

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90014

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 99/02

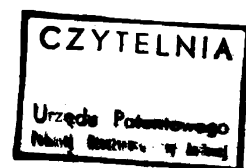
Zgłoszono: 08.07.74 (P. 172 545)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.² C07D 498/12

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania pochodnych ośmiowodoroo-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych ośmiowodoroo-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę cyjanową albo grupę o wzorze $-COX$, w którym X oznacza grupę aminową albo niższy rodnik $-O$ -alkilowy, R_2 oznacza niższą grupę alkilową, R_3 oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R_4 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę fenyłową, benzyłową albo grupę benzyłową jednopodstawioną niższą grupą alkoksylową, a R_5 oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową.

Rodnik O -alkilowy grupy $-COX$ oznaczonej przez R_1 może na przykład zawierać 1–6 atomów węgla, zwłaszcza 1–4 atomów węgla.

Oznaczona przez R_2 grupa alkilowa zawiera na przykład do atomów węgla, zwłaszcza 1–4 atomów węgla.

Jeżeli R_3 oraz R_5 oznaczają grupy alkilowe, wtedy grupy te zawierają korzystnie 1–4 atomów węgla i oznaczają zwłaszcza grupę metylową.

Grupa alkilowa wymieniona w definicji R_4 może zawierać korzystnie na przykład do 6 atomów węgla, zwłaszcza 1–4 atomów węgla. Grupy alkilowe wymienione jako ewentualne podstawniki grup fenyłowych lub benzyłowych w grupach aminowych względnie amidowych zawierają zwłaszcza 1–4 atomów węgla.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związek o wzorze 2, w którym R_1 – R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R_6 oznacza ewentualnie jedno- lub dwupodstawioną grupą nitrową i/lub grupą metylową lub chlorem grupę nitrofenoksylową, grupę pięciofluoro- lub pięciochlorofenoksylową, grupę N -sukcynimidoksylową, grupę fenylotio albo p -chlorofenylotio, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji w obecności zasady.

Korzystnie stosuje się do reakcji związki o wzorze 2, posiadające jako eliminowaną grupę R_6 rodnik o,p -dwunitrofenoksylowy, o -metylo- o , p -dwunitrofenoksylowy, pięciochlorofenoksylowy albo zwłaszcza p -nitrofenoksylowy.

Do reakcji tej nadają się zasady, które mogą odprotonować atom azotu sąsiadujący z grupą $>CR_3R_4$ i nie wchodzi w reakcję z grupami karbonyłowymi. Reakcję prowadzi się w roztworze. Korzystnie stosuje się polarne rozpuszczalniki.

Korzystnie prowadzi się kondensację wewnątrzcząsteczkową związku o wzorze 2 w bezwodnych warunkach cyklizacji w obecności mocnej zasady w aprotycznym polarnym rozpuszczalniku. Jako rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza dwumetyloformamid lub sulfotlenek dwumetylowy, jak również sześciometylotrójamid kwasu fosforowego lub acetonitryl. Jako mocne zasady można stosować na przykład wodorek sodowy albo alkohol sodowy. Korzystne okazuje się przy tym stosowanie zwłaszcza kombinacji dwumetyloformamidu lub sulfotlenku dwumetylowego z 1–1,5 molami wodoru sodowego w przeliczeniu na użytą ilość związku o wzorze 2. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej, w czasie 1–10 godzin.

Ponadto cyklizację można również prowadzić w wodnych układach buforowych ze związkami ułatwiającymi rozpuszczanie przy wartości pH 8–10. W tym celu rozpuszcza się związek o wzorze 2 w obojętnym mieszącym się z wodą rozpuszczalniku, takim jak dioksan, dwumetoksyetan, czterowodorofuran, dwumetyloformamid lub sulfotlenek dwumetylowy, dodaje wodny roztwór buforu o wartości pH 8–10, taki jak na przykład roztwór boranu, węglanu, fosforanu z jonami wodorotlenowymi i pozostawia przez szereg godzin w temperaturze 0–30°C. Szczególnie korzystne jest stosowanie buforu boranowego (pH 9) z dodatkiem katalitycznych ilości 2-hydroksypirydyny.

Wytworzone mieszaniny reakcyjne przerabia się, celem wyodrębnienia pożądaných produktów końcowych, w znany sposób, na przykład drogą ekstrakcji i ewentualnie następującej chromatografii.

Związki wyjściowe o wzorze 2 są nowe.

Związki o wzorze 2 wytwarza się przez kondensację pochodnej dwupeptydowej o wzorze 3, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a HY oznacza mocny kwas mineralny, z pochodną kwasu tartronowego o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza reaktywny składnik kwasowy na przykład atom chlorowca, zwłaszcza chloru, w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji, na przykład w chlorowanych węglowodorach albo eterach, w temperaturze od –50°C do +20°C, w obecności słabej trzeciorzędowej zasady organicznej, zwłaszcza pirydyny lub jej homologów, po czym odszczepia się hydrogenolitycznie benzytowe grupy ochronne od wytworzonego związku o wzorze 5, w którym R_1 – R_5 mają wyżej podane znaczenie, w znany sposób, korzystnie drogą uwodornienia katalitycznego w obecności palladu osadzonego na węglu, na przykład w kwasie octowym lodowatym lub etanolu albo w mieszaninie obu rozpuszczalników, zwłaszcza jednak w octanie etylu, szczególnie w przypadku związku o wzorze 5, w którym R_2 oznacza grupę izopropylową i następnie wytworzony wolny kwas o wzorze 6, w którym R_1 – R_5 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji korzystnie z nadmiarem związku o wzorze 7, w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie, w znany sposób, na przykład w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu, albo też ze związkiem o wzorze 7a w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie w obecności słabej trzeciorzędowej zasady organicznej, takiej jak pirydyna albo jej homologi. Tak wytworzone związki o wzorze 2 można w znany sposób wyodrębniać z mieszaniny reakcyjnej.

Dalszy korzystny sposób wytwarzania związków o wzorze 2 polega na kondensacji pochodnej kwasu tartro nowego o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo o wzorze 4, z estrem benzylovym aminokwasu o wzorze 9, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, sposobami znanymi w chemii peptydów, na przykład drogą syntezy przy zastosowaniu karbodwuimidu albo korzystnie w obecności N-etylo-dwuizopropylaminy, w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika, takiego jak chlorek metylenu, dioksan albo dwumetoksyetan. Następnie od wytworzonego związku o wzorze 10, w którym R_1 – R_4 mają wyżej podane znaczenie, a R_7 oznacza atom wodoru albo grupę benzylovą, odszczepia się hydrogenolitycznie ochronne grupy benzytowe, to znaczy dowolnie grupę estru benzylovego i ewentualnie występującą grupę eteru benzylovego jednocześnie albo ewentualnie selektywnie tylko grupę estru benzylovego w znany sposób, korzystnie drogą katalitycznego uwodorniania w obecności palladu osadzonego na węglu, na przykład w kwasie octowym lodowatym lub etanolu albo w mieszaninie obydwu rozpuszczalników, zwłaszcza jednak w octanie etylu, zwłaszcza w przypadku związku o wzorze 10, w którym R_2 oznacza grupę izopropylową i wytworzony wolny kwas o wzorze 11, w którym R_1 – R_4 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się ze związkiem o wzorze 12, w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie, sposobami stosowanymi w chemii peptydów, na przykład drogą syntezy przy zastosowaniu karbodwuimidu, w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika, takiego jak chlorek metylenu, dioksan albo dwumetoksyetan, w temperaturze pokojowej, przy czym korzystnie celem uniknięcia ewentualnej racemizacji można dodać 1-hydroksybenzotriazolu w ilości co najmniej równomolowej. Następnie od wytworzonego związku o wzorze 13, w którym R_1 – R_5 mają wyżej podane znaczenie, względnie o wzorze 5, odszczepia się hydrogenolitycznie ochronne grupy benzytowe w znany sposób, korzystnie drogą uwodorniania katalitycznego w obecności palladu osadzonego na węglu, na przykład w kwasie octowym lodowatym lub alkoholu albo w mieszaninie obydwu rozpuszczalników, zwłaszcza jednak w octanie etylu, zwłaszcza w przypadku związku o wzorze 13 względnie 5, w którym R_2 oznacza grupę izopropylową i wytworzony wolny kwas o wzorze 6, kondensuje się korzystnie z nadmiarem związku o wzorze 7, w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu albo ze związkiem o wzorze 7a w obecności słabej trzeciorzędowej zasady organicznej, takiej jak pirydyna albo jej homologi. Związki o wzorze 2 można wyodrębniać z mieszaniny reakcyjnej w znany sposób.

Synteza związków o wzorze 1 ma znaczenie w związku z syntetycznym wytwarzaniem alkaloidów peptydowych typu sporyszu. Z punktu widzenia farmakodynamiki te alkaloidy peptydowe wykazują, jak wiadomo, działanie ośrodkowe i wpływają na ośrodkowe oraz obwodowe parametry krążenia. Wykazują one na przykład działanie antagonistyczne w stosunku do serotoniny, tonizujące naczynia i blokujące α -receptory.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę COO-alkilową, są po większej części znane. Znane jest również wytwarzanie alkaloidów peptydowych typu sporyszu przy zastosowaniu tych związków jako substancji wyjściowych. Wytwarzanie alkaloidów peptydowych typu sporyszu z zastosowaniem nowych związków o wzorze 1, można prowadzić analogicznie do znanych metod.

Związki wyjściowe są znane albo można je wytworzyć w znany sposób albo analogicznie do tu opisanych albo analogicznie do znanych sposobów.

W następujących przykładach wyjaśniających bliżej sposób według wynalazku wszystkie dane temperatury wyrażono w stopniach Celsjusza.

P r z y k ł a d 1. 2-karboetoksy-2-metylo-5-benzyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-oksazolo-(3,2-a)pirolo(2,1-c)pirazyna.

10,54 g (20 moli) estru p-nitrofenylowego N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo)-L-fenylalaninylo-L-proliny w 250 ml absolutnego dwumetyloformamidu zadaje się w temperaturze pokojowej 5 g sita molekularnego Lindego (3 Å) i miesza przez 15 minut. Następnie dodaje się 25 mmoli wodoru sodowego (na przykład 950 mg 63% zawiesiny w oleju) i miesza z wykluczeniem dostępu wilgoci jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Celem dalszej przeróbki oddestylowuje się większą część rozpuszczalnika w wysokiej próżni, pozostałość rozkłada za pomocą około 50 ml etanolu, silnie oziębiając i natychmiast przelewa do oziębionego 1 n roztworu sody. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się starannie chloroformem i przemywa 2 razy 1 n roztworem sody. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się krystaliczny surowy produkt, z którego uzyskuje się związek tytułowy w postaci bezbarwnych igieł drogą krystalizacji z eteru izopropylowego. Temperatura topnienia produktu wynosi 134–136° [$\alpha_D^{20} = -25,2^\circ$] $c = 1,5$ w etanolu.

Stosowany jako produkt wyjściowy ester p-nitrofenylowy N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo)-L-fenylalaninylo-L-proliny wytwarza się na przykład w następujący sposób:

a) ester benzylowy N-(2R-2-benzyl-2-karboetoksypropionilo)-L-fenylalaniny

12,75 g (50 moli) estru benzylowego L-fenylalaniny w 250 ml absolutnego chlorku metylenu zadaje się w temperaturze 0° 12,9 ml (75 mmoli) N-etylo-dwuizopropylaminy. Następnie wkrapla się, mieszając, roztwór 13,5 g (50 moli) chlorku estru jednoetylowego kwasu S-(+)-metylo-benzyl-2-oksyo-malonowego w 50 ml absolutnego chlorku metylenu i miesza dalej w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°. Celem dalszej przeróbki przemywa się mieszaninę reakcyjną na zimno nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego. Droga dodatkowej ekstrakcji chlorkiem metylenu, suszenia nad siarczanem sodowym i odparowania rozpuszczalnika uzyskuje się związek tytułowy jako oleistą pozostałość, którą natychmiast przerabia się dalej. [$\alpha_D^{20} = +39^\circ$] $c = 2$, chloroform).

b) N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo)-L-fenylalanina

Celem odszczepienia benzylowych grup ochronnych rozpuszcza się oleistą pozostałość wytworzoną w etapie a) w 450 ml octanu etylu i uwodornia w obecności 10 g palladu osadzonego na węglu (10% katalizator palladowy) pod normalnym ciśnieniem i w temperaturze pokojowej. Po upływie 8–16 godzin zużywa się około 2,2 litra wodoru. Sący się i po zagęszczeniu przesącza otrzymuje związek tytułowy w postaci bezbarwnej żywicy. Sól brucynowa: z absolutnego octanu etylu, temperatura topnienia 110–112° [$\alpha_D^{20} = +29,8^\circ$] $c = 1$, chloroform).

c) ester benzylowy N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo)-L-fenylalaninylo-L-proliny

14 g żywicy wytworzonej w etapie b) rozpuszcza się w 300 ml octanu etylu w temperaturze pokojowej i po dodaniu 13,5 g (0,1 mola) 1-hydroksy-benzotriazolu suchego lub zwilżonego) miesza się w ciągu 10 minut. Do prawie klarownego roztworu dodaje się następnie 10,3 g (50 moli) dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza w ciągu dalszych 10 minut. W końcu wkrapla się 10,3 g (50 mmoli) estru benzylowego L-proliny w 50 ml octanu etylu w ciągu 5 minut i miesza jeszcze w ciągu 90 minut. Po odsączeniu osadu odparowuje się przesącz, a pozostałość zadaje eterem, celem usunięcia ostatnich śladów dwucykloheksylokarbodwuimidu drogą krystalizacji. Przesącz przemywa się zimnym 1 n kwasem solnym, roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą z lodem. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się związek tytułowy jako żywicowatą pozostałość.

d) N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo)-L-fenylalaninylo-L-prolina

Ester otrzymany w punkcie c) rozpuszcza się w 300 ml octanu etylu i uwodornia, jak opisano w etapie b) w obecności 5 g palladu osadzonego na węglu (10% palladu). Po analogicznej przeróbce otrzymuje się bezbarwną żywicę, którą przerabia się dalej w następnym etapie.

e) ester p-nitrofenylowy N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksypropionylo)-L-fenylalaninylo-L-proliny

16,5 g kwasu wytworzonego w etapie c) rozpuszcza się w 400 ml octanu etylu i zadaje kolejno 13,9 g (0,1 mola) p-nitrofenolu i 10,3 g (0,05 mola) dwucykloheksylokarbodwuimidu. Miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym sączy i odparowuje przesącz. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i dokładnie przemywa 1 n roztworem sody i roztworem kwaśnego węgla sodowego. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalnika krystalizuje początkowo oleisty związek tytułowy z chlorku metylenu/eteru izopropylowego. Otrzymuje się żółtawe kryształy, które rozpuszcza się w octanie etylu, celem dalszego oczyszczenia. Odsącza się nierozpuszczalne części, ostrożnie odparowuje i ponownie krystalizuje z eteru izopropylowego. Po wysuszeniu w temperaturze 60°C w wysokiej próżni otrzymuje się lekko żółtawe kryształy o temperaturze topnienia 121–123° $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ (c = 1, chloroform).

Przykład II. 2-karboetoksy-2-metylo-5-benzyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyna.

Postępuje się analogicznie do przykładu I i przez cyklizację estru 2,4-dwunitrofenylowego-N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionylo)-L-fenylalaninylo-L-propyliny [temperatura topnienia 152–155° z eteru, $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ (c = 1, chloroform)] otrzymuje związek tytułowy o temperaturze topnienia 134–136°, $[\alpha]_D^{20} = -25,2^\circ$ (c = 1,5 w etanolu).

Ester stosowany jako związek wyjściowy otrzymuje się analogicznie do etapu e) przykładu I przez reakcję kwasu z 18,4 g (0,1 moli) 2,4-dwunitrofenolu.

Przykład III. 2-Karboetoksy-2-metylo-5-benzyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyna.

Postępuje się analogicznie do przykładu I i przez cyklizację estru 2,4-dwunitro-6-metylofenylowego-N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionylo)-L-fenylalaninylo-L-proliny [temperatura topnienia 140–141° z eteru; $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (c = 1, chloroform)] otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 134–136°, $[\alpha]_D^{20} = -25,2^\circ$ (c = 1,5 w etanolu).

Ester stosowany jako związek wyjściowy otrzymuje się analogicznie do etapu e) przykładu I przez reakcję kwasu z 19,8 g (0,1 moli) 4,6-dwunitro-o-krezolu.

Przykład IV. 2-karboetoksy-2-metylo-5-benzyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyna

Postępuje się analogicznie do przykładu I i przez cyklizację estru pięciochlorofenylowego N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionylo)-L-fenylalaninylo-L-proliny [temperatura topnienia 140–142° z eteru; eteru izopropylowego; $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ (c = 1, chloroform)] otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 134–136°, $[\alpha]_D^{20} = -25,2^\circ$ (c = 1,5 w etanolu).

Ester stosowany jako związek wyjściowy otrzymuje się analogicznie do etapu e) przykładu I przez reakcję kwasu z 26,6 g pięciochlorofenolu.

Przykład V. 2-karboetoksy-2-izopropyl-5-benzyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-oksazolo(3,2-a)pirolo(2,1-c)pirazyna

Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie I wytwarza się drogą cyklizacji estru p-nitrofenylowego N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-izowalerylo)-L-fenylalaninylo-L-proliny związek tytułowy, krystaliczny po chromatografii na żelu krzemionkowym. Temperatura topnienia wynosi 152–154°; $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (c = 1, etanol).

Stosowaną jako związek wyjściowy N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-izowalerylo)-L-fenylalaninylo-L-prolinę wytwarza się analogicznie do etapu d), a jej ester p-nitrofenylowy analogicznie do etapu e) przykładu I. W etapie a) stosuje się przy tym jako reagent chlorek estru jednoetylowego kwasu S-(+)-izopropyl-benzylloksy-malonowego. Wytwarzanych w poszczególnych etapach produktów pośrednich nie można było uzyskać w stanie krystalicznym. Również wytworzoną w etapie d) prolinę, jak i wytworzony w etapie e) ester p-nitrofenylowy poddaje się dalszej obróbce jako produkt surowy.

Przykład VI. 2-karboetoksy-2,5-dwuiizopropyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-oksazolo(3,2-a)pirolo(2,1-c)pirazyna

Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie I wytwarza się drogą cyklizacji estru p-nitrofenylowego N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-izowalerylo)-L-walilo-L-proliny czysty związek tytułowy o temperaturze topnienia 103–104°; $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ (c = 1, etanol).

Stosowaną jako produkt wyjściowy N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-izowalerylo)-L-walilo-L-prolinę wytwarza się analogicznie do etapu d), a jej ester p-nitrofenylowy analogicznie do etapu e) w przykładzie I. W etapie a) kondensuje się przy tym jako reagenty chlorek estru jednoetylowego kwasu S-(+)-izopropyl-benzylloksy-malonowego i ester benzylowy L-waliny. Produkty pośrednie w poszczególnych etapach są żywcowate i nie udało się uzyskać ich w postaci krystalicznej.

Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie I można również wytworzyć następujące związki o wzorze 1 drogą cyklizacji związku o wzorze 2. Podane w tablicy temperatury topnienia dotyczą związków o wzorze 1 przekrystalizowanych z eteru izopropylowego.

Podobnie można otrzymać stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze 3 analogicznie do etapu d) i związki o wzorze 2 analogicznie do etapu e) przykładu I, wychodząc ze związku o wzorze 8 i związku o wzorze 7 w etapie a).

P r z y k ł a d XXIV. 2-karboetoksy-2-metylo-5-benzylo-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-oksazolo(3,2-a)pirolo(2,1-c)pirazyna

527 mg estru p-nitrofenylowego N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksypropionilo)-L-fenylalanilo-L-proliny rozprowadza się w temperaturze 20° w 40 ml dioksanu i zadaje 10 ml wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego (węglanu sodowego) pH = 10). Po upływie trzech godzin rozcieńcza się za pomocą 100 ml chlorku metylenu i 50 ml 2 n roztworu węglanu sodowego i ekstrahuje 3 razy porcjami po 50 ml chlorku metylenu. Warstwę organiczną przemywa się 3 razy 2 n roztworem węglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na 50-krotnej ilości żelu krzemionkowego, przy czym związek tytułowy eluuje się 1% metanolem w chlorku metylenu. Związek tytułowy krystalizuje z eteru izopropylowego w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 134–136°, $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (c = 0,5, pirydyna).

Stosowany jako produkt wyjściowy ester p-nitrofenylowy N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo)-L-fenylalanilo-L-proliny wytwarza się jak następuje:

a) Ester benzyloowy N-(2R-2-benzylloksy-2-karboetoksy-propionilo)-L-fenylalanilo-L-proliny.

4,47 g (10 moli) bromowodoru estru benzyloowego L-fenylalanilo-L-proliny rozprowadza się w 100 ml absolutnego chlorku metylenu i zadaje w temperaturze -40°, mieszając, 2,5 g (10 moli) chlorku estru jednetylowego kwasu S-(+)-metylo-benzylloksy-malonowego i następnie 20 ml absolutnej pirydyny. Po ogrzaniu do temperatury 0° utrzymuje się jeszcze w ciągu 15 godzin w tej temperaturze. Celem przerobienia wytrząsa się mieszaninę reakcyjną dokładnie z 50 ml nasyconego roztworu węglanu sodowego i przemywa wodą. Po dodatkowej ekstrakcji za pomocą 100 ml chlorku metylenu suszy się połączone warstwy organiczne i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Związek tytułowy krystalizuje po zadaniu pozostałości eterem. Temperatura topnienia wynosi 120–121° $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c = 1, pirydyna).

b) N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo)-L-fenylalanilo-L-prolina

2,2 g estru wytworzonego w ustępie a) uwodarnia się w 50 ml kwasu octowego lodowatego i 50 ml etanolu w obecności 1 g palladu osadzonego na węglu (10% palladu) w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem. Po odsączeniu odparowuje się przesącz, przy czym resztki kwasu octowego lodowatego usuwa się za pomocą ksylenu.

c) ester p-nitrofenylowy N-(2R-2-hydroksy-2-karboetoksypropionilo)-L-fenylalanilo-L-proliny

406 mg (1 mol) tak wytworzonej piany rozprowadza się w 50 ml chlorku metylenu i zadaje 0,8 ml absolutnej pirydyny (10 moli) i 325 mg siarczynu dwu-p-nitrofenylu. Po pozostawieniu przez noc w temperaturze 0° ekstrahuje się kwaśnym węglanem sodowym) chlorkiem metylenu. Po odparowaniu ekstraktu osuszonego za pomocą siarczanu sodowego krystalizuje związek tytułowy bezpośrednio z chlorku metylenu) eteru izopropylowego. Temperatura topnienia wynosi 122–123° $[\alpha]_D^{20} = -67,8^\circ$ (c = 0,4, chloroform).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych ośmiowodoro-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c] pirazyny o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę cyjanową albo grupę o wzorze -COX, w którym X oznacza grupę aminową albo niższy rodnik -O-alkilowy, R₂ oznacza niższą grupę alkilową, R₃ oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R₄ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę fenylową, benzyloową albo grupę benzyloową jednopodstawioną niższą grupę alkoksylową, a R₅ oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, a R₆ oznacza ewentualnie jedno- lub dwupodstawioną grupą nitrową i/lub grupą metylową lub chlorem grupą nitrofenoksyloową, grupą pięciofluoro- lub pięciochlorofenoksyloową, grupą N-sukcynimidoksyloową, grupą fenylotio albo p-chlorofenylotio, poddaje się kondensacji wewnątrzcząsteczkowej w obecności zasady.

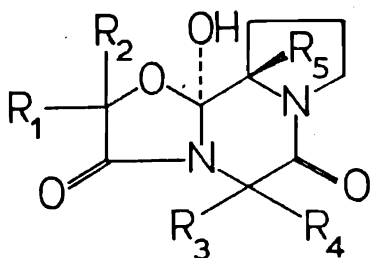
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się związek o wzorze 2, w którym R₁ - R₅ mają znaczenie wyżej podane, a R₆ oznacza grupę p-nitrofenoksyloową, o-p-dwunitrofenoksyloową, o-metylo-o', p-dwunitrofenoksyloową albo pięciochlorofenoksyloową.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że cyklizację prowadzi się w bezwodnych warunkach reakcji w obecności mocnej zasady w aprotycznym polarnym rozpuszczalniku.

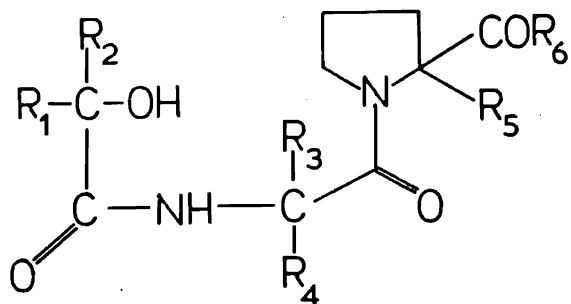
T a b l i c a

Przykład nr	Związek o wzorze 1	Temperatura topnienia	$[\alpha]_D^{20}$	Produkty wyjściowe o wzorze 3 i 2	Związek o wzorze 7 ze związkiem o wzorze 8 według etapu a) przykładu 1
VII	2-karboetoksy-2-metylo-5-izopropyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszalo-3,2-a/pirolo (2,1-c) pirazyna	104–105°	–7° (c = 2 etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo/-L-walilo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	chlorek estru jednoetylowego kwasu S-/+-metylo-benzylloksy-malonowego (wzór 7a) z estrem benzylowym L-waliny
VIII	2-karboetoksy-2,5,5-trójmetylo-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszalo-3,2-a/pirolo-2,1-c-pirazyna	111–113°	+42,7° (c = 1, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo/-α-metylo-alanylo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	Związek o wzorze 7a z estrem benzylowym α-metyloalaminą
IX	2-karboetoksy-2-metylo-5-izobutylo-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszalo-3,2-a/pirolo-2,1-c-pirazyna	100–101°	–21° (c = 1, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo/-L-leucylo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	związek o wzorze 7a z estrem benzylowym L-leucyny
X	2-karboetoksy-2-metylo-5-p-metkossybenzylo/-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszalo-3,2-a/pirolo-2,1-c-pirazyna	156–158°	–23° (c = 1, pirydyna)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo/-L-p-metoksy/-fenyloalanylo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	związek o wzorze 7a z estrem benzylowym L-p-metoksy-fenyloalaminą
XI	2-karboetoksy-2,5β-dwumetylo-5α-benzylo-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszalo-3,2-a/pirolo-2,1-c-pirazyna	115–117°	+70° (c = 1, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo/-L-α-metylo-fenyloalanylo-L-pirolina i jej ester p-nitrofenylowy	związek o wzorze 7a z estrem benzylowym L-α-metylofenyloalaminą
XII	2-karboetoksy-2,10α-dwumetylo-5-benzylo-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszalo-3,2-a/pirolo-2,1-c-pirazyna	112–114°	+20,8° (c = 1, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionilo/-L-fenyloalanylo-L-α-metyloprolina i jej ester p-nitrofenylowy	związek o wzorze 7a z estrem benzylowym L-fenyloalaminą oraz w etapie c/ + ester benzylowy L-α-metyloproliny
XIII	2-karboetoksy-2-etylo-5-benzylo-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszalo-3,2-a/pirolo-2,1-c-pirazyna	161–163°	–15,7° (c = 1, pirydyna) –21,6° (c = 1, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-butyrylo/-L-fenyloalanylo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	chlorek estru jednoetylowego kwasu S-/+-etylo-benzylloksy-malonowego /związek o wzorze 7b/ z estrem benzylowym L-fenyloalaminą
XIV	2-karboetoksy-2-etylo-5-izopropyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszalo-3,2-a/pirolo-2,1-c-pirazyna	94–95°	+0,8° (c = 2, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-butyrylo/-L-walilo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	związek o wzorze 7b z estrem benzylowym L-waliny
XV	2-karboetoksy-2-etylo-5-izobutylo-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszalo-3,2-a/pirolo-2,1-c-pirazyna	94–96°	–3,5° (c = 1, chlorek metylenu) –5,2° (c = 2, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-butyrylo/-L-leucylo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	związek o wzorze 7b z estrem benzylowym L-leucyny
XVI	2-karboetoksy-2-izopropyl-5α-benzylo-5β-metylo-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszalo-3,2-a/pirolo-2,1-c-pirazyna	196°	+68° (c = 1, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-izowalerylo/-L-α-metylo-fenyloalanylo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	ester benzylowy L-α-metylo-fenyloalany z chlorkiem estru jednoetylowego kwasu S-/+-izopropylbenzylloksy-malonowego /wzór 7c/

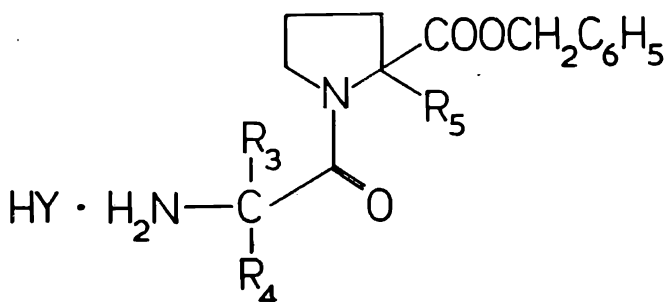
XVII	2-karboetoksy-2-izopropyl-5-n-propyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszazolo/3,2-a/pirolo/2,1-c/pirazyne	109–110°	+27° (c=2, dwumetyloformamid)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-izowalerylo/-L-norwalilo-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	związek o wzorze 7c z estrem benzylowym L-norwaliny
XVIII	2-karboetoksy-2-izopropyl-5-Il-rzęd.-butyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszazolo/3,2-a/pirolo/2,1-c/pirazyne	103–104°	+20° (c=1, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-izowalerylo/-L-izoleucylo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	związek o wzorze 7c z estrem benzylowym L-izoleucyny
XIX	2-karboetoksy-2-izopropyl-5-izobutyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszazolo/3,2-a/pirolo/2,1-c/pirazyne	99–100°	–6,3° (c=2, pirydyna) –0,5° (c=2, etanol) +42° (c=2, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-izowalerylo/-L-leucylo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	związek o wzorze 7c z estrem benzylowym L-leucyny
XX	2-karboetoksy-2-n-propyl-5,5-dwumetylo-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszazolo/3,2-a/pirolo/2,1-c/pirazyne	88–89°	+45,5° (c=1, etanol)	N-/2R-2-hydroksy-2-karboetoksy-butyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszazolo/3,2-a/pirolo/2,1-c/pirazyne	ester benzylowy α-metyloalaniny z chlorkiem estru jednoetylowego kwasu S-/+/n-propylo-benzyloksy-malonowego/wzór 7d/ związek o wzorze 7d z estrem benzylowym α-metyloalaniny
XXI	2-karboetoksy-2-etyl-5,5-dwumetylo-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszazolo/3,2-a/pirolo/2,1-c/pirazyne	110–111°		N-/2S-2-hydroksy-2-karboetoksy-propionyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszazolo/3,2-a/pirolo/2,1-c/pirazyne	półamid kwasu S-metylo-hydroksy-malenowego /wzór 6/ z estrem benzylowym L-fenylalaniny
XXII	2-cyjano-2,5-dwuiizopropyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-ośmiowodoro-8H-okszazolo/3,2-a/pirolo/2,1-c/pirazyne	bezpociągowy		N-/2S-2-hydroksy-2-cyjano-izowalerylo/-L-walilo-L-prolina i jej ester p-nitrofenylowy	chlorek S-izopropyl-ocyano-benzyloksy-acetylu z estrem benzylowym L-waliny



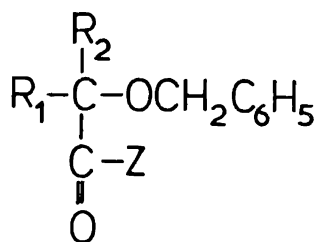
WZÓR 1



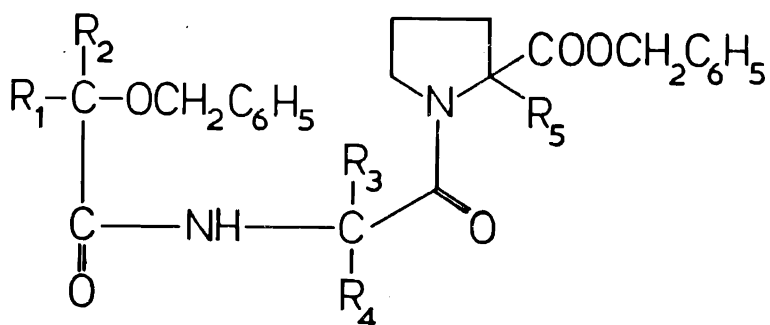
WZÓR 2



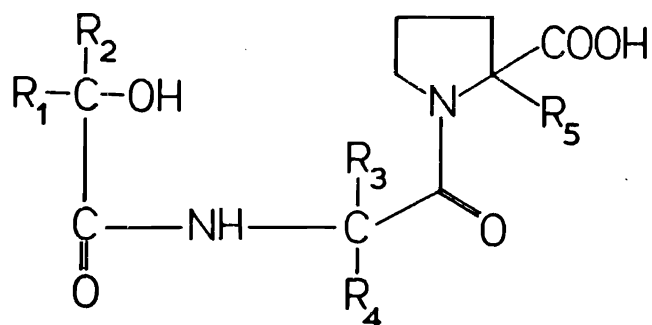
WZÓR 3



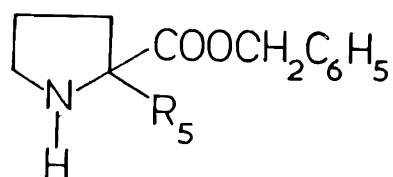
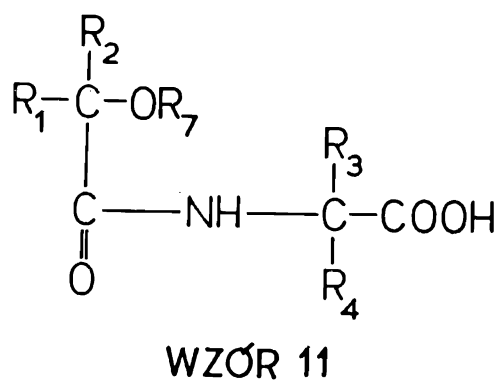
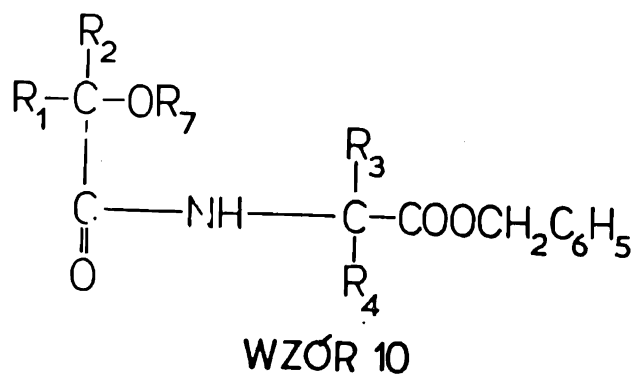
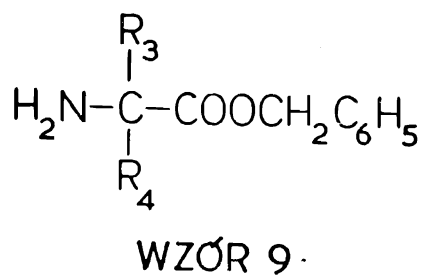
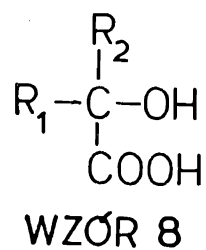
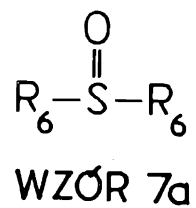
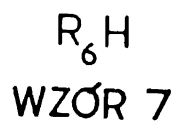
WZÓR 4

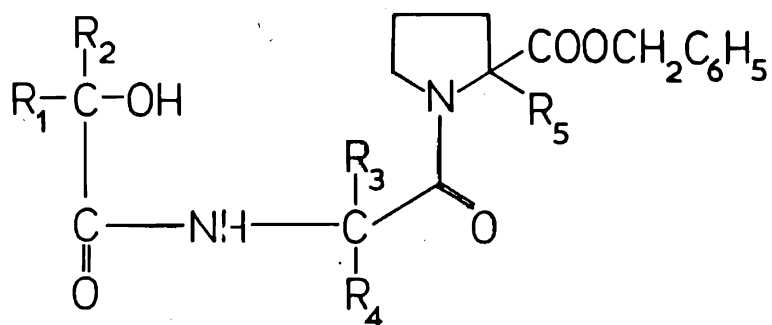


WZÓR 5

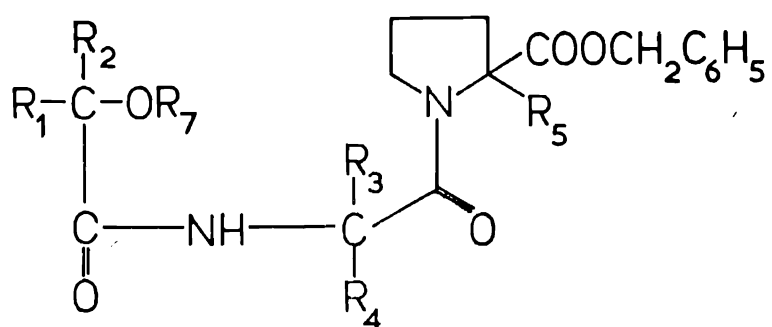


WZÓR 6





WZÓR 13



WZÓR 14