



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1153827** **A**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

4(51) С 07 В 217/26, 209/42 //  
// А 61 К 31/47

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

(21) 3344196/23-04

(22) 01.10.81

(31) 8021095; 8106916

(32) 02.10.80; 07.04.81

(33) Франция

(46) 30.04.85, Бюл. № 16

(72) Мишель Винсен, Жорж Ремон  
и Мишель Лоби (Франция)

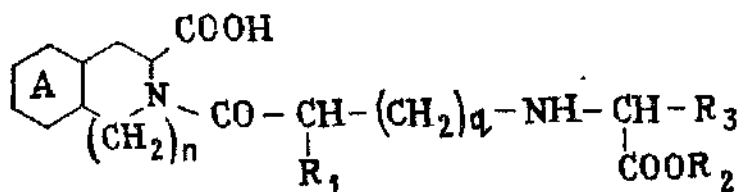
(71) АДПР (Франция)

(53) 547.781.785.07(088.8)

(56) 1. Вейганд - Хильгегат. Методы  
эксперимента в органической химии.  
М., "Химия", 1968, с. 378.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ  
АМИНОДИКИСЛОТ, ИХ РАЦЕМАТОВ ИЛИ ОП-  
ТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ, ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВ-  
ТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ.

(57) Способ получения замещенных  
аминодидислот общей формулы I



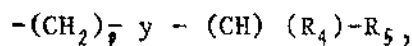
где А - бензольный цикл, n=1;

А - насыщенный цикл n=0 или 1;

R<sub>1</sub> - низшая алкильная группа с  
1-4 атомами углерода, со-  
держащая аминогруппу;

R<sub>2</sub> - атом водорода или алкильная  
группа с 1-4 атомами угле-  
рода;

R<sub>3</sub> - линейная или разветвленная  
алкильная группа с 1-8 атома-  
ми углерода, моно- или ди-  
циклоалкил-алкильная группа  
или фенил-алкильная группа,  
содержащая в целом до 9 ато-  
мов углерода или замещенная  
алкильная группа формулы



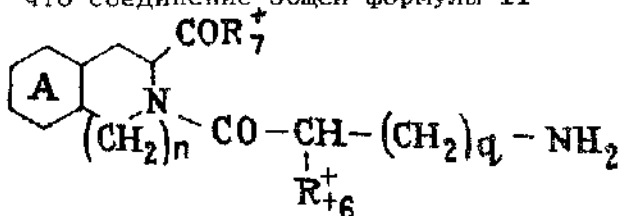
где R<sub>4</sub> - водород, низший алкил с  
1-4 атомами углерода или  
циклоалкил с 3-6 атомами  
углерода;

R<sub>5</sub> - водород, низший алкил с  
1-4 атомами углерода, цик-

лоалкил с 3-6 атомами уг-  
лерода или алкоксикарбонил,  
Y=S или >N-Q, где Q - водород  
ацетил или бензил-оксикарбо-  
нил, r=1 или 2.

q=0 или 1,

их рацематов или оптических изомеров  
или их фармацевтически приемлемых  
солей, отличающийся тем,  
что соединение общей формулы II



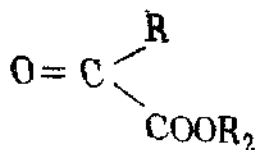
где А, n, q имеют указанные значения;

R<sub>6</sub><sup>+</sup> - низший алкильный радикал  
или аминоалкильный радикал,  
аминофункция которого защи-  
щена такими радикалами, как  
бензилоксикарбонил или трет-  
бутилоксикарбонил,

Р.70.88

(19) **SU** (11) **1153827** **A**

$R_1^+$  - гидроксильный или низший алкоксильный радикалы, подвергают реакции восстановительного алкилирования с соединением общей формулы III:



где  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные значения, с выделением целевого продукта или со снятием в случае необходимости N-защитных и эфирных групп гидрогенолизом или омылением.

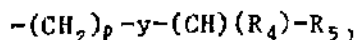
Приоритет по признакам:

02.10.80, при A - бензольный цикл, n=1, A - насыщенный цикл, n=0 или 1,

$R_1$  - низшая алкильная группа с 1-4 атомами углерода, содержащая амино-группу;

$R_2$  - водород или алкильная группа с 1-4 атомами углерода,

$R_3$  - линейная или разветвленная алкильная группа с 1-8 атомами углерода моно- или дициклоалкил-алкильная группа или фенил-алкильная группа, содержащая в целом до 9 атомов углерода или замещенная алкильная группа формулы



где  $R_4$  - циклоалкил с 3-6 атомами углерода,  $R_5-CH_3$ , циклоалкил с тремя-шестью атомами углерода,

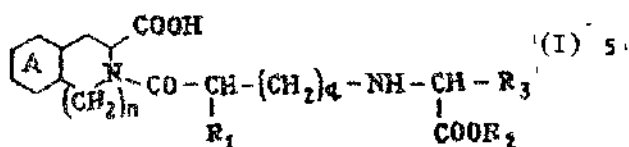
y=S или >N-Q, где Q - водород, p=1 или 2,

q=0 или 1;

07.04.81, при  $R_4$  - водород или низший алкил с 1-4 атомами углерода,  $R_5$  - водород, низший алкил (за исключением  $CH_3$ ), бензилоксикарбонил, Q = ацетил или бензилоксикарбонил.

1

Изобретение относится к способу получения замещенных аминокислот общей формулы



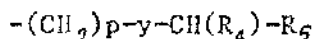
где A - бензольный цикл, n=1;

A - насыщенный цикл, n=0 или 1;

$R_1$  - низшая алкильная группа с 1-4 атомами углерода, содержащая аминогруппу;

$R_2$  - атом водорода или алкильная группа с 1-4 атомами углерода;

$R_3$  - линейная или разветвленная алкильная группа с 1-8 атомами углерода моно- или дициклоалкил-алкильная группа или фенил-алкильная группа, содержащая в целом до 9 атомов углерода или замещенная алкильная группа формулы



где  $R_4$  - водород, низший алкил с 1-4 атомами углерода или

2

циклоалкил с 3-6 атомами углерода;

$R_5$  - водород, низший алкил с 1-4 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода или алкоксикарбонил,

y=S или >N-Q, где Q=водород, ацетил или бензилоксикарбонил, p=1 или 2, q=0 или 1,

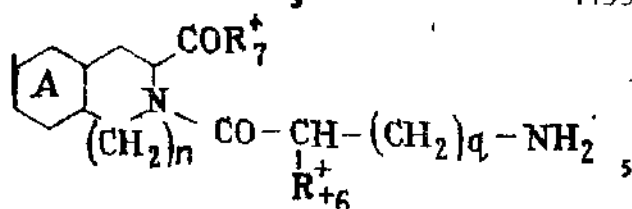
их рацематов или оптических изомеров или их фармацевтически приемлемых солей, обладающих ингибирующей активностью.

Известна реакция присоединения азотсодержащих соединений к карбонильным соединениям. Условия проведения реакции зависят от строения исходных соединений [1].

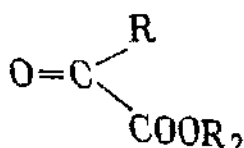
Цель изобретения - синтез новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается способом получения соединений формулы I, заключающимся в том, что соединение общей формулы II

25



где А, n, q имеют указанные значения,  
 $\text{R}_6^+$  - низший алкильный радикал или  
 аминоалкильный радикал, аминофункция которого за- 10  
 щена такими радикалами, как бензилоксикарбонил или  
 трет-бутилоксикарбонил,  
 $\text{R}_7^+$  - гидроксильный или низший  
 алкоксильный радикал,  
 подвергают реакции восстановительно-  
 го алкилирования с соединением об-  
 щей формулы III



где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  имеют указанные значения,  
 с выделением целевого продукта или  
 со снятием в случае необходимости  
 N-защитных и эфирных групп гидроге- 25  
 нололизом или омылением.

Пример 1. 2-[N-(1-Карбокси-  
 этил)-(S)аланил]-3(S)-карбокси-1,2, 30  
 3,4-тетрагидроизохинолин.

Стадия А.

(Левовращающая) тетрагидроизохи-  
 нолин-3-карбоновая кислота.

В трехгорлую колбу с обратным хо- 35  
 лодильником вводят 15 г (S)  $\beta$ -фенил-  
 аланина, затем 34 мл 40%-ного раст-  
 вора формалина и 105 мл концентриро-  
 ванной соляной кислоты.

Нагревают в течение 30 мин на ки- 40  
 пящей водяной бане. Таким образом по-  
 лучают прозрачный раствор, оставляют  
 для установления в реакционной смеси  
 комнатной температуры и тогда добав-  
 ляют 15 мл формальдегида и 30 мл кон- 45  
 центрированной соляной кислоты. Затем  
 нагревают 3 ч при температуре кипения  
 с обратным холодильником растворите-  
 ля. Оставляют охлаждаться, затем осад-  
 ок отфильтровывают. После отсасыва- 50  
 ния его обрабатывают 200 мл кипящей  
 воды и 40 мл горячего этанола. Раство-  
 ры объединяют, затем нейтрализуют  
 добавлением 10%-ного аммиака.

Тетрагидрохинолин-3-карбоновая 55  
 кислота кристаллизуется. Кристалли-  
 ческую смесь оставляют в течение но-  
 чи в холодильнике, затем осадок отде-

ляют, отсасывают и промывают этано-  
 лом. Таким образом получают 17,3 г  
 неочищенного продукта. Продукт сушат  
 над фосфорным ангидридом под ваку-  
 умом.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2 = 177$

Рассчитано, %: С 67,78; Н 6,26;  
 N 7,90.

Найдено, %: С 66,87; Н 6,20;  
 N 7,96.

ИК-спектр:  $\text{NH}_2^+$  полоса при 2800-  
 2400  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{COO}^-$  полоса карбонила при  
 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

Вращательная способность:  $[\alpha]_D =$   
 -108° (с=2,2; 1 н NaOH). 15

Стадия В. Хлоргидрат метил-1,2,3,  
 5-тетрагидро-изохинолин-(S)-3-карбок-  
 силата.

В трехгорлую колбу последователь- 20  
 но загружают 5 г тетрагидроизохино-  
 лин-3-карбоновой кислоты и 30 мл ме-  
 танола. В эту суспензию добавляют пу-  
 тем приливания, избегая превышения  
 температуры 0-5°C, 6 г хлористого  
 тионила. Добавление длится около  
 10 мин. По окончании добавления под-  
 держивают перемешивание в течение 2 ч  
 при комнатной температуре, затем  
 кипятят при температуре кипения с об-  
 ратным холодильником растворителя в  
 течение 1,5 ч. После полного раство-  
 рения смеси нагрев прекращают, затем  
 выпаривают досуха. Остаток обрабаты-  
 вают метанолом путем экстракции три-  
 раза и затем доводят досуха. Получают 8  
 г бесцветных кристаллов, которые  
 очищают путем порошокования с эфиром.  
 Кристаллы отфильтровывают, отсасывают  
 их, промывают эфиром и высушивают.  
 Таким образом получают 6,4 г хлоргид-  
 рата метил-тетрагидроизохинолин-3-  
 -карбоксилата.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{HCl} = 227,69$ .

Рассчитано, %: С 58,03; Н 6,20;  
 N 6,15; Cl 15,57.

Найдено, %: С 57,79; Н 6,46;  
 N 6,38; Cl 15,67.

ИК-спектр: полоса карбонила при  
 1734  $\text{cm}^{-1}$ , полоса  $\text{NH}_2^+$  при 2800-  
 2400  $\text{cm}^{-1}$ .

Стадия В.

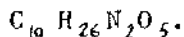
Трет-бутоксикарбонил-2-(S)-ала-  
 нил-3(S)-метоксикарбонил-1,2,3,4-  
 -тетрагидро-изохинолин.

6,01 г (0,0264 моль) полученного  
 на предыдущей стадии хлоргидрата  
 растворяют в 50 мл воды и раствор  
 подделачивают до pH 11 с помощью

$\text{NH}_4\text{OH}$ , затем экстрагируют 2 раза по 50 мл серного эфира. Объединенные эфирные растворы сушат над сульфатом кальция, фильтруют и выпаривают досуха. Остаточный сложный аминоксифр (5,04 г) растворяют в 30 мл диметилформамида и этот раствор добавляют к перемешиваемому раствору 5 г (0,0264 моль) трет-бутилкарбонил-(S)-аланина в 30 мл диметилформамида, охлажденного до 0–5°C. К полученному раствору добавляют последовательно 3,6 г (0,0264 моль) 1-оксибензтриазола, растворенного в 40 мл диметилформамида, затем 5,45 г (0,0264 моль) дициклогексилкарбодимида, растворенного в 30 мл хлороформа.

Реакционную массу перемешивают в течение 18 ч при повышении температуры до комнатной. Образовавшуюся дициклогексилмочевину отфильтровывают и фильтрат выпаривают досуха под вакуумом 0,1 мм рт.ст., получая остаток, который снова растворяют в 50 мл этилацетата и снова фильтруют для отделения второй порции дициклогексилмочевины. Фильтрат промывают последовательно 80 мл водного насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ , 2х40 мл водного 10%-ного раствора лимонной кислоты, снова 80 мл водного насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ , 2х40 мл водного насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , водным насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  до нейтральной реакции.

Органическую фазу сушат над  $\text{CaSO}_4$ , отфильтровывают и выпаривают досуха под вакуумом. Остаток после выпаривания представляет собой целевой продукт. Вес. 9,1 г (96%); т.пл. 98–100°C (по Кофлеру).



Рассчитано, %: С 62,97; Н 7,23; N 7,73.

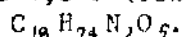
Найдено, %: С 63,15; Н 7,05; N 7,97.

#### Стадия Г.

Трет.-бутоксикарбонил-2-(S)-аланил-3-(S)-карбокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин.

1,45 г (0,004 моль) полученного на предыдущей стадии соединения растворяют в 20 мл метанола и к полученному раствору добавляют 4,4 мл (0,004 моль) 1н. водного раствора едкого натра. Раствор оставляют в течение 20 ч при комнатной температуре.

Метанол выпаривают под вакуумом водоструйного насоса и остаток обрабатывают 20 мл воды. После экстракции неомыленной части этилацетатом водную фазу подкисляют 4,4 мл 1 н.  $\text{HCl}$ . Образовавшийся осадок экстрагируют 2 раза по 20 мл этилацетата, полученный раствор сушат над  $\text{CaSO}_4$ , фильтруют и выпаривают. Полученный остаток представляет собой искомый продукт, вес 1,3 г (93%).



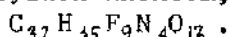
Рассчитано, %: С 62,05; Н 6,94; N 8,04.

Найдено, %: С 61,64; Н 6,98; N 7,78.

#### Стадия Д.

2-(S)-аланил-3-(S)-карбокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин.

1,1 г (0,00316 моль) полученного на предыдущей стадии производного перемешивают при 5°C с 4,5 мл безводной трифторуксусной кислоты. Полученный раствор концентрируют досуха под вакуумом 0,1 мм рт.ст. Кристаллический гигроскопический остаток после выпаривания представляет собой целевой продукт в виде трифторацетата, сольватированного 0,5 моль трифторуксусной кислоты, вес. 1,3 г (98%).



Рассчитано, %: С 45,83; Н 4,21; N 6,68.

Найдено, %: С 45,99; Н 4,62; N 6,55.

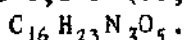
0,7 г (0,0019 моль) предыдущего трифторацетата превращают в 0,45 г (94%) соответствующей свободной аминокислоты путем пропускания через 50 г сульфированной смолы (Dowex 50W $\times$ 8H $^+$ ), затем элюирования 500 мл 1 н. раствора аммиака. Т.пл. 170°C с разложением.

Стадия Е. 2-(N)-1-Карбоксил-этил-[(S)-аланил]-3-карбокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

0,849 г (0,0034 моль) 2-(S)-аланил-3-карбокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина растворяют в присутствии 1,9 г (0,0216 моль) пирувиновой кислоты при 25°C в 22 мл 1 н. раствора едкого натра и 50 мл буферного раствора с pH 7, взятых из раствора, приготовленного из 50 мл 0,1 М раствора первичного фосфата натрия и 29,1 мл 0,1 н. раствора едкого натра. 0,45 г (0,0072 моль) цианоборгидрида натрия добавляют сразу. Реакционную смесь

выдерживают в течение 22 ч при комнатной температуре.

Избыток цианоборгидрида натрия разлагают добавлением 6 мл концентрированной соляной кислоты. Полученный раствор пропускают через ионообменную смолу (Dowex 50 H<sup>+</sup>). После элюирования дистиллированной водой смолы вплоть до отсутствия иона хлора продукт, зафиксированный на смоле, вымывают элюированием с помощью 1 л 1н. водного раствора аммиака. Аммиачный раствор концентрируют под вакуумом водоструйного насоса досуха. Остаток после выпаривания представляет собой моноаммиачную соль искомого продукта. Полученный вес 0,8 г (69,7%).



Рассчитано, %: С 56,96; Н 6,64;  
N 12,96.

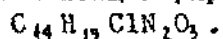
Найдено, %: С 57,79; Н 6,69;  
N 12,70.

Пример 2. 2-[3-(1-Карбокси-этиламино)-2-(RS)метилпропаноил]-3-(S)-карбокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

Получают по примеру 1 (стадия В) из 3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(RS)метилпропановой кислоты и 3-(S)метоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина.

Полученный 2-[3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(RS)метилпропаноил]-3-(S)метоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин омыляют с помощью водного раствора едкого натра, используя метод примера 1 (стадия Г).

Полученный 2-[3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(RS)метилпропаноил]-3-(S)карбокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин обрабатывают трифторуксусной кислотой согласно методу примера 1 (стадия Д), получая трифторацетат 2-[3-амино-2-(RS)метилпропаноил]-3-(S)карбокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина, который превращают в хлоргидрат растворением в избытке 1 н. HCl и концентрированием досуха.



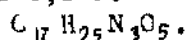
Рассчитано, %: С 56,28; Н 6,41;  
N 9,38; Cl 11,87.

Найдено, %: С 56,44; Н 6,59;  
N 9,04; Cl 11,94;  
С 56,94; Н 6,62,  
N 8,97; Cl 11,87.

1,3 г (0,005 моль) полученного в предыдущей стадии 2-[2-(RS)метил-3-

-аминопропаноил]-3-(S)карбокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина растворяют в 20 мл метанола, содержащего 0,009 моль HCl и 0,515 г 94%-ной пирувиновой кислоты (0,0055 моль). Раствор гидрируют под давлением 0,5 бар в присутствии 1 г 10%-ного палладия-на-угле. Около половины теоретического количества водорода адсорбируются за 1 ч. Суспензию отфильтровывают, к фильтрату добавляют 0,515 г пирувиновой кислоты, затем нейтрализуют до pH 7-7,2 с помощью триэтиламина. После добавления 1 г 10%-ного палладия-на-угле суспензию снова гидрируют под давлением 0,5 бар вплоть до исчезновения исходного первичного амина, что контролируют с помощью тонкослойной хроматографии, обнаруживая этот амин с помощью нингидрида.

Реакционную смесь фильтруют и концентрированный фильтрат растворяют в 25 мл воды и пропускают через 125 мл ионообменной смолы (Dowex 50 H<sup>+</sup>). Фиксированный на смоле продукт элюируют 500 мл водного 1 н. раствора аммиака, затем 260 мл дистиллированной воды. Объединенные элюаты выпаривают досуха. Остаток после выпаривания представляет собой целевой продукт в виде моноаммиачной соли. Полученный вес 0,6 г.



Рассчитано, %: С 58,11; Н 7,17;  
N 11,43.

Найдено, %: С 58,91; Н 6,93;  
N 11,96.

Пример 3. 1-[N-[1-(RS)-Карбокси-этил]-2-(S)аланил]-2-карбокси-пергидроиндол.

Стадия А.

2-(RS)карбоксииндолин.

31,5 г этого индолина (86%) получают омылением в 250 мл 1 н. раствора едкого натра и 150 мл этанола в течение 18 ч при комнатной температуре 43 г (0,224 моль) соответствующего этилового эфира.

Водно-спиртовой раствор концентрируют наполовину, нейтрализуют 25 мл 10 н. соляной кислоты, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают.

Неочищенную кислоту очищают пропусканием через колонку с ионообменной смолой (Dowex 50W<sup>+</sup> 8 H<sup>+</sup>) и элюированием 2 н. водным аммиаком. Полученную

аммониевую соль растворяют в минимальном количестве воды и кислоту осаждают теоретическим рассчитанным количеством HCl. Отсасывают, промывают ее водой и сушат на воздухе.

$C_9H_{12}N_2O_2$  (соль аммония).

Рассчитано, %: C 59,99; H 6,71; N 15,54.

Найдено, %: C 60,22; H 6,71; N 15,06; C 59,93; H 6,71; N 15,29.

Стадия В.

2-(S)-Карбокси-индолин.

60,5 г (0,37 моль) 2-(DL)-карбокси-индолина, полученного в стадии А, добавляют к раствору 44,9 г (0,37 моль) (+)- $\alpha$ -метилбензиламина в 400 мл безводного этанола. Полученный осадок отсасывают и настаивают (экстрагируют) в 350 мл безводного изопропанола при температуре кипения с обратным холодильником. После охлаждения суспензию отфильтровывают, осадок промывают небольшим количеством изопропанола и высушивают.

Полученный вес 2-(L)-карбокси-индолина, соли (+)- $\alpha$ -метилбензиламина, 29,8 г. LD<sup>24</sup>=5,3<sup>0</sup> (с=1; этанол).

2-(S)-Карбокси-индолин получают с теоретическим выходом путем растворения 10 г предыдущей соли (0,029 моль) в 50 мл воды и подкисления 29 мл 1 н. соляной кислоты. Осадок отсасывают, промывают водой, перегоняют и высушивают. Оптическая чистота: 96% (C.P.V. после выделения в форме амида (-)-камфановой кислоты).

2-(R)-Карбокси-индолин получают тем же способом из (RS)-карбокси-индолина и (-)- $\alpha$ -метилбензиламина.

Абсолютные конфигурации кислот (S) и (R) определяются следующим образом.

Аналитические количества (около 0,5 г) каждой из кислот превращают в сложные этиловые эфиры обработкой хлористым тионилом и этанолом согласно способу стадии В.

Сложные эфиры восстанавливают литийалюминийгидридом согласно E.J.COR EY (цитировано выше) в соответствующие первичные спирты, которые идентифицируют по их вращательной способности в сравнении со спиртами, соответствующие абсолютные конфигурации которых известны.

Стадия В.

2-(S)Этоксикарбонил-пергидроиндол.

11 г 2-(L)-карбокси-индолина в виде соли (+)- $\alpha$ -метилбензиламина (0,032 моль), полученной на стадии В, растворяют в 100 мл воды и превращают в соответствующую кислоту добавлением 32 мл 1 н. HCl. Кислоту отсасывают, промывают водой и сушат в эксикаторе над фосфорным ангидридом, затем суспендируют в 50 мл безводного этанола. При 0-5°C добавляют 3,9 мл хлористого тионила в течение 10 мин при перемешивании, перемешивание продолжают в течение 1 ч при 25°C, затем 1 ч при 50°C.

Смесь оставляют на ночь при 25°C, затем концентрируют досуха под вакуумом водоструйного насоса при 40°C и обрабатывают 50 мл безводного бензола и отсасывают.

Полученный хлоргидрат 2-(S)этоксикарбонил-индолина гидрируют в растворе в 150 мл воды в присутствии 2 г палладийсодержащего угля в течение 8 ч при 45°C под давлением 50 кг/см<sup>2</sup>. После охлаждения и отфильтровывания катализатора фильтрат выпаривают досуха. Остаток представляет собой целевой продукт в виде хлоргидрата. Вес 6,9 г (93%).

$C_{18}H_{20}ClNO_2$ .

Рассчитано, %: C 56,52; H 8,62; N 5,99; Cl 15,17.

Найдено, %: C 55,52; H 8,53;

N 5,96; Cl 15,16.

Стадия Г. N-[(S)-t-Бок-аланил]-2-(S)этоксикарбонил-пергидроиндол.

Раствор, включающий 3г (0,0128 моль) хлоргидрата 2-(S)-этоксикарбонил-пергидроиндола, полученного в предыдущей стадии (1), 15 мл безводного диметилформамида (ДМФ) и 1,8 мл триэтиламина добавляют к охлажденному до 5°C и перемешиваемому раствору 2,42 г (0,0128 моль) t-Бок(L)аланина в 15 мл ДМФ. К полученной смеси последовательно добавляют раствор 1,7 г (0,0128 моль) N-окси-бензотриазола в 20 мл ДМФ, затем раствор 2,64 г (0,0128 моль) дициклогексилкарбодимида в 15 мл безводного хлороформа.

После перемешивания в течение 65 ч при 25°C образовавшуюся дициклогексилмочевину отфильтровывают и промывают этилацетатом. Объединенные фильтраты промывают последовательно 80 мл водного насыщенного раствора NaCl,

2 раза по 40 мл концентрированного раствора лимонной кислоты, 2 раза по 40 мл водного насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , затем снова 2 раза по 40 мл раствора  $\text{NaCl}$ .

Органический раствор сушат над  $\text{CaSO}_4$ , фильтруют, концентрируют досуха под вакуумом водоструйного насоса, остаток обрабатывают 100 мл этилацетата. Раствор фильтруют для удаления последних следов дициклогексилмочевины, концентрированный досуха фильтрат дает остаток, который представляет собой целевой продукт в виде очень вязкого масла.

Вес 3,8 г (91%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ .

Рассчитано, %: C 61,93; H 8,75; N 7,60.

Найдено, %: C 61,76; H 8,56; N 7,77.

Стадия Д.

$\text{N}-[(\text{S})-\text{t-Бок-аланил}]-2-(\text{S})\text{карбок-}$   
 $\text{си-пергидроиндол}$ .

3,6 г (0,0098 моль) сложного эфира, полученного в стадии Г, растворяют в 30 мл метанола в присутствии 11 мл водного 1 н. раствора едкого натра.

Спустя 20 ч при 25°C метанол выпаривают под вакуумом водоструйного насоса и добавляют 60 мл воды. Раствор промывают 2 раза по 50 мл этилацетата для удаления неомылившейся части, затем подкисляют 11 мл 1 н. соляной кислоты. Образовавшийся осадок белого цвета экстрагируют 2 раза по 50 мл этилацетата, экстракты объединяют и промывают водой, сушат над  $\text{CaSO}_4$ , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток представляет собой искомый продукт. Вес 1,9 г (57%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ .

Рассчитано, %: C 59,98; H 8,29; N 8,23.

Найдено, %: C 59,10; H 8,16; N 7,81.

Стадия Е.

$1-(\text{S})\text{-Аланил-2-(S)карбок-}$   
 $\text{си-пергидроиндол}$ .

1,6 г (0,0047 моль) полученной в предыдущей стадии Д кислоты перемешивают при 0-5°C в 10 мл трифторуксусной кислоты в течение 1 ч, затем в течение 15 мин при комнатной температуре.

После выпаривания досуха под вакуумом лопастного насоса остаток

растворяют в 15 мл воды и пропускают через колонку с ионообменной смолой (Dowex +8  $\text{H}^+$ ). Колонку элюируют 1 л водного 2 н. раствора аммиака.

Элюаты концентрируют досуха под вакуумом. Полученный остаток представляет собой искомый продукт. Вес 0,90 г (95%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ .

Рассчитано, %: C 59,98; H 8,39; N 11,10.

Найдено, %: C 58,53; H 8,24; N 11,43.

Стадия Ж.

$1-\{N[1-(\text{RS})\text{-карбок-этил}]-(\text{S})$

$\text{аланил}\}-2-(\text{S})\text{карбок-пергидроиндол}$ .

0,7 г (0,00291 моль)  $\text{N}-(\text{S})\text{аланил-}$

$-2-(\text{S})\text{карбок-пергидроиндола}$ , полученного в предыдущей стадии (Г),

и 1,67 г (0,0183 моль) пирувической

кислоты растворяют в 18 мл 1 н.

водного раствора едкого натра и

40 мл буферного раствора с pH 7,

полученный раствор подвергают вос-

становлению с помощью 0,400 г (0,0064 моль) цианоборгидрида натрия, как описано в примере 1, стадия Е.

После обработки концентрированной соляной кислотой и пропускания через ионообменную смолу (Dowex 50  $\text{H}^+$ ) выпаренный досуха конечный аммиачный элюат дает 0,76 г (79%) остатка, который представляет собой искомый продукт в виде моноаммиачной соли.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ .

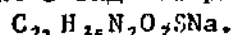
Рассчитано, %: C 54,70; H 8,26; N 12,76.

Найдено, %: C 54,10; H 7,78; N 12,77.

Пример 4.  $\text{N}-\{2-[1-(\text{RS})\text{эток-}$   
 $\text{сикарбонил-этилтио}]-1-(\text{RS})\text{этоксикар-}$   
 $\text{боилэтил}\}-1-(\text{S})\text{аланил}\}-2-(\text{S})\text{карбок-}$   
 $\text{си-пергидроиндол}$ .

1 г (4,17 ммоль)  $1-(\text{S})\text{аланил-2-}$   
 $-(\text{S})\text{карбок-пергидроиндола}$ , полученного по примеру 3, стадия Е, и 4,72 г (19 ммоль) этил- $[1-(\text{RS})\text{этоксикарбо-}$   
 $\text{нил-этилтио}]\text{-пирувата}$  растворяют в 50 мл безводного этанола в присутствии 15 г молекулярного сита 4 А. После перемешивания в течение 45 мин при комнатной температуре в течение 6 ч добавляют 0,25 г цианоборгидрида натрия в виде раствора в 2,25 мл безводного этанола. После отделения молекулярного сита путем отфильтровывания фильтрат концентрируют досуха под пониженным давлением и остаток растворяют

в 100 мл серного эфира. Раствор экстрагируют 2 раза по 100 мл дистиллированной воды, затем сушат над сульфатом кальция, фильтруют и хроматографируют на 200 г двуокиси кремния (Merck F 254), элюируя смесью хлористого метилена с метанолом 180/20. 0,5 г (25%) искомого продукта получают в виде натриевой соли.



Рассчитано, %: С 53,43; Н 7,13;  
N 5,66; S 6,48.

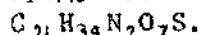
Найдено, %: С 53,28, Н 7,09,  
N 5,19; S 5,92.

Промежуточный этил-[1-(RS)этоксикарбонил-этилтио]-пируват получают конденсацией этилбромпирувата с этил-(RS)тиолактатом в присутствии пиридина согласно способу для близких производных. Выход 67%. Т. кип. 165–170°C/15 мм рт.ст.

Пример 5. N-[2-(Этоксикарбонилметилтио)-1-(RS)этоксикарбонил-этил]-1-(S)-аланил-2-(S)карбокси-пергидроиндол.

Получают по примеру 4 из 1 г (4,17 ммоль) 1-(S)-аланил-2-(S)-карбокси-пергидроиндола, 4,45 г (1,9 ммоль) этил-(карбэтоксиметилтио)пирувата и 0,25 г цианоборгидрида натрия.

После очистки с помощью хроматографии получают 0,26 г (14%) искомого продукта.



Рассчитано, %: С 55,0, Н 7,47;  
N 6,11; S 6,99.

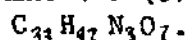
Найдено, %: С 54,71; Н 7,32;  
N 5,94; S 7,01.

Промежуточный этил-(карбэтоксиметилмеркапто)-пируват получают путем конденсации этилдибромпирувата с этилтиогликолятом. Выход 50%. Т. кип. 165–175°C/15 мм рт.ст.

Пример 6. 1-[N-[3-(N-бензилоксикарбонил)-N-(дициклопропилметиламино)-1-(RS)этоксикарбонил-пропил]-1-(S)аланил]-2-(S)-карбокси-пергидроиндол.

Получают по примеру 4 из 0,6 г 1-(S)аланил-2-(S)-карбокси-пергидроиндола, 4,3 г этил-[4-(N)бензилоксикарбонил-дициклопропиламино]-2-оксо-бутирата и 0,15 г цианоборгидрида натрия.

После очистки хроматографией получают 1 г (67%) искомого продукта.



Рассчитано, %: С 66,31; Н 7,93;  
N 7,03.

Найдено, %: С 66,11; Н 7,83,  
N 7,22.

Промежуточный этил-[4-(N)-бензилоксикарбонил]-дициклопропил-амино(-2-оксо)-бутират получают в 6 стадий следующим образом.

Стадия 1. Конденсация диэтилацетальбромкетальдегида с этил-2-дитианил-карбоксилатом. Выход 57%, т. кип. 130–135°C/0,07 мм рт.ст.

Стадия 2. Полученный 2-(2,2-диэтокси-1-этил)-2-карбэтоксидитиан-1,3 превращают в 2-(2-оксо-1-этил)-2-карбэтоксидитиан-1,3 семикарбазон перемешиванием с раствором хлоргидрата семикарбазида в воде при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученный с выходом 88% семикарбазон имеет т. пл. (по Кофлеру) 183°C.

Стадия 3. Семикарбазон превращают в соответствующий альдегид перемешиванием с пирувиновой кислотой в водно-ацетоновом растворе. Выход 50%, т. кип. 140–145°C/0,8 мм рт.ст.

Стадия 4. Предыдущий альдегид конденсируют с дициклопропиламином и полученный амин подвергают восстановлению согласно известному способу, получая таким образом 2-(2)-дициклопропилметиламино-(этил)-2-карбэтоксидитиан-1,3 с выходом 65%. Его хлоргидрат плавится при 150 К.

Стадия 5. Полученное в предыдущей стадии производное подвергают воздействию бензилхлорформата согласно известному способу.

2-[2-(N)-Бензилоксикарбонил]-дициклопропилметиламино-(1-этил)-2-карбэтоксидитиан-1,3 представляет собой вязкое масло, получаемое с выходом 93%.

Стадия 6. Под действием N-бромсукцинимиды в водно-ацетоновом растворе полученное на предыдущей стадии производное превращают в этил-[4-(N)-бензилоксикарбонил(дициклопропиламино)-2-оксо]-бутират с выходом 70% согласно известному способу.

Соединения, полученные в предыдущих примерах, как другие соединения формулы (I), получаемые сходным образом, представлены в табл. 1. Для удобства символы A и n указаны только для значений A = бензольный цикл и n=1. Для всех других соединений A означает насыщенный цикл и n=0 (пергидроиндол).

В табл. 2 указаны характеристические величины соединений в ИК- и ЯМР-спектрах.

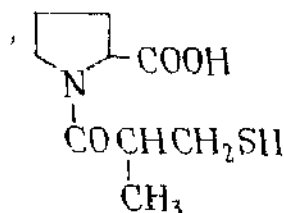
Фармакологическое исследование соединений проводят путем введения внутривенно или перорально живой собаке.

Артериальное давление собак измеряют с помощью измерителя давления (Statham P 23 Db) после катетеризации аорты посредством феморальной артерии. Регистрацию осуществляют с помощью регистрирующего аппарата (Brush 400).

Ангиотензин I и ангиотензин II вводят путем инъекции животным внутривенно в дозе 0,3  $\mu$ /кг. Затем вводят соединения перорально или внутривенно в дозе 1-5 мг/кг.

Констатируют ингибирование гипертензивной активности ангиотензина I, доходящей до 50-100% спустя 30-90 мин после введения и поддерживающейся при 40-80% спустя более 6 ч после введения. Некоторые соединения остаются активными спустя 24 ч в отличие от известных в особенности каптоприла. Кроме того, соединения не проявляют никакой токсичности ( $DL_{50} > 500$  мг/кг интраперитонеально у мыши).

Сравнительные данные по активности предлагаемых соединений и соединения каптоприл, которое имеет формулу













сведены в табл. 3. Результаты получены после введения исследуемых веществ через рот (ЧР) и внутривенно (ВВ). Проверяют снижение кровяного давления по значению интенсивности торможения ангиотензина спустя 1 и 6 ч после приема.

Содержание, мг: 1-[N-[2-[1-(S)этоксикарбонил-этилтио-1-(RS)этоксикарбонилэтил]-(S)аланил]-2-(S)карбокси-пергидроиндол-малеат 10, пшеничный крахмал 120, кукурузный крахмал 115, обработанный формалином казеин 20, стеарат магния 15, тальк на одну таблетку 20.

Таким образом получены новые соединения, обладающие ценными фармакологическими свойствами.

Т а б л и ц а 1

Соединение I	q	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Форма (соль)
1	2	3	4	5	6
1 (пример 1) (А бензольный, n=1)	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Соль аммония
2 (пример 2) (А бензольный, n=1)	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Соль аммония
3 (пример 3)	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Соль аммония
4	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	Кислый малеат
5	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -S-CH(  ) <sub>2</sub>	-
6	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(  ) <sub>2</sub>	Кислый малеат
7	0	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-

1	2	3	4	5	6
8	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -S-CH (  ) <sub>2</sub>	Na-соль	
9 (пример 6)	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N-CH (  ) <sub>2</sub> (RS) COOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	
10 (пример 4)	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -S-CH-CH <sub>3</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (S)	Na-соль	
11	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -S-CH-CH <sub>3</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	Кислый малеат	
12	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH/CH <sub>3</sub> /2	Na-соль	
13	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CH (  ) <sub>2</sub>	Ацетат	
14 (пример 5)	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	
15	0 CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CH (  ) <sub>2</sub>	Na-соль CH <sub>3</sub> COONa	
16	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Na-соль	
17	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	
18	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	Na-соль	
19	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-"	
20	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-"	
21	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-CH (  ) <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (S) COCH <sub>3</sub>	-"	
22	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	-"	
23	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Na-соль	
24	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N-CH (  ) <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	-"	
25	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Трифторацетат	
26 (n=1)	0 CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-	
27	0 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	бис-Трифтор-ацетат	

Т а б л и ц а 2

Соединение	ИК, $\text{VS}, \text{cm}^{-1}$	ЯМР в $\text{CDCl}_3$	Химсдвиги, м.д./ТМС
1	2	3	4
1	NH : 3500-2300 C=O : 1600	: 4H(7,4) 3H(5,3-4,1)	d: 2H(5,3) S: 2H(4,8) 6H(1,8)
2		Массивы: 5H(3,5-3) 4H(3,3) 3H(1,2) 3H(4,7)	q: 1H(4-3,5) d: 3H(1,45)
3	NH : 3500-2500 C=O : 1600	m: 3H(4,8-4) Массивы: 18H(2,5-1,3)	S: 5H(7,3) 2H(6,35)
4		Массивы: 6H(4,6-3,7) 2H(2,5-3) 19H(2,5-1)	
5		Массивы: 17H(1,6-0,8) 6H(4,5-3,5) 10H(0,7-0,1) 3H(3,2-1,9)	2H(5,7-5,2)
6		Массивы: 21H(2,7-1) 6H(4,6-3,7) 11H(0,8-0,1) 4H(11,2)	S: 2H(6,4)
7		Массивы: 20H(2,7-1,1) 4H(10,3) 6H(4,7-3,9)	S: 2H(6,4)
8	NH 3700-3200 CO сложный эфир 1730 CO амид 1650-1600	Массивы: 8H(4,7-3,2) 39H(2,5-1)	d: 2H(2,9)
9	NH 3500-2300 CO сложная эфирная 1730-1690 CO амид 1650-1660	Массивы: 39H(4,6-0,15)	S: 2H(5,1) 5H(7,3)
10	NH 3300 CO сложный эфир 1725 CO амид 1620	Массивы: 11H(4,5-2,6) 23H(2,5-1)	S: 2H(6,5) 4H обмениваемые (11,1)

1	2	3	4
11		Массивы: 9H(4,7-3,2) 25H(2,5-1)	
12	NH 3600-2300 CO сложный эфир 1725 CO амид 1630	Массивы: 6H(3-4,5) 20H(1,2-2,5)	d:6H(1)
13	NH <sub>2</sub> 3600-2300 CO сложный эфир 1730 CO амид 1650-1550	Массивы: 6H(4,5-3,3) 35H(0,3-2,5)	q:2H 4H обменива- емые (8,7-7,7)
14	NH 3700-2500 C=O сложный эфир 1720 C=O амид 1625	Массивы: 18H(2-1) 2H(2,5-2) 4H(4,5-3,2)	q:4H(4,25) S:2H(3,4) d:2H(3) 2H обмениваемые
15	NH 3500-3000 C=O 1680-1550	Массивы: 19H(2,5-0,9) 7H(4,5-2,5) 8H(0,9-0,1)	S:3H(1,9) ЯМР в D <sub>2</sub> O
16	NH 3600-3100 C=O сложный эфир 1725 C=O амид 1620	Массивы: 6H(3-4,5)	27H(0,1-2,5)
17	NH 3300 C=O сложный эфир 1725 C=O амид 1620	Массивы: 24H(2,4-0,7) 6H(4,6-3,4)	S 2H(6,8)
18	NH 3300 C=O сложный эфир 1725 C=O амид 1610	Массивы: 25H(2,5-0) 6H(4,5-3)	
19	NH 3300 C=O сложный эфир 1725 C=O амид	Массивы: 5H(4,5-3) 1H(2,9)	25H(0,7-2,5)
20	NH 3600-2500 C=O сложный эфир 1730 C=O амид 1610	Массивы: 6H(3,-4,6) 23H(0,6-2,5)	

1	2	3	4
21	NH 3300 C=O сложный эфир C=O амид	1735 1650- 1600	Массивы: 11H(4,6-2,9) S:3H(2,1) 26H(2,4-1)
22	NH 3300 C=O сложный эфир C=O амид	1725 1610	Массивы: 7H(3-5) 28H(0,5-2,6)
23	NH <sub>2</sub> +3600- 2400 C=O сложный эфир C=O амид	1730 1650- 1550	Массивы: 6H(3-4,7) 2H обмениваемые (5,9) 30H(0,8-2,6)
24	NH 3700 C=O сложный эфир C=O амид	1730 1600	Массивы: 32H(2,6-0) 10H(5-2,8)
25	NH <sub>2</sub> +3500- 2300 C=O сложный эфир C=O амид	1740 1650	Массивы: 6H(3,5-4,6) 3H обмениваемые (8-9) 34H(0,6-2,7)
26	NH <sub>2</sub> +3340- 3200-3400 CO сл.эфир CO амид	1720 1650	Массивы: 27H(2,2-0,7) 2H обмениваемые (5,8) 7H(4,8-3)
27	NH <sub>2</sub> +3300- 2300 C=O кислота C=O сложный эфир C=O амид	1780 1740 1650	Массивы: 29H(2,5-0,7) 4H(4,5-3,5) 4H(2,5-3,5) ЯМР в D <sub>2</sub> O

Т а б л и ц а 3

Соединение	Доза, мг/кг		% ингибирования после, ч	
			1	6
Каптоприл	5	ВВ	76	30
	5	ЧР	87	30
	10	ВВ	81	41
	10	ЧР	100	46
5	5	ВВ	73	38
8	5	ВВ	77	47
10	5	ВВ	83	62
11	2	ВВ	100	48
	1	ЧР	52	48
12	5	ВВ	92	67
	5	ЧР	71	56
16	5	ВВ	100	83
	1	ВВ	94	53
17	5	ВВ	100	68
	1	ЧР	91	72
18	1	ВВ	84	46
22	1	ВВ	79	41
	1	ЧР	90	38
23	1	ВВ	84	52

Составитель Г. Жукова

Редактор О. Колесникова Техред С. Легеза

Корректор С. Шекмар

Заказ 2534/44

Тираж 384

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4