (0,0183 moolia) palorypälehappoa liuotetaan seokseen, jossa on 18 ml natriumhydroksidin 1N vesiliuosta ja 40 ml pH 7 puskuria, ja saatu liuos pelkistetään lisäämällä 0,400
- 15 g (0,0064 moolia) natriumsyanoboorihydridiä esimerkin 1 vaiheessa F kuvatulla tavalla.

- Kun seos käsitellään väkevällä suolahapolla, laske-
- taan ioninvaihtohartsin läpi (Dowex 50 H^+) ja lopulliset ammoniakkipesuliuokset haihdutetaan kuiviin, saadaan 0,76 g
- 20 (79 %) jäännöstä, joka on haluttu tuote monoammoniumsuolan muodossa.

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

	Laskettu	C %	54,70	H %	8,26	N %	12,76
	Saatu		54,10		7,78		12,77

- 25 Esimerkki 2:

(2S)-1-[N-(2-[(1RS)-1-etoksikarbonyylietyylitio)-(1RS)-1-etoksikarbonyylietyyli)-(S)-alanyyli]-2-karboksiperhydroindoli

- 1 g (4,17 mmoolia) esimerkin 1 vaiheessa F valmistet-
- 30 tua (2S)-1-[(S)-alanyyli]-2-karboksiperhydroindolia ja 4,72 g (19 mmoolia) etyyli-[(1RS)-1-etoksikarbonyylietyylitio]-pyruvaattia liuotetaan 50 ml:aan vedetöntä etanolia molekyyliseulan (15 g, 0,4 nm) läsnäollessa. Seosta sekoitetaan 45 minuuttia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen siihen
- 35 lisätään 6 tunnin kuluessa liuos, jossa on 0,25 g natriumsyanoboorihydridiä 2,25 ml:ssa vedetöntä etanolia.

Molekyyliseula suodatetaan pois, suodos haihdutetaan

kuiviin alipaineessa ja jäännös liuotetaan 100 ml:aan rikkihappopitoista eetteriä. Liuos uutetaan 2 x 100 ml:lla tislattua vettä, kuivataan kalsiumsulfaatilla, suodatetaan ja kromatografoidaan 200 g:lla silikageeliä (Merck F 254) käyttämällä eluenttina metyleenikloridi-metanoliseosta (180/20).
 5 Haluttua tuotetta saadaan 0,5 g (25 %) natriumsuolana.

Analyysi $C_{22}H_{35}N_2NaO_7S$

Laskettu C % 53,43 H % 7,13 N % 5,66 S % 6,48

Saatu 53,28 7,09 5,19 5,92

10 Välituotteena käytetty etyyli-((1RS)-1-etoksikarbonyylietyylitio)-pyruvaatti valmistetaan kondensoimalla etyylibromipyruvaatti ja (RS)-etyylitiolaktaatti keskenään pyridiinin läsnäollessa vastaaville johdannaisille kuvatulla menetelmällä: J. of Heter.Chem. (1973) 10/4, s. 679-681.

15 k.p.₁₅ = 165-170°C, saanto 67 %.

Esimerkki 3:

(2S)-1-(N-(2-etoksikarbonyylimetyylitio-(1RS)-1-etoksikarbonyylietyyli)-(S)-alanyyli)-2-karboksiperhydroindoli

20 Yhdiste valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti käyttämällä lähtöaineina 1 g (4,17 mmoolia) (2S)-1-((S)-alanyyli)-2-karboksiperhydroindolia ja 4,45 g (1,9 moolia) etyylietoksikarbonyylimetyylitio-pyruvaattia ja 0,25 g natriumsyano- boorihydridiä.

25 Kromatografisen puhdistuksen jälkeen saadaan 0,26 g (14 %) haluttua tuotetta.

Analyysi $C_{21}H_{34}N_2O_7S$

Laskettu C % 55,00 H % 7,47 N % 6,11 S % 6,99

Saatu 54,71 7,32 5,94 7,01

30 Välituotteena käytetty etyylietoksikarbonyylimetyyli-tio-pyruvaatti valmistetaan kondensoimalla etyylibromipyruvaatti ja etyylietioglykolaatti esimerkissä 2 mainitun viitteen mukaisella menetelmällä.

k.p.₁₅ = 165-175°C, saanto 50 %.

Esimerkki 4:

35 (2S)-1-{N-(3-(N-bentsyylioksikarbonyyli-N-disyklopropyyli-metyyliamino)-1RS)-1-etoksikarbonylipropyli)-(S)-alanyyli}-2-karboksiperhydroindoli

Yhdiste valmistetaan esimerkin 2 mukaisella menetelmällä käyttämällä lähtöaineina 0,6 g (2S)-1-((S)-alanyyli)-2-karboksiperhydroindolia, 4,3 g etyyli-4-(N-(bentsyylioksikarbonyyli)-disyklopropyyliamino)-2-oksobutyraattia ja
 5 0,15 g natriumsyanoboorihydriä.

Kromatografisen puhdistuksen jälkeen saadaan 1 g (67 %) haluttua huotetta.

Analyysi $C_{33}H_{47}N_3O_7$

	Laskettu	C % 66,31	H % 7,93	N % 7,03
10	Saatu	66,11	7,83	7,22

Välituotteena käytetty etyyli-4-(N-(bentsyylioksikarbonyyli)-disyklopropyyliamino)-2-oksobutyraatti valmistetaan kuudessa vaiheessa seuraavasti:

Vaihe 1: Bromiasetaldehydidietyyliasetaaali ja etyyli-
 15 2-ditianyylikarboksylaatti kondensoidaan keskenään menetelmän E.D.Eliel, J.Org.Chem. (1972), vol 37, s. 505-506 mukaisesti. Saanto 57 %, k.p._{0,07} = 130-135°C.

Vaihe 2: Saatu 2-(2,2-dietoksi-1-etyyli)-2-etoksikarbonyyli-1,3-ditiaani muunnetaan 2-(2-okso-1-etyyli)-2-etoksikarbonyyli-1,3-ditiaanin semikarbatsoniksi sekoittamalla
 20 semikarbatssidihydrokloridin vesiliuoksessa huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Saadun semikarbatsonin saanto on 88 % ja sulamispiste (Kofler) on 183°C.

Vaihe 3: Edellä saatu semikarbatsoni muunnetaan vastaavaksi aldehydiksi sekoittamalla palorypälehapon kanssa etikkahapon vesiliuoksessa menetelmän R.E.Beyler et al. (J. Ann.Chem.Soc. (1060), 82, s. 175) mukaisesti. k.p._{0,8} = 140-145°C, saanto 50 %.

Vaihe 4: Edellä saatu aldehydi kondensoidaan disyklopropyyylimetyyliamiinin kanssa ja saatu imiini pelkistetään menetelmän J.W.Lown ja S.Itoh (Can.J.Chem. (1975), 53, s. 960) mukaan ja näin saadaan tuotteeksi 2-(2-(disyklopropyyylimetyyliamino)-etyyli)-2-etoksikarbonyyli-1,3-ditiaani 65 %
 30 saannolla. Sen hydrokloridin sulamispiste on 150°C (K).

Vaihe 5: Saatu johdannainen saatetaan reagoimaan bent-
 35 syyliklooriformiaatin kanssa menetelmän "Chemistry of the amino acids", vol. 2, s. 895, Greenstein and Winitz (Wiley



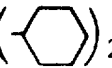

Editor) mukaan. Näin saadaan 2-{2-(N-(bentsyylioksikarbonyyli)-disyklopropyyliamino)-1-etyyli}-2-etoksikarbonyyli-1,3-ditiaania viskoosisena öljynä 93 % saannolla.

5 Vaihe 6: Kun edellisessä vaiheessa saatu johdannainen saatetaan reagoimaan N-bromisukkiini-imidin kanssa asetonin vesiliuoksessa, saadaan tuotteeksi 4-(N-(bentsyylioksikarbonyyli)-disyklopropyyliamino)-2-oksobutyraattia 70 % saannolla (menetelmä: E.J.Corey, J.Org.Chem. (1971), 36, 3553-60).

10 Edellä olevissa esimerkeissä valmistetut yhdisteet ja myös muita samoilla menetelmillä valmistettuja kaavan I mukaisia yhdisteitä on koottu seuraavaan taulukkoon.

15 Taulukossa on merkitty yhdisteille infrapunamäärityksessä (IR) ja ydinmagneettisessa resonanssimäärityksessä (NMR) saadut karakteristiset arvot: s on singletti, d on dupletti, q on kvadrupletti ja m on multipletti.

Taulukko

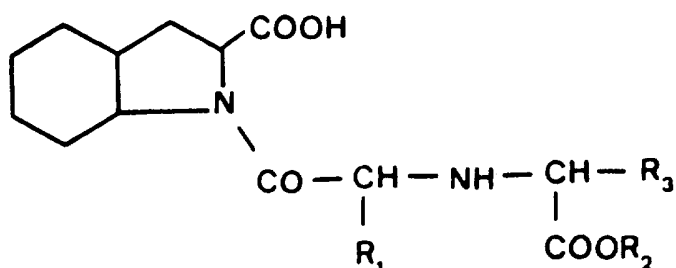
Yhdiste	R ₁	R ₂	R ₃	muoto (suola)
1 Esim. 1	CH ₃	H	CH ₃	ammoniumsuola
2	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH  ₂	
3	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH  ₂	happomaleaatti
4	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	happomaleaatti
5	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH  ₂	natriumsuola
6 Esim. 2	CH ₃	C ₂ H ₅	(RS) -CH ₂ -S-CH-COOC ₂ H ₅ CH ₃	natriumsuola
7	CH ₃	C ₂ H ₅	(S) -CH ₂ -S-CH-COOC ₂ H ₅ CH ₃	happomaleaatti
8	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	natriumsuola
9 Esim. 3	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -S-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	natriumsuola
10	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	CH ₃ COONa
11	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	
12	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ 	natriumsuola
13	CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	natriumsuola
14	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	natriumsuola
15	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₅ H ₁₁	natriumsuola
16	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₆ H ₁₃	
17	CH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₈ H ₁₇	trifluoriase- taatti
18	(CH ₂) ₄ -NH ₂	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	bis-trifluori- asettaatti

Yhdiste	I. R. (ν_s en cm^{-1})	R. M. N. CDCl_3 : kemialliset siirtymät (ppm) / TMS
1	NH : 3300-2500 C=O : 1800	m. : 3H(4,8-4) huipput : 18H(2,5-1,3) 2H(6,35)
2		Huipput : 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)
3		Huipput : 21H(2,7-1) 6H(4,6-3,7) s. : 2H(6,4) 11H(0,8-0,1) 4H(11,2)
4		Huipput : 20H(2,7-1,1) 4H(10,3) s. : 2H(6,4) 6H(4,7-3,9)
5	NH 3700-3200 CO esteri 1730 CO amidi 1650-1600 1690 CO amidi 1650-1600	Huipput : 8H(4,7-3,2) d. : 2H(2,9) 39H(2,5-1)
6	NH 3300 CO esteri 1725 CO amidi 1620	Huipput : 11H(4,5-2,6) s. : 2H(6,5) 4H vaihdettava (11,1) 23H(2,5-1)
7		Huipput : 9H(4,7-3,2) 25H(2,5-1)
8	NH 3600-2300 CO esteri 1725 CO amidi 1630	Huipput : 6H(3-4,5) d. : 6H(1) 20H(1,2-2,5)

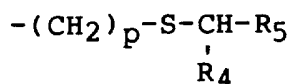
Yhdiste	I.R. ($\nu_{\text{gen}} \text{ cm}^{-1}$)	R.M.N. CDCl_3 : kemialliset siitymät (ppm)/TMS
9	NH 3700-2500 C=O esteri 1720 C=O amidi 1625	Huiput : 18H(2-1) 2H(2,5-2) g. : 4H(4,25) s. : 2H(3,4) 4H(4,5-3,2) d. : 2H(3) 2H vaihdettava
10	NH 3600-3100 C=O esteri 1725 C=O amidi 1620	Huiput : 6H(3-4,5) 27H(0,1 -2,5)
11	NH 3300 C=O esteri 1725 C=O amidi 1620	Huiput : 24H(2,4-0,7) s. 2H(6,8) 6H(4,6-3,4)
12	NH 3300 C=O esteri 1725 C=O amidi 1610	Huiput : 25H(2,5-0) 6H(4,5-3)
13	NH 3300 C=O esteri 1725 C=O amidi	Huiput : 5H(4,5-3) 25H(0,7-2,5) 1H(2,9)
14	NH 3600-2500 C=O esteri 1730 C=O amidi 1610	Huiput : 6H(3-4,6) 23H(0,6-2,5)
15	NH 3300 C=O esteri 1725 C=O amidi 1610	Huiput : 7H(3-5) 28H(0,5-2,6)
16	NH ₂ 3600-2400 C=O esteri 1730 C=O amidi 1650-1550	Huiput : 6H(3-4,7) 2H vaihdettava (5,9) 30H(0,8-2,6)
17	NH ₂ 3500-2300 C=O esteri 1740 C=O amidi 1650	Huiput : 6H(3,5-4,6) 3H vaihdettava (8-9) 34H(0,6-2,7)
18	NH ₂ 3300-2300 C=O amidi 1780 C=O esteri 1740 C=O amidi 1650	Huiput : 29H(2,5-0,7) 4H(4,5-3,5) 4H(2,5-3,5) RMN D ₂ O:ssa

Patenttivaatimus:

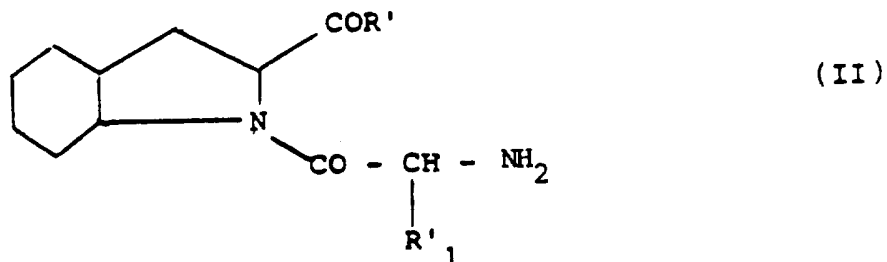
Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten antihypertensiivisen aktiivisuuden omaavien substituoitujen perhydroindoliiminodihappojen valmistamiseksi



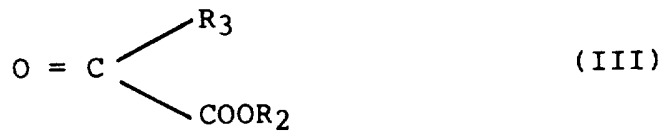
jossa kaavassa R_1 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alempialkyyli-ryhmä, jossa voi olla aminoryhmä, R_2 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, R_3 on suora- tai haaraketjuinen alkyyli-ryhmä tai mono- tai disykloalkyyli-alkyyli-ryhmä, jossa on kaikkiaan korkeintaan 9 hiiliatomia, tai seuraavan kaavan mukainen substituoitu alkyyli-ryhmä



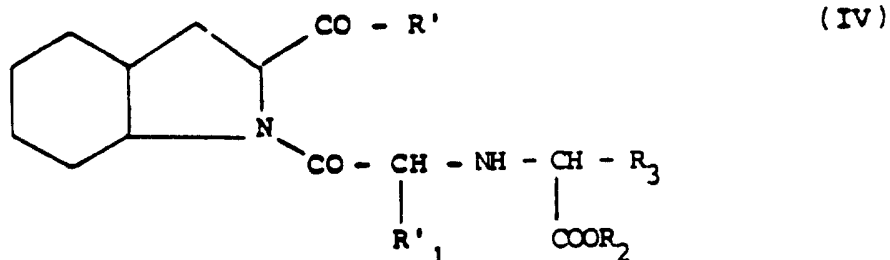
jossa R_4 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alempialkyyli-ryhmä, R_5 on 3-6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli- tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyli-ryhmä tai R_4 ja R_5 tarkoittavat molemmat 3-6 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyli-ryhmää ja $p = 1$ tai 2 , raseemisessa muodossa tai optisina isomeereina, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa muodostettujen suolojen tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa muodostettujen additiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan II mukainen atsabisykloalkaanidikarboksyylihapon alkyyli-esteri



jossa kaavassa R'_1 on alempialkyyli-ryhmä tai aminoalkyyli-ryhmä, jonka aminoryhmä on suojattu bentsyylioksykarbonyyli-ryhmällä tai tert.-butoksykarbonyyli-ryhmällä, ja R' on alempialkoksiryhmä tai hydroksiryhmä, alkyloidaan pelkistävästi yleisen kaavan III mukaisella yhdisteellä



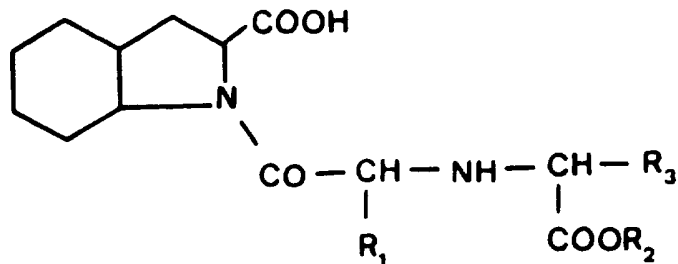
jossa R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin saadaan yleisen kaavan IV mukainen amiini



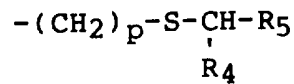
jossa R' ja R'_1 tarkoittavat samaa kuin kaavan II yhteydessä ja R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja saadusta välituotteesta poistetaan tarvittaessa suojaryhmät kokonaan tai osittain, täydellisellä saippuoinnilla, osittaisella saippuoinnilla tai hydraamalla, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste.

Patentkrav:

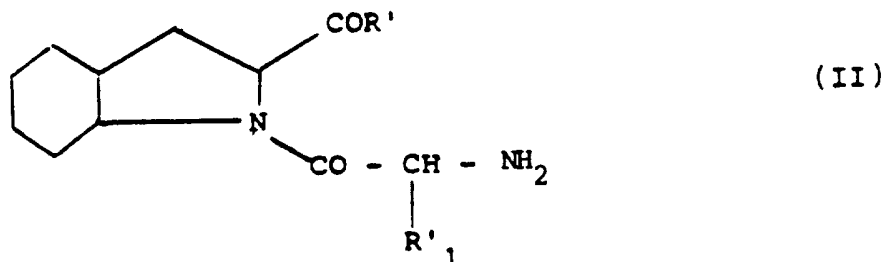
Förfarande för framställning av substituerade perhydroindol-iminodisyror med antihypertensiv aktivitet och med den allmänna formeln I



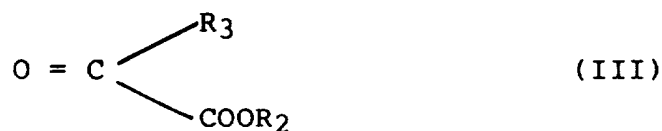
i vilken formel R_1 är en lågalkylgrupp med 1-4 kolatomer, som kan innehålla en aminogrupp, R_2 är väte eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, R_3 är en rak eller förgrenad alkylgrupp eller en mono- eller dicykloalkylalkylgrupp, som har totalt högst 9 kolatomer, eller en substituerad alkylgrupp med formeln



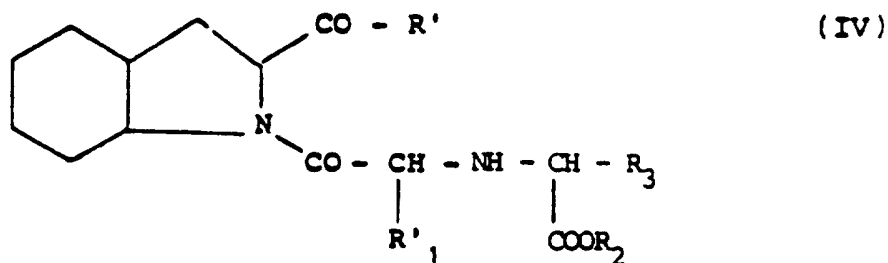
i vilken R_4 är väte eller en lågalkylgrupp med 1-4 kolatomer, R_5 är en cykloalkylgrupp med 3-6 kolatomer eller en alkoxikarbonylgrupp med 1-4 kolatomer eller R_4 och R_5 båda betecknar en cykloalkylgrupp med 3-6 kolatomer och $p = 1$ eller 2 , i racemisk form eller som optiska isomerer, och deras salter med farmaceutiskt godtagbara oorganiska eller organiska baser eller deras additionssalter med farmaceutiskt godtagbara oorganiska eller organiska syror, k ä n n e t e c k n a t därav, att en alkylester av en azabicykloalkandikarboxylsyra med den allmänna formeln II



i vilken formel R'_1 är en lågalkylgrupp eller en aminoalkylgrupp, där aminogruppen är skyddad med en bensyloxikarbonylgrupp eller en tert.-butoxikarbonylgrupp, och R' är en lågalkoxigrupp eller en hydroxigrupp, alkyleras reduktivt med en förening med den allmänna formeln III



i vilken R_2 och R_3 betecknar detsamma som ovan, varvid erhålls en amin med den allmänna formeln IV



i vilken R' och R'_1 betecknar detsamma som i formeln II och R_2 och R_3 betecknar detsamma som ovan, och, vid behov, avlägsnas från den erhållna mellanprodukten skyddsgrupperna helt eller delvis genom totalförtvålning, delvis förtvålning eller hydrering, varvid erhålls en förening med formeln I.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: -Offentliga finska patentansökningar: 802530 (C 07 D 209/42), 812652 (C 07 D 217/26), 813283 (C 07 D 209/20).

Hakemusjulkaisuja: -Ansökningspublikationer: EP 37231 (C 07 D 209/42).