



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 207/10
C 07 D 403/12
C 07 D 413/12

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

646 690

⑳① Gesuchsnummer: 6193/83

⑳② Teilgesuch von: 240/80

⑳② Anmeldungsdatum: 11.01.1980

⑳③ Priorität(en): 15.01.1979 US 003178

⑳④ Patent erteilt: 14.12.1984

⑳⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 14.12.1984

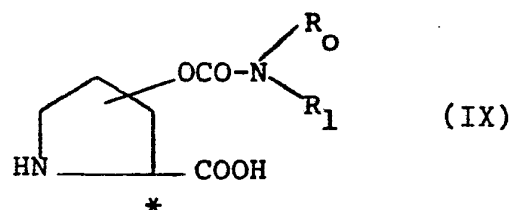
⑳⑦ Inhaber:
E. R. Squibb & Sons, Inc., Princeton/NJ (US)

⑳⑦ Erfinder:
Krapcho, John, Somerset/NJ (US)

⑳⑦ Vertreter:
Kirker & Cie SA, Genève

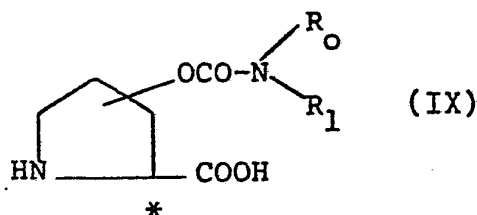
⑤④ **Carbamatderivate von Hydroxyprolinen.**

⑤⑦ Verbindungen der Formel IX, worin die Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, stellen wertvolle Ausgangsmaterialie zur Herstellung von therapeutisch aktiven Produkten dar.



PATENTANSPRÜCHE

1. Carbamatderivate von Hydroxyprolinen der allgemeinen Formel IX



in der

R_0 und R_1 jeweils Wasserstoffatome, niedere Alkylreste, Allyl- oder Propargylgruppen, Cyclo-nieder-alkylreste oder gegebenenfalls monosubstituierte Phenylreste bedeuten oder

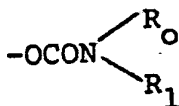
R_0 und R_1 einen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Morpholinring vervollständigen, sowie Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_0 einen niederen Alkylrest bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_0 eine Methylgruppe und R_1 ein Wasserstoffatom bedeutet.

Die Erfindung betrifft Carbamatderivate von Hydroxyprolinen der in Anspruch 1 definierten Formel IX. Diese Verbindungen stellen wertvolle Ausgangsmaterialie zur Herstellung von therapeutisch aktiven Produkten dar.

In der vorstehenden Formel ist ein Asymmetriezentrum mit einem Stern gekennzeichnet. Aufgrund der Anwesenheit eines asymmetrischen Zentrums können die Verbindungen in den D- und L-Formen vorliegen. Diese lassen sich nach den nachstehend erläuterten, an sich üblichen Verfahren auftrennen. Aufgrund der Anwesenheit des Carbamatrestes der allgemeinen Formel



liegt auch eine cis-trans-Isomerie vor.

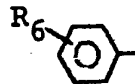
Unter «niederen Alkylresten» sind geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, ter.-Butyl-, Pentyl- und Isopentylgruppe. Bevorzugt werden niedere Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen.

Unter dem Ausdruck «Cyclo-nieder-alkylreste» sind alicyclische Reste mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylgruppe. Die Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe werden bevorzugt.

Unter «monosubstituierten Phenylresten» sind insbesondere monosubstituierte Phenylreste zu verstehen, die als Substituenten Halogenatome, niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, niedere Alkylthio- bzw. Alkylmercaptoreste oder Trifluormethylgruppen aufweisen. Die niederen Alkoxy- und niederen Alkylmercapto- bzw. Alkylthioreste leiten sich von den vorstehend erläuterten niederen Alkylresten ab. Beispiele dafür sind die Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, tert.-Butoxy-, Methylthio-, Äthylthio-, Propylthio-

und Isopropylthiogruppe. Auch in diesem Fall sind Reste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen besonders bevorzugt.

Unter «Halogenatomen» sind die 4 üblichen Halogenatome, insbesondere Chlor oder Brom zu verstehen, so dass o-, m- und p-Chlorphenyl, o-, m- und p-Bromphenylreste und entsprechende Reste vorliegen. Die Phenyl- und substituierten Phenylreste lassen sich auch mit der allgemeinen Formel



wiedergeben, in der R_6 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, einen niederen Alkyl-, niederen Alkoxy- oder niederen Alkylthiorest oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet.

Der Carbamatrest am Pyrrolidinring kann ein acyclischer Rest sein. Beispiele dafür sind die Carbamoylgruppe, niedere Alkylcarbamoylreste, wie die Methylcarbamoyl-, Äthylcarbamoyl-, Propylcarbamoyl- und Isopropylcarbamoylgruppe, Di-(nieder-alkyl)-carbamoylreste, wie die Dimethylcarbamoyl- oder Diäthylcarbamoylgruppe, sowie die Propargylcarbamoyl- oder Allylcarbamoylgruppe. Hierunter fallen auch Cycloalkylcarbamoylreste, wie die Cyclopentyl-, Dicyclopentylcarbamoyl-, Cyclohexylcarbamoyl- und Dicyclohexylcarbamoylgruppe. Ferner sind darunter auch Phenylcarbamoylreste, die gegebenenfalls an der Phenylgruppe substituiert sind, zu verstehen, wie die Phenylcarbamoyl-, 4-Chlorphenylcarbamoyl-, 3-Äthylphenylcarbamoyl-, 4-Methoxyphenylcarbamoyl- und 4-(Trifluormethyl)-phenylcarbamoylgruppe. Bevorzugt werden solche Reste, in denen nur einer der Reste R_0 und R_1 einen Cycloalkylrest, eine Phenylgruppe oder einen substituierten Phenylrest bedeutet.

Der Rest $-N(R_0)(R_1)$ kann auch einen 5- oder 6-gliedrigen

heterocyclischen Rest aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin bedeuten.

Vorzugsweise hat nur einer der Reste R_0 und R_1 eine andere Bedeutung als ein Wasserstoffatom, abgesehen von dem Fall, wenn sowohl R_0 als auch R_1 einen niederen Alkylrest darstellen.

Bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel IX, in der R_0 und R_1 jeweils unabhängig voneinander niedere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Der Carbamatrest befindet sich in der 3- oder 4-Stellung des Pyrrolidinrings und vorzugsweise in der 4-Stellung.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_0 und R_1 jeweils niedere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere niedere Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei sich der Carbamatrest in der 4-Stellung befindet.

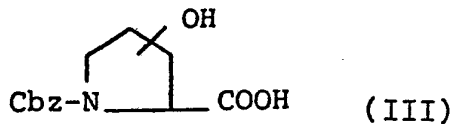
Die Verbindungen der allgemeinen Formel IX werden vorzugsweise unter Verwendung von Hydroxyprolin der Formel II



als Ausgangsprodukt hergestellt.

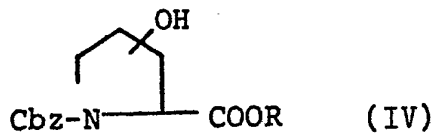
Zunächst wird das Stickstoffatom geschützt. Dazu wird beispielsweise eine in der Peptidsynthese übliche Stickstoffschutzgruppe verwendet, wie die Carbobenzoxy-, p-Toluol-

sulfonyl- oder Acetylgruppe. Man erhält eine geschützte Verbindung, beispielsweise die Verbindung der Formel III



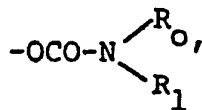
in der Cbz die Carbobenzoxy-Schutzgruppe bedeutet.

Die geschützte Verbindung der Formel III wird sodann verestert, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Diazalkan, wie Diazomethan. Dabei erhält man einen Ester der allgemeinen Formel IV

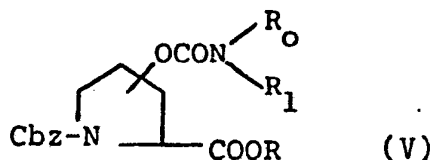


in der R einen niederen Alkylrest, wie eine Methyl- oder Isobutylgruppe, und vorzugsweise eine Methylgruppe bedeutet.

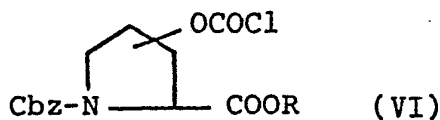
Der Carbamatrest der allgemeinen Formel



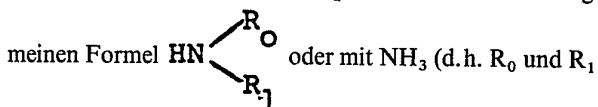
in der R₀ ein Wasserstoffatom bedeutet und R₁ eine andere Bedeutung als ein Wasserstoffatom hat, kann anschliessend eingeführt werden, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel IV mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel R₁-NCO in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Benzol, umsetzt. Dabei erhält man als nächstes Zwischenprodukt eine Verbindung der allgemeinen Formel V



Zur Herstellung des cis-Isomeren wird die vorstehende Reaktion in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Base, wie Pyridin oder Triäthylamin, durchgeführt. Eine andere Möglichkeit zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel V besteht in der Umsetzung der geschützten Verbindung der allgemeinen Formel IV mit Phosgen. Dabei entsteht ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel VI



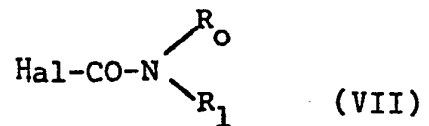
dessen Isolierung nicht notwendig ist. Dieses Zwischenprodukt wird sodann mit einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel



bedeuten beide Wasserstoffatome) unter Bildung der Verbindung der allgemeinen Formel V umgesetzt.

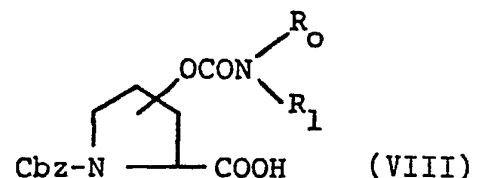
Wenn in der Formel V beide Reste R₀ und R₁ kein Wasserstoffatom bedeuten oder zusammen einen heterocyclischen Ring vervollständigen, so wird die geschützte Verbin-

dung der allgemeinen Formel IV mit einem Carbamoylhalogenid der allgemeinen Formel VII

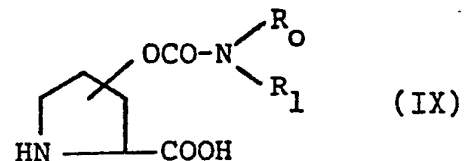


in der Hal ein Halogenatom und vorzugsweise ein Chloratom bedeutet, umgesetzt.

Durch alkalische Hydrolyse der Verbindung der allgemeinen Formel V mit einer Base, wie Natriumhydroxid, Bariumhydroxid oder Kaliumhydroxid, erhält man eine Säure der allgemeinen Formel VIII



Die Verbindung der allgemeinen Formel VIII (in Form der Säure oder eines Esters) kann sodann von ihrer Schutzgruppe befreit werden, beispielsweise gemäss einem herkömmlichen Verfahren durch Hydrierung in Gegenwart von Palladium-auf-Kohlenstoff. Dabei erhält man eine Verbindung der allgemeinen Formel IX



Bezüglich der Herstellung der Ausgangs- und Zwischenprodukte wird noch zusätzlich auf folgende Literaturstellen verwiesen: US-PSen 4 046 889 und 4 105 776, J. Chem. Soc., 1945, S. 429 bis 432, J. Amer. Chem. Soc., Bd. 79 (1957), S. 185 bis 192 und J. Amer. Soc., Bd. 85 (1963), S. 3863 bis 3865. Die dort erläuterten Verfahren können als allgemeine Verfahren zur Herstellung und zur sterischen Umwandlung der Verbindungen der Erfindung angewendet werden.

Weitere experimentelle Einzelheiten finden sich in den Beispielen, die auch als Modelle zur Herstellung anderer Verbindungen der Erfindung verwendet werden können.

Wie vorstehend erläutert, weisen die Verbindungen der Erfindung ein Asymmetriezentrum auf. Demzufolge können die Verbindungen in verschiedenen stereoisomeren Formen oder als racemische Gemische davon vorliegen. Die verschiedenen stereoisomeren Formen und deren Gemische fallen unter den Gegenstand der Erfindung. Bei den vorerwähnten Herstellungsverfahren können Racemate oder die einzelnen Enantiomeren als Ausgangsprodukte verwendet werden.

Wird als Produkt ein Gemisch von Stereoisomeren erhalten, so können die stereoisomeren Formen gegebenenfalls auf übliche Weise durch Chromatographie oder fraktionierende Kristallisation oder durch Überführung in ein Salz mit einer optisch aktiven Base und anschliessende fraktionierende Kristallisation oder nach ähnlichen Verfahren aufgetrennt werden. Im allgemeinen werden solche Verbindungen bevorzugt, in denen der Prolinrest in der L-Konfiguration und der Carbamatrest in der cis-Konfiguration vorliegen.

Die Verbindungen der Erfindung bilden mit einer Reihe von anorganischen oder organischen Basen basische Salze. Die Kationen können sich dabei von Metallen, wie Aluminium, Alkalimetallen, wie Natrium oder Kalium, Erdalkali-

metallen, wie Calcium oder Magnesium, oder von Aminen ableiten. Beispiele für entsprechende Amine sind Aralkylamine, wie Dibenzylamin, N,N-Dibenzyläthylendiamin, niedere Alkylamine, wie Methylamin, Triäthylamin und tert.-Butylamin, Procain, niedere Alkylpiperidine, wie N-Äthylpiperidin, Cycloalkylamine, wie Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, 1-Adamantanamin und Benzathin. Ferner können sich die Salze auch von Aminosäuren, wie Arginin oder Lysin, ableiten. Diese und andere Salze eignen sich zur Isolierung und Reinigung der Produkte, wie in den Beispielen erläutert ist. Die Salze werden hergestellt, indem man eine in Säureform vorliegende Verbindung mit einer äquivalenten Menge der das gewünschte basische Ion liefernden Base in einem Medium, in dem das Salz ausfällt, oder in einem wässrigen Medium unter anschließenden Lyophilisation umsetzt. Die freie Säure erhält man aus dem Salz nach herkömmlichen Neutralisationsverfahren, beispielsweise unter Verwendung von Kaliumhydrogensulfat und Salzsäure.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

trans-4-[[[(methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

a) N-Carbobenzyloxy-trans-4-hydroxy-L-prolin
26,5 g (0,20 Mol) trans-4-Hydroxy-L-prolin und 32,8 ml (0,23 Mol) Chlorameisensäurebenzylester werden in 200 ml Wasser und 100 ml Aceton in Gegenwart von 20 g (0,20 Mol) Kaliumhydrogencarbonat und 69,2 g (0,50 Mol) Kaliumcarbonat umgesetzt und gemäss Can. J. Biochem. & Physiol., Bd. 37 (1959), S. 584 mit 90 ml konzentrierter Salzsäure aufgearbeitet. Das Produkt wird mit Cyclohexylamin umgesetzt. Man erhält 69 g Cyclohexylaminsalz vom F. 193 bis 195°C. 34 g des Salzes werden mit 1 n Salzsäure neutralisiert. Man erhält 27 g der freien Säure als farblosen glasartigen Feststoff.
[α]_D²⁶ = -70° (c = 1%; Chloroform).

b) N-Carbobenzyloxy-trans-4-hydroxy-L-prolin-methylester
12,4 g (0,047 Mol) N-Carbobenzyloxy-trans-4-hydroxy-L-prolin werden gemäss J. A. C. S., Bd. 79 (1957), S. 191 mit Diazomethan verestert. Um ein Gefrieren des Dioxans zu verhindern, beginnt die Zugabe des Diazomethans bei 10°C und endet bei 0 bis 2°C. Man erhält 14,6 g (100 Prozent d. Th.) N-Carbobenzyloxy-trans-4-hydroxy-L-prolin-methylester als nahezu farbloses viskoses Öl.
[α]_D²⁶ = -62° (c = 1%; Chloroform).

c) trans-N-Carbobenzyloxy-4-[[[(methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin-methylester
Eine Lösung von 6,0 g (0,021 Mol) N-Carbobenzyloxy-trans-4-hydroxy-L-prolin-methylester (vgl. J. A. C. S., Bd. 79, a.a.O.) in 120 ml Benzol wird unter Rühren mit 6 ml (0,10 Mol) Methylisocyanat versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Nach 1-stündigem Erwärmen unter Rückfluss wird das Lösungsmittel mit einem Rotationsverdampfer entfernt, wobei der Druck am Schluss 0,2 Torr bei 50°C beträgt. Der viskose Rückstand wird in 150 ml Diäthyläther aufgenommen, 3 mal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Diäthyläthers erhält man 6,5 g (90 Prozent) trans-N-Carbobenzyloxy-4-[[[(methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolinmethylester in Form eines sirupösen Produkts.

d) trans-N-Carbobenzyloxy-4-[[[(methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin
7,6 g (0,023 Mol) des rohen Esters gemäss Abschnitt c) werden in 60 ml Methanol gelöst und tropfenweise bei -1 bis 4°C mit 14 ml (0,028 Mol) 2 n Natriumhydroxidlösung

behandelt. Das Gemisch wird zunächst 1 Stunde bei 0°C und sodann über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Nach Entfernen von etwa der Hälfte des Lösungsmittels mit einem Rotationsverdampfer wird die Lösung mit Wasser auf 160 ml verdünnt und mit Diäthyläther gewaschen, wobei die Waschflüssigkeit verworfen wird. Anschliessend wird unter Kühlung mit 5,5 ml 1 : 1-Salzsäure auf den pH-Wert 2 angesäuert und sodann 4 mal mit je 75 ml Essigsäureäthylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 7,2 g eines hochviskosen Sirups. Dieser Sirup wird in 30 ml Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit 2,3 g Cyclohexylamin in 5 ml Äthanol behandelt und mit Diäthyläther auf 600 ml verdünnt. Nach Animpfen und Anreiben fällt kristallines Cyclohexylaminsalz aus. Nach Kühlstellen über Nacht erhält man 8,5 g Produkt vom F. 172 bis 174°C.
[α]_D²⁵ = -20° (c = 1%; Äthanol).

Nach Umkristallisation aus 25 ml Isopropanol erhält man 7,8 g trans-N-Carbobenzyloxy-4-[[[(methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin-cyclohexylaminsalz in Form eines farblosen Feststoffes vom F. 174 bis 176°C.
[α]_D²⁵ = -8° (c = 1%; Äthanol).

Das Cyclohexylaminsalz wird in 60 ml Essigsäureäthylester suspendiert, gerührt und mit 40 ml 1 n Salzsäure behandelt. Es bilden sich 2 klare Phasen, die getrennt werden. Die wässrige Phase wird 3 mal mit je 60 ml zusätzlichem Essigsäureäthylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 5,5 g (81 Prozent d. Th.) freie Säure in Form eines glasartigen Produkts.

e) trans-4-[[[(Methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin
Eine Lösung von 2,7 g (0,0084 Mol) trans-N-Carbobenzyloxy-4-[[[(methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin in 100 ml Methanol/Wasser (2 : 1) wird mit 1 g 5% Palladium-auf-Kohlenstoff und 3,2 kp/cm² Wasserstoff 6 Stunden in einer Parr-Hydriervorrichtung geschüttelt. Der Katalysator wird unter Stickstoff abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft, wobei der Druck am Schluss 0,1 bis 0,2 Torr beträgt. Man erhält 1,5 g (96 Prozent d. Th.) eines Rückstands, der allmählich zu trans-4-[[[(Methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin in Form eines graustichig gefärbten Feststoffs vom F. 213 bis 215°C (Zers. und vorherige allmähliche Dunkelfärbung und Sintern) kristallisiert.
[α]_D²⁶ = -12° (c: 0,25%; Äthanol/Methanol = 1:3).

Bei Verwendung von als Ausgangsprodukt verwendeter Aminosäure in der DL-Form anstelle der L-Form erhält man im Verfahren des vorstehenden Beispiels jeweils racemische Endprodukte.

In entsprechender Weise entsteht aus der D-Form der Ausgangsaminosäure anstelle der L-Form das entsprechende Endprodukt in der D-Form

Beispiel 2

a) N-Carbobenzyloxy-cis-4-hydroxy-L-prolin-methylester
6,5 g (0,024 Mol) N-Carbobenzyloxy-cis-4-hydroxy-L-prolin (vgl. J. A. C. S., Bd. 79 (1957), S. 189) werden in 65 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird gerührt und mit 0,65 ml konzentrierter Schwefelsäure behandelt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung über Nacht stehengelassen. Der Grossteil des Lösungsmittels wird mit einem Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand (13 g) wird in 70 ml Diäthyläther aufgenommen und mit 35 ml 10prozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Waschflüssigkeit wird wieder mit 35 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Diäthyläthers erhält man 6,5 g (96 Prozent d. Th.) Produkt in Form eines blassgelben viskosen Öls.
 $[\alpha]_D^{25} = -24^\circ$ ($c = 1\%$; Chloroform).

b) cis-N-Carbobenzyloxy-4-[(methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin-methylester

Eine Lösung von 5,4 g (0,019 Mol) N-Carbobenzyloxy-cis-4-hydroxy-L-prolin-methylester in 120 ml Acetonitril wird unter Rühren mit 5,4 ml Triäthylamin und anschliessend mit 5,4 ml Methylisocyanat versetzt. Nach Stehenlassen des Gemisches bei Raumtemperatur und anschliessendem 2-stündigem Erwärmen unter Rückfluss wird gemäss Beispiel 1 c) aufgearbeitet. Man erhält 5,6 g (86 Prozent d. Th.) eines blassgelben viskosen Öls.

c) cis-N-Carbobenzyloxy-4-[(methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

5,6 g (0,017 Mol) des rohen Esters von Abschnitt b) werden mit 11 ml (0,022 Mol) 2 n Natriumhydroxid in 45 ml Methanol wie in Beispiel 1 d) verseift. Man erhält 5,1 g schaumartigen Rückstand. Aus diesem Produkt werden unter Verwendung von 1,7 g Cyclohexylamin in 25 ml Äthanol und 400 ml Diäthyläther 4,8 g farbloses Cyclohexylaminsalz vom F. 171 bis 173 °C hergestellt.
 $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ ($c = 1\%$; Äthanol).

Eine aus Äthanol/Diäthyläther umkristallisierte Probe zeigt keine Veränderung in bezug auf Schmelzpunkt oder optische Drehung.

Das Cyclohexylaminsalz ergibt 3,5 g (65 Prozent d. Th.) freie Säure in Form eines farblosen, schaumartigen Rückstands.

d) cis-4-[(Methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

3,5 g (0,011 Mol) cis-N-Carbobenzyloxy-4-[(methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin werden in 130 ml eines 2:1-Gemisches aus Methanol und Wasser unter Verwendung von 1,3 g 5% Palladium-auf-Kohlenstoff gemäss Beispiel 1 e) hydriert. Man erhält 1,9 g (95 Prozent d. Th.) Produkt in Form eines graustichig gefärbten Feststoffs vom F. 232 bis 234 °C (Zers.; vorher allmähliche Dunkelfärbung und Sintern).
 $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$ ($c = 0,5\%$; Methanol/Wasser = 1:1).

Beispiel 3

cis-4-[(äthylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 2 erhält man unter Verwendung von Äthylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt b) die Titelverbindung.

Beispiel 4

cis-[(propylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 2 erhält man unter Verwendung von n-Propylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt b) die Titelverbindung.

Beispiel 5

cis-4-[(phenylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 2 erhält man unter Verwendung von Phenylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt b) die Titelverbindung.

Beispiel 6

cis-4-[(4-chlorphenyl)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 2 erhält man unter Verwendung von 4-Chlorphenylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt b) die Titelverbindung.

Beispiel 7

cis-4-[(3-trifluormethylphenyl)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 2 erhält man unter Verwendung von 3-Trifluormethylphenylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt b) die Titelverbindung.

Beispiel 8

cis-4-[(2-methoxyphenyl)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 2 erhält man unter Verwendung von 2-Methoxyphenylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt b) die Titelverbindung.

Beispiel 9

trans-4-[(2-äthylphenyl)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 1 erhält man unter Verwendung von 2-Äthylphenylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt c) die Titelverbindung.

Beispiel 10

trans-4-[(4-methylthiophenyl)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 1 erhält man unter Verwendung von 4-Methylthiophenylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt c) die Titelverbindung.

Beispiel 11

trans-4-[(3-bromphenyl)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 1 erhält man unter Verwendung von 3-Bromphenylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt c) die Titelverbindung.

Beispiel 12

trans-4-[(cyclopentylamino)-carbonyl]oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 1 erhält man unter Verwendung von Cyclopentylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt c) die Titelverbindung.

Beispiel 13

trans-4-[(cyclohexylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 1 erhält man unter Verwendung von Cyclohexylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt c) die Titelverbindung.

Beispiel 14

cis-4-[(allylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 2 erhält man unter Verwendung von Allylisocyanat anstelle von Methylisocyanat in Abschnitt b) die Titelverbindung.

Beispiel 15

trans-4-[(dimethylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

a) trans-N-Carbobenzyloxy-4-[(dimethylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin-methylester

Eine Lösung von N-Carbobenzyloxy-trans-4-hydroxy-L-prolinmethylester (Beispiel 1 b)) in Chloroform wird tropfenweise mit einer äquivalenten Menge an Dimethylcarbonylchlorid behandelt. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtrieren der Lösung wird das Lösungsmittel abgedampft. Man erhält die Titelverbindung.

b) trans-N-Carbobenzyloxy-4-[(dimethylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Durch Hydrolyse des Methylesters von Abschnitt a) mit Natriumhydroxidlösung gemäss Beispiel 1 d) erhält man die Titelverbindung.

- c) trans-4-[[Dimethylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin
Durch Hydrierung des Produkts von Abschnitt b) gemäss Beispiel 1e) erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 16

trans-4-[[pyrrolidino)-carbonyl]oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 15 erhält man unter Verwendung von Pyrrolidinocarbamylchlorid anstelle von Dimethylaminocarbamylchlorid in Abschnitt a) die Titelverbindung.

Beispiel 17

trans-4-[[piperidino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 15 erhält man unter Verwendung von Piperidinocarbamylchlorid anstelle von Dimethylaminocarbamylchlorid in Abschnitt a) die Titelverbindung.

Beispiel 18

trans-4-[[morpholino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 15 erhält man unter Verwendung von Morpholinocarbamylchlorid anstelle von Dimethylaminocarbamylchlorid in Abschnitt a) die Titelverbindung.

Beispiel 19

trans-4-[[methylamino)-carbonyl]-oxy]-D-prolin

Gemäss Beispiel 1 erhält man unter Verwendung von trans-4-Hydroxy-D-prolin anstelle von trans-4-Hydroxy-L-prolin in Abschnitt a) die Titelverbindung.

Beispiel 20

trans-3-[[methylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 1 erhält man unter Verwendung von trans-3-Hydroxy-L-prolin anstelle von trans-4-Hydroxy-L-prolin in Abschnitt a) die Titelverbindung.

Beispiel 21

trans-4-[(aminocarbonyl)-oxy]-L-prolin

- a) trans-N-Carbobenzyloxy-4-[(aminocarbonyl)-oxy]-L-prolin-methylester

Eine Lösung von äquivalenten Mengen an N-Carbobenzyloxy-trans-4-hydroxy-L-prolin-methylester von Beispiel 1b) und Dimethylanilin wird mit einer Lösung von Phosgen in Toluol behandelt. Nach Stehenlassen über Nacht wird

6

eine äquivalente Menge an Ammoniak durch die Lösung von trans-N-Carbobenzyloxy-4-[(chlorcarbonyl)-oxy]-L-prolin-methylester geleitet. Nach 12stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die Lösung mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels erhält man die Titelverbindung.

- b) trans-N-Carbobenzyloxy-4-[(aminocarbonyl)-oxy]-L-prolin

Durch Hydrolyse des Methylesters von Abschnitt a) mit Natriumhydroxidlösung gemäss Beispiel 1 d) erhält man die Titelverbindung.

- 15 c) trans-4-[(Aminocarbonyl)-oxy]-L-prolin

Durch Hydrierung des Produkts von Abschnitt b) gemäss Beispiel 1e) erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 22

- 20 trans-4-[[diisopropylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 21 erhält man unter Verwendung von Diisopropylamin anstelle von Ammoniak in Abschnitt a) die Titelverbindung.

Beispiel 23

- 25 trans-4-[[cyclopropylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 21 erhält man unter Verwendung von Cyclopropylamin anstelle von Ammoniak in Abschnitt a) die Titelverbindung.

30

Beispiel 24

- trans-4-[[n-butylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 21 erhält man unter Verwendung von n-Butylamin anstelle von Ammoniak in Abschnitt a) die Titelverbindung.

Beispiel 25

- trans-4-[[propargylamino)-carbonyl]-oxy]-L-prolin

Gemäss Beispiel 21 erhält man unter Verwendung von Propargylamin anstelle von Ammoniak im Abschnitt a) die Titelverbindung.

45

50

55

60

65