

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231956
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 08 07 74
(21) (PV 4845-74)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 07 73
(9954/73) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 13 01 84
(45) Vydáno 15 12 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 498/14

(72) Autor vynálezu STÜTZ PETER, REINACH, STADLER PAUL, BIEL-BENKEN (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu SANDOZ A.G., BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby derivátů oktahydrooxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazinu

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů oktahydrooxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazinu.

Dosud jedinou syntézu pro přípravu sloučenin se základním skeletem odpovídajícím vzorci I popisuje A. Hofmann a další v Helv. Chim. Acta **46**, 2306 (1963). Tato syntéza probíhá přes řadu stupňů, z nichž se zejména acylace odpovídajících diketopiperazinů a následující cyklizace na cykloestery ukázaly jako kritické.

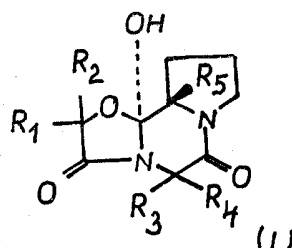
Cyklizace podle vynálezu nebyla v literatuře dosud popsána. Jediná známá metoda cyklizace, která se dá přibližně srovnávat s postupem podle této přihlášky vynálezu, je popsána G. Lucentem v Chemical Communications (1971) 1605. Umožňuje přípravu azocyklolů, avšak pouze tehdy, je-li aminoskupina výchozí látky aktivována.

Hydroxyskupina v poloze 2 sloučenin vzorce II, které se používají jako výchozí látky podle tohoto vynálezu, se nemusí aktivovat. Cyklizace podle předloženého vynálezu poskytuje žádané sloučeniny vzorce I ve výtěžcích větších než 70 %.

Další výhodou postupu podle vynálezu je, že se sloučeniny vzorce II dají snadno čistit, což není možné v případě výchozích látek (acylovaných diketopiperazinů), které se používají při postupu popsaném A. Hofmannem.

2

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů oktahydrooxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazinu obecného vzorce I



v němž

R₁ znamená kyanoskupinu nebo skupinu —COX, přičemž X znamená aminoskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₃ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₄ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku monosubstituovanou benzylovou skupinu a

R₅ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku.

Alkoxy skupina ve skupině —COX, která je definována ve významu symbolu R₁, obsahu-

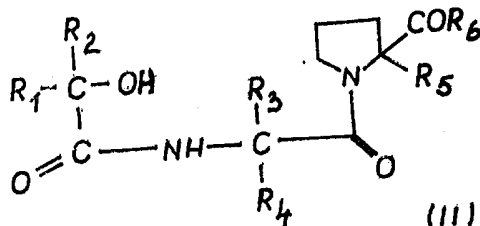
je 1 až 6 atomů uhlíku, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a zejména 1 nebo 2 atomy uhlíku.

Alkylové skupiny ve významu symbolů R_2 , R_3 a R_4 obsahují 1 až 5, popřípadě 1 až 6 atomů uhlíku, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku.

Znamenají-li symboly R_3 a R_5 alkylové skupiny, pak jsou tyto alkylové skupiny představovány zejména methylovými skupinami.

Alkylová skupina ve významu symbolu R_4 může obsahovat 1 až 6 atomů uhlíku, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku. Alkoxyskupina jako možný substituent benzylové skupiny ve významu symbolu R_4 obsahuje výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a znamená zejména methoxyskupinu.

Podle vynálezu se ke sloučeninám obecného vzorce I dospěje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



v němž

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají shora uvedený význam a

R_6 znamená pentafluorfenoxyskupinu nebo pentachlorfenoxyskupinu, N-sukcinimidoxykupinu, fenylthioskupinu nebo p-chlorfenylthioskupinu nebo popřípadě nitroskupinu nebo/a methylovou skupinou nebo chlorem monosubstituovanou nebo disubstituovanou nitrofenoxyskupinu, podrobuje intramolekulární kondenzaci v přítomnosti báze.

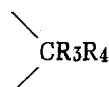
Cyklizace postupem podle vynálezu je rozhodující měrou závislá na použitém rozpouštědle, teplotě, stupni zředění, jakož i na síle báze; tyto faktory se vzájemně ovlivňují.

Tak je volba bází, popřípadě intenzita bází závislá zejména na zvoleném rozpouštědle: zatímco v bezvodém, aprotickém prostředí se mohou používat silné báze, provádí se cyklizace ve vodném prostředí účelně za šetrných podmínek vzhledem k tomu, že jinak se sloučeniny vzorce I přímo zmýdelňují na odpovídající sloučeniny vzorce I, v němž R_1 znamená karboxylovou skupinu a tyto kyseliny se mohou z reakční směsi velmi obtížně izolovat.

Cyklizace podle vynálezu se provádí účelně v polárním rozpouštědle.

Vhodnými aprotickými polárními rozpouštědly jsou například dimethylsulfoxid, hexamethyltriimid kyseliny fosforečné, acetonitril, di-(nižší)alkylamidy organické karboxylové kyseliny jako je dimethylformamid atd.

Silnými bázemi, které se mohou používat při cyklizaci v bezvodém aprotickém prostředí, jsou báze, které mohou deprotonovat atom dusíku sousedící se skupinou



a které nereagují s karboxylovými skupinami, jako jsou například hydridy alkalických kovů, jako hydrid sodný, alkoxidy alkalických kovů, jako ethoxid sodný atd.

Při použití alkoxidu alkalického kovu jakožto báze se — pokud X znamená nižší alkoxyskupinu — používá účelně alkoxidu, který odpovídá alkoholu HX (jinak dochází k reesterifikaci). Z podobného důvodu [reakce $R_1 = COO-$ (nižší)alkoxyskupina na $R_1 = CONH_2$] se pak účelně jako báze nepoužívá také amidů alkalických kovů. Při tomto provedení postupu se používá výhodně 1 až 1,5 mol silné báze na 1 mol sloučeniny II.

Při cyklizaci ve vodném prostředí se účelně používá pomocného rozpouštědla.

Vhodnými rozpouštědly, které jsou za reakčních podmínek inertní a které jsou mísitelné s vodou, jsou například dimethylsulfoxid, dimethoxyethan, ethery s otevřeným řetězcem nebo cyklické ethery, jako dioxan nebo tetrahydrofuran, di(nížší)alkylamidy organické karboxylové kyseliny, jako dimethylformamid atd.

Ze shora uvedených důvodů se cyklizace podle vynálezu provádí ve vodném prostředí za slabě zásaditých podmínek, zejména při hodnotách pH 8 až 10.

Jako vodný roztok pufru je vhodný například roztok borátového, karbonátového nebo fosfátového pufru s hydroxylovými ionty. Zvláště vhodné je použití borátového pufru (pH=9) za přídavku katalytického množství 2-hydroxypyridinu.

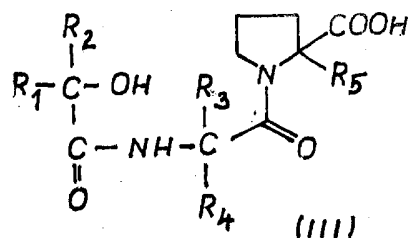
Dobré výsledky se dosahují při reakční teplotě mezi asi 0 a 30 °C. Účelně se pracuje při teplotě místnosti a pokud se pracuje v bezvodém prostředí, pak je vhodné pracovat za míchání.

Reakční teplota je závislá na ostatních reakčních podmínkách a na významu substituentů ve vzorci II. Může se měnit v rozmezí 1 až 10 hodin.

Zpracování získané reakční směsi za účelem izolace žádaných reakčních produktů se může provádět o sobě známým způsobem například extrakcí a popřípadě následující chromatografií.

Výchozí látky vzorce II jsou nové a jejich příprava tvoří rovněž součást vynálezu.

Ke sloučeninám obecného vzorce II se dospěje tím, že se na kyselinu obecného vzorce III



v němž

R₁ až R₅ mají shora uvedený význam,
působí sloučeninou vzorce IV



v němž

R₆ má shora uvedený význam,

nebo sloučeninou vzorce IVa



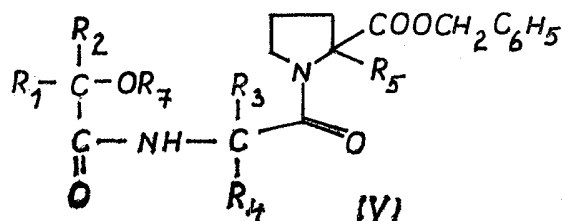
v němž

R₆ má shora uvedený význam.

Reakce sloučenin vzorce III se sloučeninami vzorce IV nebo IVa se může provádět o sobě známými metodami. Reakce se sloučeninou vzorce IV se provádí například v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu. Výhodně se používá nadbytku sloučeniny vzorce IV. Reakce se sloučeninou vzorce IVa se provádí například v přítomnosti slabé terciární organické báze, jako pyridinu nebo jeho homologů.

Takto získané sloučeniny vzorce II se mohou o sobě známým způsobem izolovat z reakční směsi.

Sloučeniny vzorce III, které jsou rovněž nové, se podle vynálezu získají tím, že se debenzylují sloučeniny obecného vzorce V



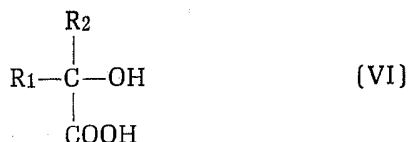
v němž

R₁ až R₅ mají shora uvedený význam a
R₇ znamená vodík nebo benzylovou skupinu.

Debenzylace sloučenin vzorce V se může provádět o sobě známými metodami. Hydrogenolytické odštěpení benzylové skupiny či benzylových skupin se provádí výhodně hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, výhodně paládia, na vhodném nosiči, jako na uhlí. Jako rozpouštědla jsou vhodná například ledová kyselina octová nebo ethanol nebo směs obou rozpouštědel, avšak výhodně ethylacetát, zejména pro debenzylaci sloučenin vzorce V, v němž R₂ znamená isopropyllovou skupinu.

Sloučeniny vzorce V se mohou získat například následujícím způsobem:

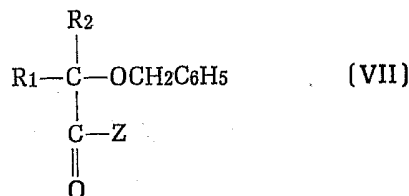
Derivát kyseliny tartronové vzorce VI



v němž

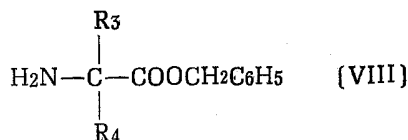
R₁ a R₂ mají shora uvedený význam,

nebo vzorce VII



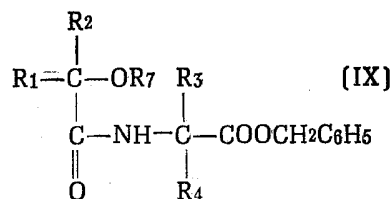
v němž

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam a
Z znamená aktivní složky kyseliny, například halogen, výhodně chlor,, se kondenzuje s benzylesterem aminokyseliny vzorce VIII



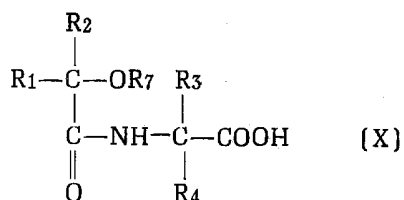
v němž

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, podle metod obvyklých v chemii peptidů, například pomocí karbodiimidové syntézy za vzniku sloučenin vzorce VI nebo výhodně v přítomnosti N-ethyl-diisopropylaminu, v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako například směsi methylenchloridu a dioxanu nebo dimethoxyethanu. Potom se ze získané sloučeniny vzorce IX



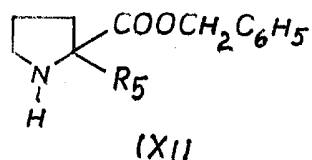
v němž

R₁ až R₄ a R₇ mají shora uvedený význam, odštěpí benzylová skupina či benzylové skupiny jakožto krycí skupiny, tj. podle volby esterbenzylové a popřípadě přítomné etherbenzylové seskupení současně nebo popřípadě selektivně jen esterbenzylová skupina, a to hydrogenolyticky o sobě známými metodami, výhodně katalytickou hydrogenací paládiem na uhlí, například v ledové kyselině octové nebo v ethanolu nebo ve směsi obou rozpouštědel, avšak výhodně v ethylacetátu, zejména pro sloučeninu vzorce IX, v němž R₂ znamená isopropyllovou skupinu, a získaná volná kyselina vzorce X



v němž

R₁ až R₄ a R₇ mají shora uvedený význam, se kondenzuje se sloučeninou vzorce XI



v němž

R₅ má shora uvedený význam, metodami obvyklými v chemii peptidů, například karbodiimidovou syntézou, v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako například methylenchloridu, dioxanu nebo dimethoxyethanu, při teplotě místnosti, přičemž se výhodně za účelem zamezení možné racemizace může 1-hydroxybenztriazol přidávat v alespoň ekvimolárním množství.

Část sloučenin vzorce I vyrobených postupem podle vynálezu je nová. Tyto nové sloučeniny jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka

VZOREC	sloučeniny vzorce I				
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Ia	CN	*	*	*	*
Ib	CONH ₂	*	*	alkyl, alkoxybenzyl	alkyl
Ic	COO-alkyl	alkyl s více než 1 atomem uhlíku	*	benzyl	CH ₃
	COO-alkyl	CH ₃			
Id	COO-alkyl	CH ₃	alkyl	benzyl	CH ₃
Ie	COO-alkyl		H	benzyl	alkyl s více než 1 atomem uhlíku
If	COO-alkyl	alkyl	alkyl	(nižší)alkoxybenzyl	H
Ig	COO-alkyl	alkyl s více než 2 atomy uhlíku	H	(nižší)alkoxybenzyl	H
Ih	COO-alkyl	CH ₃	H	benzyl, který je substituován jednou (nižší)alkoxyskupinou s alespoň 2 atomy uhlíku, o-methoxybenzyl, m-methoxybenzyl, p-methoxybenzyl	H
Ik	COOCH ₃ nebo COO-alkyl {alkyl = nižší alkyl s alespoň 3 atomy uhlíku}	CH ₃	H		

Vysvětlivky:

* = příslušný symbol má význam, který je pro něj uveden v bodu 1 předmětu vynálezu

alkyl = rozumí se vždy nižší alkylový zbytek.

Syntéza sloučenin vzorce I je významná s ohledem na syntetickou přípravu peptidických alkaloidů námelového typu. Ve sloučeninách vzorce I se může zbytek $R_1 = \text{COO}$ - (nižší)alkyl přeměnit o sobě známými metodami na aminoskupinu. Přeměna sloučenin vzorce I, v němž R_1 znamená karboxamidoskupinu nebo kyanoskupinu, na odpovídající aminoderiváty se může rovněž provádět o sobě známými metodami. Také reakce solí 2-aminoderivátů sloučenin vzorce I s kyselinou lysergovou nebo s jejími deriváty se může provádět o sobě známými metodami.

Co do farmakodynamických účinků mají tyto peptidické alkaloidy jak známo účinky na centrální nervový systém a ovlivňují jak centrální, tak i periferní oběhový systém. Tak vykazují například jak serotoninantagonistickou aktivitu, tak dále mají tonizující účinek na cévy a blokují účinnost α -receptorů.

Výchozí látky jsou buď známé, nebo se mohou vyrobit o sobě známými metodami nebo analogicky jako metodami zde popsanými nebo analogicky jako o sobě známými metodami.

V následujících příkladech, které blíže ilustrují provedení postupu podle vynálezu, jsou všechny údaje teplot ve stupních Celsia.

Příklad 1

2-ethoxykarbonyl-2-methyl-5-benzyl-10b-hydroxy-3,6-dioxooktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1]pyrazin

K 10,54 g (20 mmol) p-nitrofenylesteru N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolinu ve 250 ml absolutního dimethylformamidu se při teplotě místnosti přidá 5 g Lindeho molekulárního síta a směs se míchá 15 minut. Potom se přidá 25 mmol hydridu sodného (například 950 mg (63 % olejovité suspenze) a reakční směs se míchá za vyloučení vlhkosti ještě 2 hodiny při teplotě místnosti. Za účelem zpracování se převážná část rozpouštědla oddestiluje ve vakuu, ke zbytku se za intenzivního chlazení přidá asi 50 ml ethanolu za účelem rozkladu a směs se ihned vylije do ochlazeného 1 N roztoku uhličitanu sodného. Reakční směs se dobře extrahuje chloroformem a dvakrát se promyje 1 N roztokem uhličitanu sodného. Po vysušení síranem sodným a po odpaření rozpouštědla se získá krystalický surový produkt, ze kterého se získá titulní sloučenina ve formě bezbarvých jehlic krystalizací z isopropyletheru; teplota tání 134 až 136 °C, $[\alpha]_D^{20} = -25,2^\circ$ ($c = 1,5$ v ethanolu).

p-nitrofenylester N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolinu, který se používá jako výchozí látka, se vyrábí například následujícím způsobem:

a) benzylester N-(2R-2-benzyl-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalaninu

K 12,75 g (50 mmol) benzylesteru L-fenylalaninu ve 250 ml absolutního methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 12,9 ml (75 mmol) N-ethyl-diisopropylaminu. Potom se za míchání přikape roztok 13,5 g (50 mmol) monoethylsterchloridu kyseliny S-(+)-methylbenzyloxymalonové v 50 ml absolutního methylenchloridu a směs se míchá dále 1 hodinu při teplotě 0 °C. Za účelem zpracování se reakční směs za studena promyje nasyceným roztokem kyselého uhličitanu sodného. Následující extrakcí methylenchloridem, vysušením síranem sodným a odpařením rozpouštědla se získá titulní sloučenina ve formě olejovitého zbytku, který se ihned dále zpracovává. $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ ($c = 2$, chloroform).

b) N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonyl)-L-fenylalanin

Za účelem odštěpení benzylových krycích skupin se olejovitý zbytek získaný ve stupni a) rozpustí v 450 ml ethylacetátu a provádí se hydrogenace za použití 10 g paládía na uhlí jako katalyzátoru (10 % paládía) při atmosférickém tlaku a při teplotě místnosti. Po 8 až 16 hodinách se spotřebuje asi 2,2 litru vodíku. Směs se zfiltruje a po zahuštění filtrátu se získá titulní sloučenina ve formě bezbarvé pryskyřice.

sůl s brucinem:

z absolutního ethylacetátu, teplota tání 110 až 112 °C, $[\alpha]_D^{20} = +29,8^\circ$ ($c = 1$, chloroform).

c) benzylester N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolinu

14 g pryskyřice získané ve stupni b) se rozpustí v 300 ml ethylacetátu při teplotě místnosti a po přidání 13,5 g (0,1 mol) 1-hydroxybenzotriazolu (vysušeného nebo s obsahem vlhkosti) se směs míchá po dobu 10 minut. Do téměř čirého roztoku se potom přidá 10,3 g (50 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá dalších 10 minut. Někdy se přikape 10,3 g (50 mmol) benzylesteru L-prolinu v 50 ml ethylacetátu během 5 minut a směs se míchá ještě 90 minut. Po odfiltrování sraženiny se filtrát odpaří a zbytek se vyjme etherem, aby se poslední stopy dicyklohexylkarbodiimidu odstranily krystalizací. Filtrát se promyje studeným 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem kyselého uhličitanu sodného a ledovou vodou. Po vysušení síranem sodným a po oddestilování rozpouštědla zbude titulní sloučenina ve formě pryskyřičnatého zbytku.

d) N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolin

Shora získaný ester podle c) se rozpustí v 300 ml ethylacetátu a roztok se hydrogenuje jak popsáno ve stupni b) pomocí 5 g paládia na uhlí jako katalyzátoru (10 % paládia). Po stejném zpracování se získá bezbarvá pryskyřice, která se jako taková dále zpracovává v následujícím stupni.

e) p-nitrofenylester N-2R-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl-L-fenylalanyl-L-prolinu

16,5 g kyseliny získané ve stupni c) se rozpustí ve 400 ml ethylacetátu a k získanému roztoku se postupně přidá 13,9 g (0,1 mol) p-nitrofenolu a 10,3 g (0,05 mol) dicyklohexylkarbodiimidu. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se důkladně promyje 1 N roztokem kyselého uhlíčitanu sodného. Po vysušení síranem sodným a po odpaření rozpouštědla vykristaluje zprvu olejovitá titulní sloučenina ze směsi methylenchloridu a etheru. Získají se nažloutlé krystaly, které se za účelem dalšího čištění rozpustí v ethylacetátu. Nerozpustné složky se odfiltrují, filtrát se šetrně odpaří a zbytek se znovu překrystaluje z isopropyletheru. Po vysušení při 60 °C ve vysokém vakuu se získají slabě nažloutlé krystaly o teplotě tání 121 až 123 °C, $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ ($c = 1$, chloroform).

Příklad 2

2-ethoxykarbonyl-2-methyl-5-benzyl-10b-hydroxy-3,6-dioxooktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin

Postupuje se analogicky jako v příkladu 1 a cyklizací 2,4-dinitrofenylesteru N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolinu [t. t. 125 až 155 °C z etheru; $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ ($c = 1$, chloroform)] se získá titulní sloučenina o teplotě tání 134 až 136 °C, $[\alpha]_D^{20} = -25,2^\circ$ ($c = 1,5$, v ethanolu).

Ester používaný jako výchozí látka se získá analogickým postupem jako je popsán ve stupni e) příkladu 1 reakcí kyseliny s 18,4 g (0,1 mol) 2,4-dinitrofenolu.

Příklad 3

2-ethoxykarbonyl-2-methyl-5-benzyl-10b-hydroxy-3,6-dioxooktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin

Postupuje se analogicky jako v příkladu 1 a cyklizací 2,4-dinitro-6-methylfenylesteru N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolinu [t. t. 140 až 141 stupňů Celsia z etheru; $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 1$, chloroform)] se získá titulní sloučenina o teplotě tání 134 až 136 °C, $[\alpha]_D^{20} = -25,2^\circ$ ($c = 1,5$ v ethanolu).

Ester používaný jako výchozí látka se získá analogickým postupem jako je popsáno ve stupni e) příkladu 1 reakcí kyseliny s 19,8 g (0,1 mol) 4,6-dinitro-o-kresolu.

Příklad 4

2-ethoxykarbonyl-2-methyl-5-benzyl-10b-hydroxy-3,6-dioxooktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin

Postupuje se analogicky jako v příkladu 1 a cyklizací pentachlorfenylesteru N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolinu [t. t. 140 až 142 °C ze směsi etheru a isopropyletheru]; $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ ($c = 1$, chloroform)] se získá titulní sloučenina o teplotě tání 134 až 136 °C, $[\alpha]_D^{20} = -25,2^\circ$ ($c = 1,5$, v ethanolu).

Ester používaný jako výchozí látka se získá analogicky jako je popsáno ve stupni e) příkladu 1 reakcí kyseliny s 26,6 g pentachlorfenolu.

Příklad 5

2-ethoxykarbonyl-2-isopropyl-5-benzyl-10b-hydroxy-3,6-dioxooktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin

Metodou popsanou v příkladu 1 se zcela analogicky cyklizací p-nitrofenylesteru N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylisovaleryl)-L-prolinu získá titulní sloučenina po chromatografii na silikagelu v krystalickém stavu, teplota tání 152 až 154 °C; $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ ($c = 1$, ethanol).

N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylisovaleryl)-L-fenylalanyl-L-prolin se získává analogicky jako je popsáno ve stupni d) a jeho p-nitrofenylester se získává analogicky jako je popsáno ve stupni e) příkladu 1. Ve stupni a) se přitom jako reakční složky používá monoethylesterchloridu S-(+)-isopropylbenzyloxymalanové kyseliny. Meziprodukty vznikající v jednotlivých stupních nebylo možno získat v krystalickém stavu a také prolin získaný podle odst. d) a p-nitrofenylester získaný podle odst. e) se dále zpracovávají ve formě surového produktu.

Příklad 6

2-ethoxykarbonyl-2,5-diisopropyl-10b-hydroxy-3,6-dioxooktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin

Metodou popsanou v příkladu 1 se zcela analogicky cyklizací p-nitrofenylesteru N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylisovaleryl)-L-valyl-L-prolinu získá čistá titulní sloučenina o teplotě tání 103 až 104 °C; $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ ($c = 1$, ethanol).

N-(2R-hydroxy-2-ethoxykarbonylisovaleryl)-L-valyl-L-prolin používaný jako výchozí látka se získává analogicky jako je popsáno

ve stupni d) a jeho p-nitrofenylester analogicky jako ve stupni e) příkladu 1.

Ve stupni a) se přitom jako reakční složky kondenzují monoethylesterchlorid kyseliny S-(+)-isopropylbenzyloxymalonové a benzylester L-valinu. Meziprodukty v jednotlivých stupních se vylučují v pryskřičném stavu a nelze je získat v krystalické formě.

Metodou popsanou v příkladu 1 se mohou analogicky vyrobit také následující sloučeniny vzorce I a to cyklizací sloučeniny vzorce

II. Teploty tání uváděné v tabulce platí pro sloučeniny vzorce I, které krystalují z isopropyletheru.

Rovněž tak se mohou získat sloučeniny vzorce III používané jako výchozí látky analogickým postupem jako je popsán ve stupni d) a sloučeniny vzorce II analogickým postupem jako je popsán ve stupni c) příkladu 1, a to za použití sloučeniny vzorce VIII a sloučeniny vzorce VII ve stupni a) jako výchozí látky.

pří- klad	sloučenina I	teplota tání (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	výchozí látka III a II	sloučenina VII s VIII podle stupně a) příkladu 1
7	2-ethoxykarbonyl-2-methyl-5-isopropyl-10b-hydroxy-3,6-dioxo-oktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin	104 až 105	-7° (c=2, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-valyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	monoethylsterchlorid kyseliny S-(+)-methyl-benzylloxymalonové (VIIa) s benzylesterem L-valinu
8	2-ethoxykarbonyl-2,5,5-trimethyl-10b-hydroxy-3,6-dioxo-oktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin	111 až 113	+42,7° (c=1, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)- α -methylalanyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	VIIa s benzylesterem α -methylalaninu
9	2-ethoxykarbonyl-2-methyl-5-isobutyl-10b-hydroxy-3,6-dioxo-oktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin	100 až 101	-21° (c=1, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-leucyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	VIIa s benzylesterem L-leucinu
10	2-ethoxykarbonyl-2-methyl-5-(p-methoxybenzyl)-10b-hydroxy-3,6-dioxo-oktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin	156 až 158	-23° (c=1, pyridin)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-(p-methoxy)fenylalanyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	VIIa s benzylesterem L-(p-methoxy)fenylalaninu
11	2-ethoxykarbonyl-2,5 β -dimethyl-5 α -benzyl-10b-hydroxy-3,6-dioxo-oktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin	115 až 117	+70° (c=1, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L- α -methylfenylalanyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	VIIa s benzylesterem L- α -methylfenylalaninu
12	2-ethoxykarbonyl-2,10 α -dimethyl-5-benzyl-10b-hydroxy-3,6-dioxo-oktahydro-8H-oxazolo-[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin	112 až 114	+20,8° (c=1, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L- α -methylprolin a jeho p-nitrofenylester	VIIa s benzylesterem L-fenylalaninu a při stupni c) + benzyl- ester L- α -methylprolinu

pří- klad	sloučenina I	teplota tání [°C]	$[\alpha]_D^{20}$	výchozí látka III a II	sloučenina VII s VIII podle stupně a) příkladu 1
13	2-ethoxykarbonyl-2-ethyl- -5-benzyl-10b-hydroxy- -3,6-dioxooktahydro- -8H-oxazol[3,2-a]pyrrolo- [2,1-c]pyrazin	161 až 163	-15,7° (c=1, pyridin); -21,6° (c=1, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxy- karbonylbutyryl)-L-fenylala- nyl-L-prolin a jeho p-nitro- fenylester	monoethylsterchlorid kyseliny S-(+)-ethyl- benzyloxymalonové (VIIb) s benzyloxyterem L-fe- nylalaninu
14	2-ethoxykarbonyl-2-ethyl- -5-isopropyl-10b-hydroxy-3,6- -dioxooktahydro-8H-oxazolo- [3,2-a]pyrrolo[2,1-c]- pyrazin	94 až 95	+0,8° (c=2, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxy- karbonylbutyryl)-L-valyl- -L-prolin a jeho p-nitro- fenylester	VIIb s benzyloxyterem L-valinu
15	2-ethoxykarbonyl-2- -ethyl-5-isobutyl-10b- -hydroxy-3,6-dioxooktahydro- -8H-oxazol[3,2-a]pyrrolo- [2,1-c]pyrazin	94 až 96	-3,5° (c=1, methylen- chlorid); -5,2° (c=2, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxy- karbonylbutyryl)-L-leucyl- -L-prolin a jeho p-nitro- fenylester	VIIb s benzyloxyterem L-leucinu
16	2-ethoxykarbonyl-2-iso- propyl-5 α -benzyl-5 β -me- thyl-10b-hydroxy-3,6- -dioxooktahydro-8H- oxazol[3,2-a]pyrrolo- [2,1-c]pyrazin	196	+68° (c=1, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxy- karbonylisovaleryl)-L- α -me- thylfenylalaninyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	benzyloxyter L- α -methyl- fenylalaninu s mono- ethylsterchloridem kyseliny S-(+)-isopro- pylbenzyloxymalonové (VIIc)
17	2-ethoxykarbonyl-2-iso- propyl-5-n-propyl-10b- -hydroxy-3,6-dioxo- oktahydro-8H-oxazolo- [3,2-a]pyrrolo[2,1-c]- pyrazin	109 až 110	+27° (c=2, dimethyl- formamid)	N-2R-2-hydroxy-2-ethoxy- karbonylisovaleryl)-L-norva- lyl-L-prolin a jeho p-nitro- fenylester	VIIc s benzyloxyterem L-norvalinu
18	2-ethoxykarbonyl-2-iso- propyl-5-sekbutyl-10b- -hydroxy-3,6-dioxookta- hydro-8H-oxazol[3,2-a]- pyrrolo[2,1-c]pyrazin	103 až 104	+20° (c=1, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxy- karbonylisovaleryl)-L-iso- leucyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	VIIc s benzyloxyterem L-iso-leucinu

pří- klad	sloučenina I	teplota tání (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	výchozí látka III a II	sloučenina VII s VIII podle stupně a) příkladu 1
19	2-ethoxykarbonyl-2-iso- propyl-5-isobutyl-10b- -hydroxy-3,6-dioxo- oktahydro-8H-oxazolo- [3,2-a]pyrrolo[2,1-c]- pyrazin	99 až 100	-6,3° (c=2, pyridin); -0,5° (c=2, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxy- karbonylisovaleryl)-L- leucyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	VIIc s benzylesterem L-leucinu
20	2-ethoxykarbonyl-2-n-pro- pyl-5,5-dimethyl-10b- -hydroxy-3,6-dioxookta- hydro-8H-oxazolo[3,2-a]- pyrrolo[2,1-c]pyrazin	88 až 89	+42° (c=2, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxy- karbonyl-n-valeryl)- α -methyl- alanyl-L-prolin a jeho p-nitro- fenylester	benzylester α -methyl- alaninu s monoethyl- esterchloridem kyseliny S-(+)-n-propylbenzyl- oxymalonové (VIIId)
21	2-ethoxykarbonyl-2- -ethyl-5,5-dimethyl- -10b-hydroxy-3,6-di- oxooktahydro-8H-oxazolo- [3,2-a]pyrrolo[2,1-c]- pyrazin	110 až 111	+45,5° (c=1, ethanol)	N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxy- karbonylbutyryl)- α -methyl- alanyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	IVb s benzylesterem α -methylalaninu
22	2-karboxamido-2- -methyl-5-benzyl- -10b-hydroxy-3,6- -dioxooktahydro-8H- -oxazolo[3,2-a]pyrro- lo[2,1-c]pyrazin	amorfní látka		N-(2S-2-hydroxy-2-karbox- amidopropionyl)-L-fenyl- alanyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	monoamid S-methylhydroxy- malonové kyseliny (slou- čenina VI) s benzyleste- rem L-fenylalaninu
23	2-kyano-2,5-diisopro- pyl-10b-hydroxy-3,6- -dioxooktahydro-8H- -oxazolo[3,2-a]pyrro- lo[2,1-c]pyrazin	amorfní látka		N-(2S-2-hydroxy-2-kyano- isovaleryl)-L-valyl-L-prolin a jeho p-nitrofenylester	S-isopropylkyano- benzyloxycetylchlorid s benzylesterem L-valinu

Příklad 24

2-ethoxykarbonyl-2-methyl-5-benzyl-10b-hydroxy-3,6-dioxooktahydrooxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin

527 mg p-nitrofenylesteru kyseliny N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolinu se rozpustí při teplotě 20 °C ve 40 ml dioxanu a k tomuto roztoku se přidá 10 ml vodného roztoku směsi kyselého uhlíčitanu sodného a uhlíčitanu sodného (pH=10). Po 3 hodinách se směs zředí 100 ml methylenchloridu a 50 ml 2 N roztoku uhlíčitanu sodného a třikrát se extrahuje 50 ml methylenchloridu. Organická fáze se promyje 3× 2 N roztokem uhlíčitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na 50-násobném množství silikagelu, přičemž se titulní sloučenina vymývá 1 % methanolem v methylenchloridu. Titulní sloučenina krystaluje z isopropyletheru ve formě bezbarvých jehlic o teplotě tání 134 až 136 °C. $[\alpha]_D^{20} = 34^\circ$ (c = 0,5, pyridin).

p-nitrofenylester N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolinu používaný jako výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

a) benzylester N-(2R-2-benzyl-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolinu

4,47 g (10 mmol) hydrobromidu benzylesteru L-fenylalanyl-L-prolinu se rozpustí ve 100 ml absolutního methylenchloridu, při -40 °C se za míchání přidá 2,5 g (10 mmol) monoethylesterchloridu kyseliny S-(+)-methylbenzylloxymalonové a potom 20 ml abso-

lutního pyridinu. Po zahřátí na 0 °C se směs udržuje ještě 15 hodin při této teplotě. Za účelem zpracování se reakční směs dobře protřepe s 50 ml nasyceného roztoku uhlíčitanu sodného a pak se promyje vodou. Po extrakci 100 ml methylenchloridu se spojené organické fáze vysuší a odpaří se ve vakuu. Titulní sloučenina krystaluje po vyjmutí zbytku etherem, teplota tání 120 až 121 °C, $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c=1, pyridin).

b) N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolin

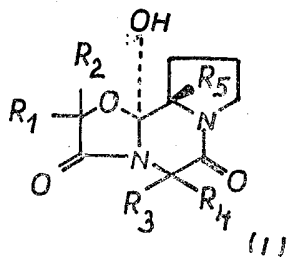
2,2 g esteru získaného podle odst. a) se hydrogenuje v 50 ml ledové kyseliny octové a 50 ml ethanolu za použití 1 g paládiumu na uhlí (10% paládium) při teplotě místnosti za atmosférického tlaku. Po filtraci se filtrát odpaří, přičemž se za použití xylenu odstraní poslední zbytky ledové kyseliny octové.

c) p-nitrofenylester N-(2R-2-hydroxy-2-ethoxykarbonylpropionyl)-L-fenylalanyl-L-prolinu

406 mg (1 mmol) takto získané pěny se rozpustí v 50 ml methylenchloridu a k roztoku se přidá 0,8 ml absolutního pyridinu (10 mmol) a 325 mg di-p-nitrofenylsulfidu. Směs se ponechá v klidu přes noc při 0 °C a potom se obvyklým způsobem extrahuje směsí kyselého uhlíčitanu sodného a methylenchloridu. Po odpaření extraktu vysušeného síranem sodným vykřystaluje titulní sloučenina přímo ze směsi methylenchloridu a isopropyletheru. Teplota tání 122 až 123 °C, $[\alpha]_{546}^{20} = -67,8^\circ$ (c=0,4, chloroform).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů oktahydrooxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazinu obecného vzorce I



v němž

R1 znamená kyanoskupinu nebo skupinu -COX, přičemž X znamená aminoskupinu nebo alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

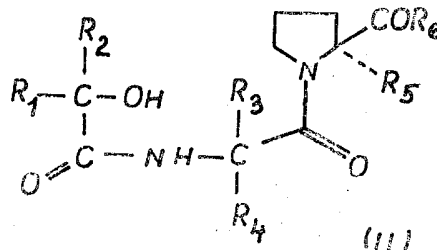
R2 znamená nižší alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku,

R3 znamená vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku,

R4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo nižší

alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku monosubstituovanou benzylovou skupinu a

R5 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



v němž

R1, R2, R3, R4 a R5 mají shora uvedený význam a

R6 znamená pentafluorfenoxyskupinu nebo pentachlorfenoxyskupinu, N-sukcinimidoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo p-chlorfe-

nylthioskupinu nebo popřípadě nitroskupinou nebo/a methylovou skupinou nebo chlorem monosubstituovanou nebo disubstituovanou nitrofenoxyskupinu, podrobuje intramolekulární kondenzaci v přítomnosti báze.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž R₁ má význam uvedený v bodě 1, R₂ znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo isopropyllovou skupinu, R₃ znamená vodík, R₄ znamená isopropyllovou skupinu, sek.-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a R₅ znamená vodík, vyznačující se tím, že se cyklizují sloučeniny obecného vzorce II, v němž R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ mají význam uvedený v tomto bodě shora a R₆ znamená popřípadě nitroskupinou nebo/a me-

thylovou skupinou nebo chlorem monosubstituovanou nebo disubstituovanou nitrofenoxyskupinu, fenylthioskupinu nebo p-chlorfenylthioskupinu.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce II, v němž R₁ až R₅ mají významy uvedené v bodě 2 a R₆ znamená p-nitrofenoxyskupinu, o,p-dinitrofenoxyskupinu, o-methyl-o',p-dinitrofenoxyskupinu.

4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se cyklizace provádí v polárním rozpouštědle.

5. Způsob podle bodů 1, 2, 3 nebo 4, vyznačující se tím, že se cyklizace provádí za bezvodých podmínek v přítomnosti silné báze v aprotickém polárním rozpouštědle.