

(19) **KG** (11) **177** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07D 217/26, 209/42**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 1153827

(21) 3344196/SU

(22) 01.10.1981

(31) 8021095; 8106916

(32) 02.10.1980; 07.04.1981

(33) FR

(46) 01.01.1997, Бюл. №3, 1997

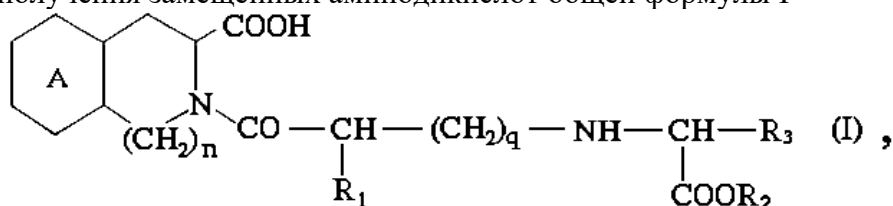
(71)(73) Адир, FR

(72) Мишель Винсен, Жорж Ремон, Мишель Лоби, FR

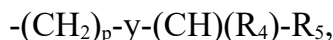
(56) 1. Вейганд - Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. - М.: "Химия", 1968.-С. 378

(54) **Способ получения замещенных аминокислот, их рацематов или оптических изомеров, или их фармацевтически приемлемых солей**

(57) Способ получения замещенных аминокислот общей формулы I

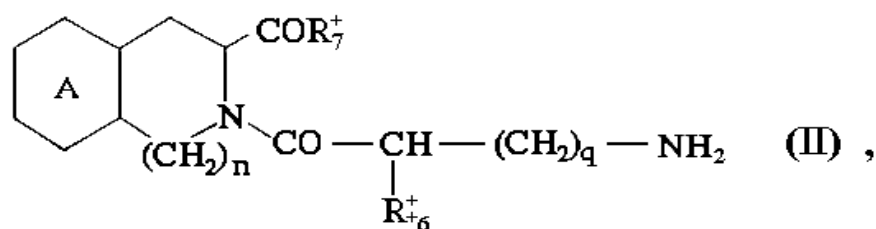


где А - бензольный цикл, n = 1; А - насыщенный цикл, n = 0 или 1; R₁ - низшая алкильная группа с 1 - 4 атомами углерода, содержащая аминогруппу; R₂ - атом водорода или алкильная группа с 1 - 4 атомами углерода; R₃ - линейная или разветвленная алкильная группа с 1-8 атомами углерода, моно- или дициклоалкил-алкильная группа или фенил-алкильная группа, содержащая в целом до 9 атомов углерода или замещенная алкильная группа формулы

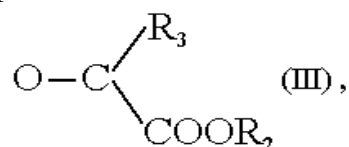


где R₄ - водород, низший алкил с 1 - 4 атомами углерода или циклоалкил с 3 - 6 атомами углерода; R₅ - водород, низший алкил с 1 - 4 атомами углерода, циклоалкил с 3 - 6 атомами углерода или алкоксикарбонил, y = S или > N - Q, где Q - водород, ацетил или бензилоксикарбонил, p = 1 или 2, q = 0 или 1, их рацематов или оптических изомеров или их фармацевтически приемлемых солей, отличающийся тем, что соединение общей

формулы II

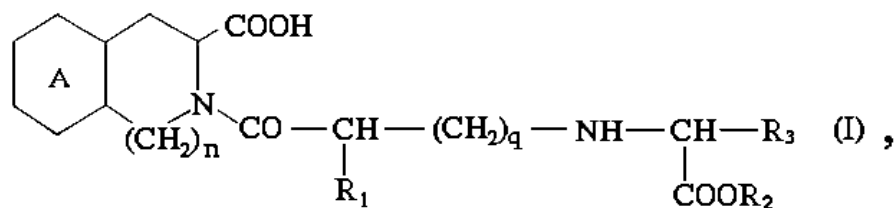


где A, n, q имеют указанные значения; R_6^+ - низший алкильный радикал или аминоалкильный радикал, аминофункция которого защищена такими радикалами, как бензилоксикарбонил или третбутилоксикарбонил, R_7^+ - гидроксильный или низший алкоксильный радикалы, подвергают реакции восстановительного алкилирования 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.

Изобретение относится к способу получения замещенных аминокислот общей формулы



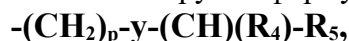
где A - бензольный цикл, n = 1;

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 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,

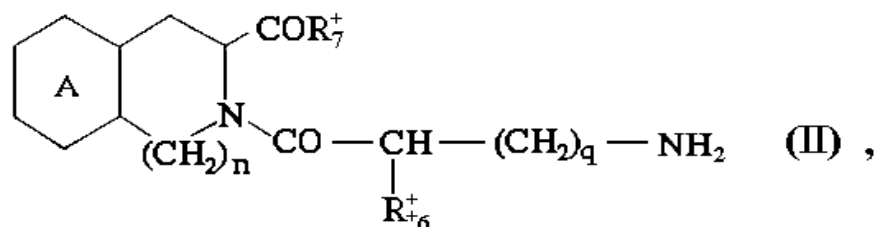
q = 0 или 1,

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

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

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

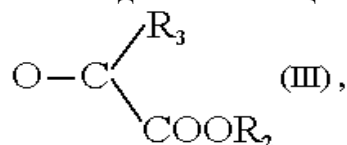
Поставленная цель достигается способом получения соединений формулы I, заключающимся в том, что соединения общей формулы II



где А, n, q имеют указанные значения,

R_6^+ - низший алкильный радикал или аминокислотный радикал, аминокислотная функция которого защищена такими радикалами, как бензилоксикарбонил или трет-бутилоксикарбонил;

R_7^+ - гидроксильный или низший алкоксильный радикал, 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 гидролизом или омылением.

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

Стадия А.

(Левовращающаяся) тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота.

В трехгорлую колбу с обратным холодильником вводят 15 г (S) β-фенилаланина, затем 34 мл 40 %-ного раствора формалина и 105 мл концентрированной кислоты.

Нагревают в течение 30 мин на кипящей водяной бане. Таким образом, получают прозрачный раствор, оставляют для установления в реакционной смеси комнатной температуры и тогда добавляют 15 мл формальдегида и 30 мл концентрированной соляной кислоты. Затем нагревают 3 ч при температуре кипения с обратным холодильником растворителя. Оставляют охлаждаться, затем осадок отфильтровывают. После отсасывания его обрабатывают 200 мл кипящей воды и 40 мл горячего этанола. Растворы объединяют, затем нейтрализуют добавлением 10 %-ного аммиака.

Тетрагидроизохинолин - 3 - карбоновая кислота кристаллизуется. Кристаллическую смесь оставляют в течение ночи в холодильнике, затем осадок отделяют, отсасывают и промывают этанолом. Таким образом, получают 17.3 г неочищенного продукта. Продукт сушат над фосфорным ангидридом под вакуумом.

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

Рассчитано, %: С 67.78; Н 6.26; N 7.90.

Найдено, %: С 66.87; Н 6.20; N 7.96.

ИК-спектр: NH_2^+ полоса при 2800 - 2400 cm^{-1} , COO^- полоса карбонила при 1630 cm^{-1} .

1.

Вращательная способность: $\alpha_D = -108^\circ$ (с=2.2; 1 и NaOH).

Стадия Б. Хлоргидрат метил-1, 2, 3, 5-тетрагидроизохинолин - (S)-3 -карбоксилата.

В трехгорлую колбу последовательно загружают 5 г тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты и 30 мл метанола. В эту суспензию добавляют путем приливания, избегая превышения температуры 0-5°C, 6 г хлористого тионила. Добавление длится около 10 мин. По окончании добавления поддерживают перемешивание в течение 2 ч при комнатной температуре, затем кипятят при температуре кипения с обратным холодильником растворителя в течение 1.5 ч. После полного растворения смеси нагрев прекращают, затем выпаривают досуха. Остаток обрабатывают метанолом путем экстракции три раза и затем доводят досуха. Получают 8 г бесцветных кристаллов, которые очищают путем порошкования с эфиром. Кристаллы отфильтровывают, отсасывают их, промывают эфиром и высушивают. Таким образом, получают 6.4 г

хлоргидрата метил-тетрагидроизохинолин - 3-карбоксилата.

$C_{10}H_{13}NO_2HCl=227.69$.

Рассчитано, %: C 58.03; H 6.20; N 6.15; Cl 15.57.

Найдено, %: C 57.79; H 6.46; N 6.38; Cl 15.67.

ИК-спектр: полоса карбонила при 1734 см^{-1} , полоса NH_2^+ при $2800 - 2400\text{ см}^{-1}$.

Стадия В. Трет-бутоксикарбонил-2-(S) аланил-3(S)-метоксикарбонил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин.

6.01 г (0.0264 моль) полученного на предыдущей стадии хлоргидрата растворяют в 50 мл воды, и раствор подщелачивают до pH 11 с помощью NH_4OH , затем экстрагируют 2 раза по 50 мл серного эфира. Объединенные эфирные растворы сушат над сульфатом кальция, фильтруют и выпаривают досуха. Остаточный сложный аминоэфир (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 $0-5^\circ\text{C}$. К полученному раствору добавляют последовательно 3.6 г (0.0264 моль) 1-оксибензотриазола, растворенного в 40 мл диметилформамида, затем 5.45 г (0.0264 моль) дициклогексилкарбодиимида, 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 последовательно промывают 80 мл водного насыщенного раствора NaCl, 2x40 мл водного 10 %-ного раствора лимонной кислоты, снова 80 мл водного насыщенного раствора NaCl, 2x40 мл водного насыщенного раствора $NaHCO_3$, водным насыщенным раствором NaCl до нейтральной реакции.

Органическую фазу сушат над $CaSO_4$, отфильтровывают и выпаривают досуха под вакуумом. Остаток после выпаривания представляет собой целевой продукт. Вес. 9.1 г (96 %); т. пл. $98-100^\circ\text{C}$ (по Кофлеру).

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

Рассчитано, %: C 62.97; H 7.23; N 7.73.

Найдено, %: C 63.15; H 7.05; N 7.97.

Стадия Г.

Трет. - бутоксикарбонил-2-(S)-аланил-3-(S)-карбокси-1, 2, 3, 4 -тетра гидроизохинолин.

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) 1 н. 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. HCl. Образовавшийся осадок экстрагируют 2 раза по 20 мл этилацетата, полученный раствор сушат над $CaSO_4$, фильтруют и выпаривают. Полученный остаток представляет собой искомый продукт, вес 1.3 г (93 %).

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

Рассчитано, %: C 62.05; H 6.94; N 8.04.

Найдено, %: C 61.64; H 6.98; N 7.78.

Стадия Д.

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

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%).

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

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 50Wx 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-(8)-аланил-3-карбокси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолина 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 рН 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⁺). После элюирования дистиллированной водой смолы вплоть до отсутствия иона хлора продукт, зафиксированный на смоле, вымывают элюированием с помощью 1 л 1 н. 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 %).

$C_{16}H_{23}N_3O_5$.

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) метил-пропаноил]}-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-тетрагидроизохинолина.

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

$C_{14}H_{19}ClN_2O_3$.

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 адсорбируется за 1 ч. Суспензию отфильтровывают, к фильтрату добавляют 0.515 г пирувиновой кислоты, затем нейтрализуют до рН 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 нинггида.

Реакционную смесь фильтруют и концентрированный фильтрат растворяют в 25 мл воды и пропускают через 125 мл ионообменной смолы (Dowex 50 H⁺). 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)-Карбоксиэтил-](S) аланил} -2- карбоксипергидроиндол.

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 50 W•8 H⁺) и элюированием 2 н. водным аммиаком. Полученную аммониевую соль растворяют в минимальном количестве воды и кислоту осаждают теоретически рассчитанным количеством HCl. Отсасывают, промывают ее водой и сушат на воздухе.



Рассчитано, %: С 59.99; Н 6.71; N 15.54.

Найдено, %: С 60.22; Н 6.71; N 15.06;

С 59.93; Н 6.71; N 15.29.

Стадия Б.

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) (+)-α-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 (+)-α-метилбензиламина, 29.8 г $LD^{24}=5.3^\circ$ (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: 967 (С. Р. V. после выделения в форме амида (-)-камфановой кислоты).

2-(R)-Карбокси-индолин получают тем же способом из (RS) -карбокси-индолина и (-)-α-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 тионом и этанолом согласно способу стадии В.

Сложные эфиры восстанавливают литийалюминийгидридом согласно E. J. COREY (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- пергидроидол.

11 г 2-(L)-карбокси-индолина в виде соли (+)-α-метилбензиламина (0.032 моль), полученной на стадии Б, 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/см². После охлаждения и отфильтровывания катализатора фильтрат выпаривают досуха. Остаток представляет собой целевой продукт в виде хлоргидрата. Вес 6.9 г (93 %).



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.

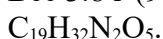
Стадия Г. N-[(S)-t-Бок-аланил]-2-(S) этоксикарбонил-пергидроиндол.

Раствор, включающий 3 г (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-бензтриазола в 20 мл ДМФ, затем раствор 2.64 г (0.0128 моль) дициклогексилкарбодиимида в 15 мл безводного хлороформа.

После перемешивания в течение 65 ч при 25°C образовавшуюся дициклогексилмочевину отфильтровывают и промывают этил-ацетатом. 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 NaHCO₃, затем снова 2 раза по 40 мл раствора NaCl.

Органический раствор сушат над CaSO₄, 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%).



Рассчитано, %: C 61.93; H 8.75; N 7.60.

Найдено, %: C 61.76; H 8.56; N 7.77.

Стадия Д.

N-[(S)-t-Бок-аланил]-2-(S) карбоксипергидроиндол.

3.6 г (0.0098 моль) сложного эфира, полученного в стадии Г, растворяют в 30 мл метанола в присутствии 11 мл водного 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 CaSO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток представляет собой искомый продукт. Вес 1.9 г (57 %).



Рассчитано, %: C 59.98; H 8.29; N 8.23.

Найдено, %: C 59.10; H 8.16; N 7.81.

Стадия Е.

1-(S)-Аланил-2-(S) карбоксипергидроиндол.

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 50 +8 H⁺). Колонку элюируют 1 л водного 2 н. раствора аммиака. Элюаты концентрируют досуха под вакуумом. Полученный остаток представляет собой искомым продукт. Вес 0.90 г (95 %).



Рассчитано, %: C 59.98; H 8.39; N 11.10.

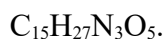
Найдено, %: C 58.53; H 8.24; N 11.43.

Стадия Ж.

1 - {N[1 - (RS) - карбокси - этил] - (S) аланил} -2-(S) карбокси-пергидроиндол.

0.7 г (0.00291 моль) N-(S)аланил-2-(S) карбокси-пергидроиндола, полученного в предыдущей стадии (Е), и 1.67 г (0.0183 моль) пирувиновой кислоты растворяют в 18 мл 1 н. водного раствора едкого натра и 40 мл буферного раствора с рН 7, полученный раствор подвергают восстановлению 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 H⁺) выпаренный досуха конечный аммиачный элюат дает 0.76 г (79 %) остатка, который представляет собой искомым продукт в виде моноаммиачной соли.



Рассчитано, %: C 54.70; H 8.26; N 12.76.

Найдено, %: C 54.10; H 7.78; N 12.77.

Пример 4. N-{2-[1-(RS) этоксикарбонил-этилтио-1-(RS) этоксикарбонилэтил]-1-(S) аланил}-2-(S) карбоксипергидроиндол.

1 г (4.17 моль) 1-(S) аланил-2-(S) карбокси-пергидроиндола, полученного по примеру 3, стадия Е, и 4.72 г (19 ммоль) этил-[1-(RS) этоксикарбонилэтилтио]-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, %: C 53.43; H 7.13; N 5.66; S 6.48.

Найдено, %: C 53.28; H 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-Этоксикарбонил-метилтио)-1-(RS) этоксикарбонилэтил]-1-(S)-аланил-2-(S) карбоксипергидроиндол.

Получают по примеру 4 из 1 г (4.17 ммоль) 1-(S)-аланил-2-(S)-карбоксипергидроиндола, 4.45 г (1.9 моль) этил-(карбэтоксиметилтио) пирувата и 0.25 г цианоборгидрида натрия.

После очистки с помощью хроматографии получают 0.26 г (14 %) искомого продукта.



Рассчитано, %: C 55.0; H 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/15мм рт. ст.

Пример 6. 1-{N-[3-(N-бензилоксикарбонил)-N-(дициклопропилметиламино)-1-(RS)этоксикарбонилпропил]-(S) аланил}-2-(S)-карбоксипергидроиндол.

Получают по примеру 4 из 0.6 г 1-(S) аланил-2-(S) карбоксипергидроиндола, 4.3 г этил-[4-(N)бензилоксикарбонил-дициклопропиламино]-2-оксобутирата и 0.15 г цианоборгидрида натрия.

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

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

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]-дициклопропиламино (-2-оксо)-бутират получают в 6 стадии следующим образом.

Стадия 1. Конденсация диэтилацетальбромкетальдегида с этил-2-дитианилкарбоксилатом. 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°C.

Стадия 5. Полученное в предыдущей стадии производное подвергают воздействию бензилхлорформиата 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-бромсукцинимид 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 А и п указаны только для значений А=бензольный цикл и п=1. Для всех других соединений А означает насыщенный цикл и п=0 (пергидроиндол). В табл. 2 указаны характеристические величины соединений в ИК- и ЯМР-спектрах.

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

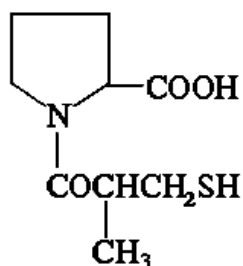
Артериальное давление собак измеряют с помощью измерителя давления (Statham Р 23 Db) после катетеризации аорты посредством феморальной артерии. Регистрацию осуществляют с помощью регистрирующего аппарата (Brash 400).

Ангиотензии I и ангиотензии II вводят животным путем инъекции внутривенно в дозе 0.3 мг/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 ($DL_0 > 500$ мг/кг интраперитонеально у мыши).

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

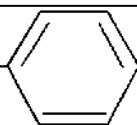
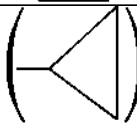
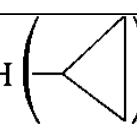
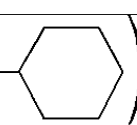
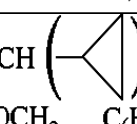


сведены в табл. 3. Результаты получены после введения исследуемых веществ через рот (ЧР) и внутривенно (ВВ). Проверяют снижение кровяного давления по значению интенсивности торможения ангиотензина спустя 1 и 6 ч после приема.

Содержание, мг: 1-{N-[2-1-(S) Этоксикарбонил-этилтио-1-(RS) этоксикарбонилэтил]-(S) аланил}-2-(S) карбоксипергидроиндол-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.

Таблица 1

Соединение I	q	R ₁	R ₂	R ₃	Форма (соль)
1	2	3	4	5	6
1 (пример 1) (А бензольный, n=1)	0	CH ₃	H	CH ₃	Соль аммония
2 (пример 2) (А бензольный, n=1)	1	CH ₃	H	CH ₃	Соль аммония
3 (пример 3)	0	CH ₃	H	CH ₃	Соль аммония
4	0	CH ₃	C ₂ H ₅	—CH ₂ CH ₂ — 	Кислый малеат
5	0	CH ₃	C ₂ H ₅	—CH ₂ —S—CH() ₂	-
6	0	CH ₃	C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —CH() ₂	Кислый малеат
7	0	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	95
8	0	CH ₃	C ₂ H ₅	—CH ₂ —S—CH() ₂	Na-соль
9 (пример 6)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —N—CH() ₂ (RS) COOCH ₂ C ₆ H ₅	

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
10 (пример 4)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-\text{CH}_2-\text{S}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	Na-соль
11	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-\text{CH}_2-\text{S}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{(\text{S})}{\text{CH}}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	Кислый малеат
12	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-\text{CH}_2-\text{CH}/\text{CH}_3/2$	Na-соль
13	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}\left(\triangle\right)_2$	Ацетат
14 (пример 5)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$	-
15	0	CH ₃	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}\left(\triangle\right)_2$	Na-соль CH ₃ COONa
16	0	CH ₃	C ₂ H ₅	п-C ₄ H ₉	Na-соль
17	0	CH ₃	C ₂ H ₅	п-C ₃ H ₇	-
18	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-\text{CH}_2-\triangle$	Na-соль
19	0	CH ₃	C ₂ H ₅	изо-C ₃ P ₇	-"-
20	0	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-"-
21	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\underset{\text{COCH}_3}{\overset{\text{COOC}_2\text{H}_5}{\text{N}}}-\underset{(\text{S})}{\text{CH}}-\text{CH}_3$	-"-
22	0	CH ₃	C ₂ H ₅		-"-
23	0	CH ₃	C ₂ H ₅	п-C ₆ H ₁₃	Na-соль
24	0	CH ₃	C ₂ H ₅	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{COCH}_3}{\text{N}}-\text{CH}\left(\triangle\right)_2$	95
25	0	CH ₃	C ₂ H ₅	п-C ₈ H ₁₇	Трифторацетат
26 (п=1)	0	CH ₃	C ₂ H ₅	изо-C ₄ H ₂	-
27	0	-(CH ₂) ₄ - NH ₂	C ₂ H ₅	п-C ₃ H ₇	бис-Трифтор- ацетат

Таблица 2.

Соединение	ИК, $\text{VS}, \text{cm}^{-1}$	ЯМР в CDCl_3	Химсдвиги, м. д./TМС
1	2	3	4
1	NH : 3500-230 C=O : 1600	m: 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 3500-3200 CO сложный эфирный 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)
11		Массивы: 9H (4.7-3.2) 25H (2.5-1)	d: 6H (1)
12	NH 3600-2300 CO сложный эфир 1725 CO амид 1630	Массивы: 6H (3-4.5) 20H (1.2-2.5)	q: 2H
13	NH ₂ +3600-2300 CO сложный эфир 1730 CO амид 1650-1550	Массивы: 6H (4.5-3.3) 35H (0.3-2.5)	4H обмениваемые (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)

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
15	NH 3500-3000 C=O 1680-1550	Массивы: 19Н (2.5-0.9) 7Н (4.5-2.5) 8Н (0.9-0.1) ЯМК в D ₂ O	S: 3Н(1.9)
16	NH 3600-3100 C=O сложный эфир 1725 C=O амид 1620	Массивы: 6Н (3-4.5) 27Н (0.1-2.5)	
17	NH 3300 C=O сложный эфир 1725 C=O амид 1620	Массивы: 24Н (2.4-0.7) S: 2Н (6.8) 6Н (4.6-3.4)	
18	NH 3300 C=O сложный эфир 1725 C=O амид 1610	Массивы: 25Н (2.5-0) 6Н (4.5-3)	
19	NH 3300 C=O сложный эфир 1725 C=O амид	Массивы: 5Н (4.5-3) 25Н (0.7-2.5) 1Н (2.9)	
20	NH 3600-2500 C=O сложный эфир 1730 C=O амид 1610	Массивы: 6Н (3-4.6) 23Н (0.6-2.5)	
21	NH 3300 C=O сложный эфир 1735 C=O амид 1650-1600	Массивы: 11Н (4.6-2.9) S:3Н(2.1) 26Н (2.4-1)	
22	NH 3300 C=O сложный эфир 1725 C=O амид 1610	Массивы: 7Н (3.5) 28Н (0.5-2.6)	
23	NH ₂ +3 600-2400 C=O сложный эфир 1730 C=O амид 1650-1550	Массивы: 6Н (3-4.7) 30Н (0.8-2.6)	2Н обмениваемые (5.9)
24	NH 3700 C=O сложный эфир 1730 C=O амид 1600	Массивы: 32Н (2.6-0) 10Н (5-2.8)	
25	NH ₂ +3500-2300 C=O сложный эфир 1740 C=O амид 1650	Массивы: 6Н (3.5-4.6) 34Н (0.6-2.7)	3Н обмениваемые (8-9)
26	NH ₂ +3340-3200-3400 CO ед. эфир 1720 CO амид 1650	Массивы: 27Н (2.2-0.7) 7Н (4.8-3)	2Н обмениваемые (5.8)
27	NH ₂ +3300-2300 C=O кислота 1780 C=O сложный эфир 1740 C=O амид 1650	Массивы: 29Н (2.5-0.7) 4Н (2.5-3.5)	4Н (4.5-3.5) ЯМР в D ₂ O

Таблица 3

Соединение	Доза, мг/кг 5		% ингибирования после, ч	
			1	6
Каптоприл	5	ВВ	76	30
	5	ЧР	87	30
1	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

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

 Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03