



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

226950
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 207/16

[22] Přihlášeno 05 11 82
[21] [PV 7901-82]

[40] Zveřejněno 24 06 83

[45] Vydáno 15 05 86

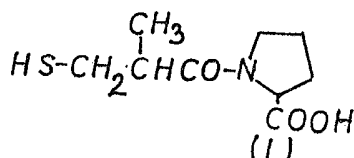
(75)
Autor vynálezu

FLEGELOVÁ ZUZANA dr. CSc., RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 1-(D-3-merkapt-2-methylpropionyl)-L-prolinu

1

Vynález se týká způsobu přípravy 1-(D-3-merkapt-2-methylpropionyl)-L-prolinu vzorce I



Látka vzorce I je v odborné literatuře známá pod generickým názvem captopril a používá se klinicky při léčení různých forem hypertenze. Mechanismus jejího anti-hypertenzního účinku je vysvětlován inhibičním účinkem na enzym, který převádí angiotensin I na silně vasokonstrikčně účinný angiotensin II.

Syntéza látky vzorce I byla popsána D. W. Cushmanem a sp. v časopise Biochemistry 16, 5484, 1977. Vychází z terc.butylesteru L-prolinu, který se acyluje 3-acetylthio-2-methylpropionovou kyselinou v dichlormethanu za přítomnosti N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a v produktu se odstraní terc.butylskupina reakcí s anisolem a kyselinou trifluoroctovou. Získaná směs diastereoisomerů 1-(DL-3-acetylthio-2-methylpropionyl)-

2

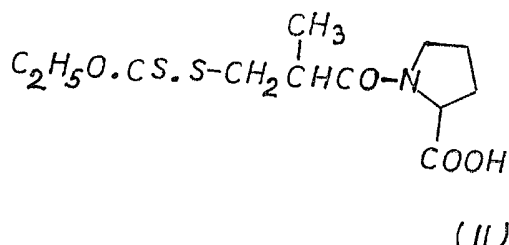
-L-prolinů se rozdělí krystalizací dicyklohexylamoniových solí a v izolovaném žádaném isomeru se odstraní S-acetylskupina působením methanolického roztoku amoniaku. Takto získaná látka vzorce I se pak čistí krystalizací své dicyklohexylamoniové soli, ze které se uvolní působením hydrogensulfátu draselného ve směsi vody a ethylacetátu.

Tento zdoluhavý a náročný způsob přípravy látky vzorce I je popsán též v NSR patentové přihlášce DOS č. 2 703 828. Zde jsou též bez popisu látek a uvedení konkrétního příkladu naznačeny další možnosti přípravy látky vzorce I, například reakce 1-(3-halogen-2-methylpropionyl)-prolinu se sloučeninami obsahujícími v molekule merkaptoskupinu substituovanou různými odštěpitelnými skupinami.

Využití 1-(3-halogen-2-methylpropionyl)-L-prolinů pro syntézu látky vzorce I je podstatou československého patentu č. 219 935. V této přihlášce je popsána příprava 1-(D-3-brom-2-methylpropionyl)-L-prolinu acylací L-prolinu 3-brom-2-methylpropionylchloridem a jeho převedení na látku vzorce I reakcí s thiosíranem nebo trithiouhličitánem sodným a kyselou hydrolýzou neizolovaných produktů.

Způsob přípravy látky vzorce I podle vy-

nálezu spočívá v prvním stupni v reakci výše zmíněného 1-(D-3-brom-2-methylpropionyl)-L-prolinu, resp. jeho sodné soli se snadno dostupným O-ethylthiokarbonátem draselným ve vodném prostředí. Reakce probíhá již při teplotě místnosti a je skončena za 16 h. Produkt, 1-(D-3-ethoxythiokarbonylthio-2-methylpropionyl)-L-prolin vzorce II



se získá okyselením a odsátím nebo se přecistí rozpuštěním ve vodném roztoku uhlíčitanu sodného, filtrací roztoku s aktivním uhlím a okyselením filtrátu. Takto se získá dostatečně čistý krystalický produkt vzorce II ve výtěžku až 90 % teorie. Meziproduct vzorce II se pak převádí na látku vzorce I působením amoniaku ve vodném methanolu nebo ethanolu při teplotě místnosti. Reakce je skončena do 24 h. Látka vzorce I se pak izoluje okyselením reakční směsi, vytřepáním do ethylacetátu a po oddestilování rozpouštědla krystalizací ze směsi ethylacetátu a hexanu. Čistá látka vzorce I se získá ve výtěžku až 80 % teorie.

Výhody způsobu přípravy látky vzorce I podle vynálezu ve srovnání s dosud popsanými postupy spočívají v jednoduchosti provedení a dobré čistotě takto připravené látky vzorce I, která je příznivě ovlivněna tím, že se v posledním stupni syntézy na látku vzorce I převádí čistý, krystalický meziproduct vzorce II.

Podrobnosti způsobu přípravy podle vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

1-(D-3-Ethoxythiokarbonylthio-2-methylpropionyl)-L-prolin

K roztoku 52,8 g monohydrátu 1-(D-3-

-brom-2-methylpropionyl)-L-prolinu a 11 g uhlíčitanu sodného ve 100 ml vody se přidá za míchání roztok 38 g O-ethylthiokarbonátu draselného v 80 ml vody a směs se ponechá v klidu 16 h při teplotě místnosti. Okyselí se 10% kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se z roztoku vyloučí produkt v olejovité nebo krystalické formě, a zahřívá se 40 minut na teplotu 70 °C. Po ochlazení se vyloučený krystalický produkt rozpustí alkalizací na pH 8 až 9 přidáním 10% roztoku uhlíčitanu sodného za míchání. Získaný žlutý roztok se zfiltruje s aktivním uhlím a okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 2. Vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou a suší. Získá se 49,2 g (86,1 % teorie) 1-(D-3-ethoxythiokarbonylthio-2-methylpropionyl)-L-prolinu s t. t. 60 až 64 °C, který je dostatečně čistý pro další stupeň syntézy. Vzorek překrystalovaný z vodného ethanolu a vysušený za sníženého tlaku (13,3 Pa) po dobu 8 h mění při 53 °C krystalovou modifikaci a taje při 79 až 80 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -175,3^\circ$ (c = 1, ethanol).

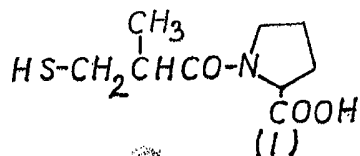
Příklad 2

1-(D-3-Merkapto-2-methylpropionyl)-L-prolin

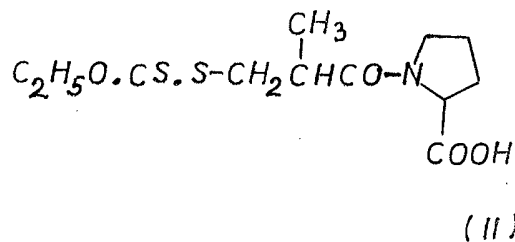
49 g 1-(D-3-ethoxythiokarbonylthio-2-methylpropionyl)-L-prolinu se rozpustí v 50 ml ethanolu a k roztoku se přidá 90 ml 25% vodného amoniaku. Směs se ponechá v klidu při teplotě místnosti 24 h, zahustí se na odparce za sníženého tlaku na objem asi 60 ml a po zředění přidáním 60 ml vody se protřepe dvakrát s etherem. Oddělený vodný roztok se okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a vyloučený olejovitý produkt se vytřepe do ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a ethylacetát se oddestiluje za sníženého tlaku. Krystalický produkt se získá rozpuštěním odparku v ethylacetátu a přidáním hexanu. Získá se 27,5 g (78,7 % teorie) 1-(D-3-merkapto-2-methylpropionyl)-L-prolinu s t. t. 103 až 105 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -130,7^\circ$ (c = 1, ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 1-(D-3-merkpto-2-methylpropyl)-L-prolinu vzorce I



význačující se tím, že se 1-(D-3-brom-2-methylpropionyl)-L-prolin reakcí O-ethyldithiokarbonátem draselným ve vodném roztoku převádí na krystalický 1-(D-3-ethoxythiokarbonylthio-2-methylpropionyl)-L-prolin vzorce II



ve kterém se ethoxythiokarbonylová skupina odstraní působením amoniaku ve vodném alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou v methanolu nebo ethanolu.