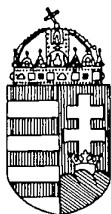


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 142 B

(21) A bejelentés száma: 179/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 01. 18.
(30) Elsőbbségi adatok:
467 451 1990. 01. 19. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 F 9/32

(40) A közzététel napja: 1991. 09. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 08. 30. SZKV 93/08

(72) Feltaláló:

Sedergran, Thomas C., Plainsboro, New Jersey (US)

(73) Szabadalmaz:

E. R. Squibb and Sons Inc., Princeton,
New Jersey (US)

(74) Képvisező:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

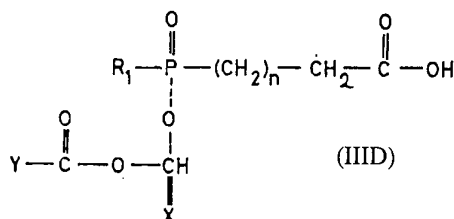
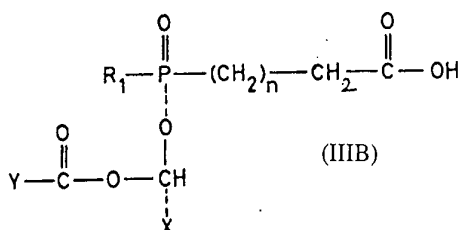
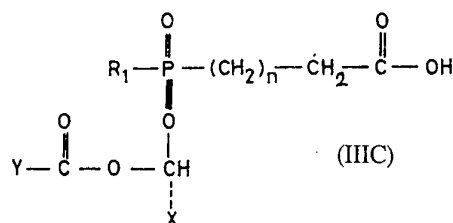
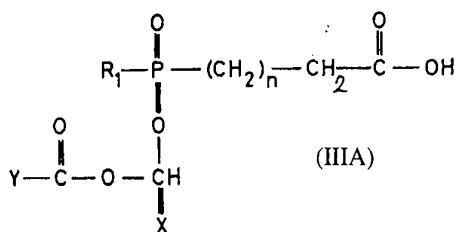
(54)

Eljárás foszfinát-észterek diasztereoselektív előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (IIIA) és (IIIB) általános képletű vegyületeket tartalmazó előnyös diasztereomer párnak a (IIIC) és (IIID) általános képletű vegyületeket – a képletekben R₁ fenil-alkilcsoport, n 0 vagy 1, X és Y alkilcsoport – tartalmazó diasztereomer párhoz viszonyítva jobb hozammal való előállítására.

A találmány szerint megfelelő foszfinsav-észtert halogénezett észterrel 4-dimetil-morfolin-, diaza-biklootán, kinuklidin, 1-metil-pirrolidin vagy kinkonidin jelenlétében reagáltatnak, majd az R₃ észtercsoportot eltávolítják.



A találmány tárgya eljárás foszfinát-észterek diasztereoselektív előállítására.

Az (A) képletű fosinopril-nátrium, azaz $\{1[S^*(R^x)], 2\alpha, 4\beta\}$ -4-ciklohexil-1- $\{[(2\text{-metil-1-propionil-oxi-propoxi})\text{-4-fenil-butil}]\text{-foszfinil-acetil}\}$ -L-prolin-mononátriumsó értékes vérnyomást csökkentő hatóanyag.

A 4337201 és a 4384123 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban különböző foszfinil-alkanoil-helyettesített prolinszármazékokat ismertetnek, köztük a fosinopril is, amelyek az angiotenzin-konvertáló enzimet gátló hatással rendelkeznek.

A 873356 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban eljárást ismertetnek fosinopril előállítására, amely szerint egy (I) általános képletű foszfinsav-észtert – a képletben

R_3 jelentése benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport; n értéke 0 vagy 1; és

R_1 jelentése fenil-(1–6 szénatomos)-alkilcsoport –

egy (II) általános képletű halogénezett észterrel – ahol Hal jelentése klór- vagy brómatom;

X jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, és

Y jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport – reagáltatnak, és ennek eredményeként (III) általános képletű foszfinsav-diészter keletkezik.

A szubsztituált benzilcsoport (a) általános képletű csoport vagy 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, fenil-, acetyl- vagy di(1–6 szénatomos alkil)-aminocsoporttal szubsztituált benzilcsoport lehet.

A leírás szerint ezt a reakciót szerves bázis, így előnyösen trietil-amin, továbbá piridin, tripropil-amin, diaza-bicikloundecén vagy valamilyen más szokványos, szerves bázis, valamint szerves oldószer, így előnyösen toluol, továbbá acetonitril, metilén-diklorid, di-etyl-éter, tetrahidrofuran vagy dioxán és előnyösen egy katalizátor, így (tetrabutil-ammónium)-szulfát és nátrium-jodid jelenlétében hajtják végre.

Az így képződő foszfinsav-diésztert ezután hidrogénezik, amikor is racém keverékpár képződik, majd a racém elegyetek frakcionált kristályosítással szétválasztják, és így módon egyetlen racém vegyületpárt tartalmazó elegyet kapnak. Ezt a racém elegyet rezolválószerrel, így L-kinkonidinnel vagy más optikailag aktív aminnal kezelik a kívánt (IIIA) képletű közbűlő termék – R_1 , n , X és Y a fenti – elkülönítése céljából.

Ezt a közbűlő terméket, ha a képletben

R_1 jelentése fenil-butilcsoport;

n értéke 0;

Y jelentése etilcsoport; és

X jelentése izopropilcsoport –

egy kapcsoló ágens jelenlétében 4-transz-ciklohexil-L-prolin sósavas sójával kapcsolva fosinopril kapnak.

A találmány célkitűzése az, hogy fokozzuk a fosinopril antihipertenzív hatóanyag és rokon vegyületek előállítási eljárásának hatékonyságát. A javított eljárás szerint egy (I) általános képletű foszfinsav-észtert egy (II) általános képletű halogénezett észterrel reagáltatunk 4-metil-morfolin, diaza-biciklohexán, kinuklidin, 1-metil-pirrolidin vagy kinkonidin jelenlétében. A reakciót szerves oldószerben, előnyösen toluolban, ace-

tonitrilben, metilén-dikloridban, xilolban, tetrahidrofuranban vagy dioxánban hajtjuk végre 40 °C és 138 °C közötti, előnyösen 95 °C körüli hőmérsékleten. Így módon négy izomer elegyét kapjuk.

5 Az így kapott közbűlő termékről az R_3 észtercsoportot hidrogénezéssel távolítjuk el oly módon, hogy az elegyet hidrogénnel reagáltatjuk katalizátor, így aktív szénre lecsapott palládium jelenlétében. Így módon két diasztereomer pár elegyet kapjuk. A kívánt diasztereomer pár (IIIA) és (IIIB) általános képletű vegyületekből áll. A nem kívánt diasztereomer pár (IIIC) és (IIID) általános képletű vegyületekből áll.

4-Metil-morfolin, diaza-biciklohexán, kinuklidin, 1-metil-pirrolidin vagy kinkonidin alkalmazása az eljárásban mintegy 1,5-re, trietil-amin alkalmazása mintegy 1,2-re növeli a (IIIA/B) : (IIIC/D) izomer-arányt. A kívánt (IIIA/B) diasztereomer-pár hozamának ez a növekedése a kívánt végtermék előállítása hatássűrűségének általános javulását eredményezi.

20 A találmány célja javított eljárás kidolgozása az angiotenzin-konvertáló enzim olyan inhibitorainak előállítására, amelyeket Patrillo, jr. tett közzé a 4337201 és 4384123 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban. A találmány elsősorban a (IIIA)

25 általános képletű foszfinát-észterek előállítására irányul. Abban az esetben, ha

R_1 jelentése 4-fenil-butilcsoport;

n értéke 0;

Y jelentése etilcsoport; és

30 X jelentése izopropil-csoport,

úgy ez az észter a fosinopril előállításának közbűlő terméke.

A találmány szerinti javított eljárás értelmében egy (I) általános képletű foszfinsav-észtert, kiváltképp olyat, amelyekben R_3 jelentése benzilcsoport, egy (II) általános képletű halogénezett észterrel reagáltatunk szerves oldószerben 4-metil-morfolin, diaza-biciklohexán, kinuklidin, 1-metil-pirrolidin vagy kinkonidin jelenlétében, majd az R_3 észtercsoportot hidrogénezéssel eltávolítjuk. Így módon (IIIA), (IIIB), (IIIC) és (IIID) általános képletű vegyületek elegyét kapjuk, amelyben a (IIIA/B) diasztereomer pár aránya a (IIIC/D) diasztereomer párhoz körülbelül 1,5.

45 Az (I) általános képletű foszfinsav-észtert a (II) általános képletű halogénezett észterhez viszonyítva körülbelül 0,1 : 1-től körülbelül 1 : 1-ig, előnyösen

0,2 : 1-től 0,3 : 1-ig terjedő moláris arányban alkalmazzuk, s a reakciót körülbelül 40 °C-tól körülbelül

50 138 °C-ig terjedő hőmérsékleti határok között, előnyösen mintegy 95 °C hőmérsékleten hajtjuk végre körülbelül 18-tól körülbelül 96 óráig terjedő idő leforgása alatt.

A védőcsoport hidrogenolízissel való eltávolítása után a (IIIA)–(IIIB) racém elegyet rezolválószerrel, így 55 előnyösen L-kinkonidinnel, vagy más szokványos rezolválószerrel, így egy optikailag aktív aminnal reagáltatjuk egy szerves oldószer, így etil-acetát, etanol vagy tetrahidrofuran jelenlétében. Ezt a műveletet körülbelül 25 °C és 80 °C hőmérsékleti határok között, körülbelül 60 2–12 órás időtartam alatt hajtjuk végre, és a rezolváló-

szert a (IIIA) és (IIIB) általános képletű vegyületekből álló racém elegyhez viszonyított mintegy 2 : 1-től mintegy 0,2 : 1-ig, előnyösen mintegy 1 : 1-től mintegy 0,5 : 1-ig terjedő moláris arányban alkalmazzuk. Ily módon a (IV) általános képletű rezolvált sót kapjuk.

Erős savval, így sósavval vagy kénsavval vagy egy savas sóval, így kálium-hidrogén-szulfáttal való kezelés (IIIB)-től mentes (IIIA) általános képletű vegyületet eredményez.

A (IIIA) általános képletű rezolvált savat, ha a képletben

R₁ jelentése 4-fenil-butilcsoport;

n értéke 0;

Y jelentése etilcsoport; és

X jelentése izopropilcsoport –

az (V) képletű 4-szubsztituált-L-prolin-hidrokloriddal kapcsoljuk egy kapcsolószer, például N,N'-dicklohexil-karbodiimid jelenlétében. E reakció eredményeként fosinopril képződik. Másik megoldásként a (IIIA) általános képletű savat aktivált alakjává, így vegyes anhidriddé, savkloriddá stb. alakítjuk át, majd ezt az (V) képletű 4-szubsztituált-L-prolinnal vagy annak észterével kapcsoljuk.

A (IIIA) általános képletű és az (V) képletű vegyületek összekapcsolása során a (IIIA) képletű vegyületet az (V) képletű vegyülethez viszonyítva körülbelül 0,5 : 1-től körülbelül 2 : 1-ig terjedő molarányban használjuk, és körülbelül –20 °C és 30 °C közötti hőmérsékletet és mintegy 2-től 12 óráig terjedő reakcióidőt alkalmazunk.

Az alábbi példa szemlélteti a találmányt.

1. példa

{1[S*(R*)], 2α,4β}-4-ciklohexil-1-[[[(2-metil-1-propioniloxi-propoxi)-(4-fenil-butil)-foszfinil]-acetil]-L-prolin mononátriumsó

a) [(2-Metil-1-propioniloxi-propoxi)-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav (diasztereomer pár)

100 g (0,29 mól) [(4-fenil-butil)-hidroxi-foszfinil]-ecetsav-benzil-észtert, 59,3 g (0,58 mól) 4-metil-morfolint és 150 ml toluolt egy keverővel, visszafolyató hűtővel és fűtőköppennyel ellátott háromnyakú gömb lombikba töltünk. Az elegyet 15 percig keverjük az oldódás elősegítése céljából.

Hozzáadunk 104,6 g (0,58 mól) (1-klór-2-metil-propil)-propionátot, és az elegyet 95 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyet ezen a hőmérsékleten addig keverjük, amíg az alkilezés a HPLC vizsgálat szerint befejeződik (18–19 óra).

Az elegyet 25 °C hőmérsékletre hűtjük, zsugorított üvegszűrőn (átlagos porozitású; 250 ml-es) szűrjük, és a 4-metil-morfolin-hidroklorid pogácsát toluollal mossuk (100 ml; 25 °C).

A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, és gáz-diszperziós csővel, mechanikus keverővel, visszafolyató hűtővel, 45 °C hőmérsékletű vízfürdővel és gázvezető csővel ellátott háromnyakú gömb lombikba töltjük. Az elegyet 625 fordulat/perc fordulatszámra keverjük, és nitrogént áramoltatunk az oldaton át 15 percen keresztül.

Ezután 2,5 g száraz vagy 5,0 g 50%-os nedvességtartalmú 5%-os palládiumos szén katalizátort adunk az oldathoz, és hidrogént buborékoltatunk át 7,34 Pa (1 psi) nyomáson. A szakaszosan végzett HPLC-meghatározás szerint 3 óra elteltével a hidrogenolízis teljessé válik. A feles hidrogént nitrogéngáz átáramoltatásával eltávolítjuk. Az oldatot Hyflon át szűrjük (4 g; 7 cm átmérőjű Büchner-tölcsér), és a pogácsát 25 ml toluollal mossuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot egy adag 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (20 g nátrium-hidrogén-karbonát 380 ml vízben) extraháljuk. A vizes extraktumot 33 ml tömény sósav-oldattal 3,0 pH-ig savanyítjuk, majd 400 ml izobutil-metil-ketonnal egy adagban extraháljuk. Az izobutil-metil-ketonos oldatot 200 ml-re koncentrálnak (maximum 40 °C hőmérsékleten), majd beoltjuk a kívánt diasztereomer párral 30 °C hőmérsékleten. A zagyt 2 órán át 30 °C hőmérsékleten keverjük, majd 1 óra alatt lassan 0 °C hőmérsékletre hűtjük. A zagyt ezután lehűtjük –10 °C-ra.

Az elegyet 2 órán át –10 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a terméket vákuumszűréssel elkülönítjük, és 3×30 ml hideg (–10 °C) izobutil-metil-ketonnal mossuk.

Átkristályosítás céljából a terméket 75 ml izobutil-metil-ketonban oldjuk 70–80 °C hőmérsékleten. Az oldatot forrón szűrjük, és 50 °C hőmérsékleten tiszta termékkel beoltjuk. Ezután 0 °C hőmérsékletre hűtjük 2 óra alatt, majd ezen a hőmérsékleten tartjuk 3 órát. A kristályokat vákuumszűréssel elkülönítjük, 2×30 ml hideg (0 °C-os) izobutil-metil-ketonnal mossuk és levegőn 15 percig, majd 16 órán át 26 °C hőmérsékleten, vákuumban végzett szárítás után a szilárd [(2-metil-1-propioniloxi-propoxi)-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav összesített hozama 49 g (közelítőleg 44% három tétel átlaga alapján).

Az analízis eredménye a C₁₉H₂₉O₆P összegképletre: számított: C% = 59,36, H% = 7,60, P% = 8,06; mért: C% = 59,60, H% = 7,86, P% = 8,07.

b) [R-(R*,S*)]-[(2-Metil-1-propioniloxi-propoxi)-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav

980 g (3,33 mól) l-kinkonidin 6 liter etil-acetáttal készült, 45 °C hőmérsékleten tartott oldathoz fokozatosan hozzáadagolunk az (a) részben leírtak szerint kapott 1275,5 g (3,33 mól) diasztereomer terméket, és a keverést további 2,5 órán át folytatjuk, miközben a keletkező só szuszpenzióját fokozatosan 70 °C hőmérsékletre melegítjük, ekkor teljesen feloldódik a szilárd anyag. Hyflo rétegen át megsűrjük a kevés oldatlan anyagtól, majd az oldatot beoltjuk és lehűtjük. A kivált kristályos terméket kiszűrjük, 1200 ml etil-acetát : diizopropil-éter (1 : 1) arányú eleggyel mossuk és vákuumban szárítjuk. Így 1897,2 g, a kívánt izomerben feldúsított kinkonidin sót kapunk; olvadáspont: 106–109 °C; [α]_D = –59,3° (c = 1; metanol); [α]₃₆₅ = –237,6° (c = 1; metanol).

Ezt a terméket egyesítjük 136,8 g hasonló módon készült termékkel, és az egész 2014 g mennyiséget átkristályosítjuk 10,18 liter forró etil-acetátból. Szűrés, 1500 ml előzőekben használttal azonos oldószerelég-

gyel való mosás és vákuumban való szárítás után 1162 g kívánt izomer kinkonidinsót kapunk;
Olvadáspont: 120–122 °C (bomlás);
[α]_D = –45,2° (c = 1; metanol);
[α]₃₆₅ = –185,5° (c = 1; metanol).

Egy 10 g-nyi mintát kétszer acetonnitrilből és háromszor etil-acetátból átkristályosítva analitikai tisztaságú [R-(R*,S*)]-(2-metil-1-propioniloxi-propoxi)-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav-kinkonidin-sót (1 : 1) kapunk; olvadáspont: 125–126 °C (boml.);
[α]_D = –42,2° (c = 1; metanol);
[α]₃₆₅ = –178,8° (c = 1; metanol).

E kinkonidin-só 406,8 g-jának (0,6 mól) 4800 ml etil-acetát és 2700 ml vízzelegyével készült kevert szuszpenziójához cseppenként hozzáadagoljuk 180 g kálium-hidrogén-szulfát 700 ml vízzel készült oldatát, amíg a pH 2,3 lesz. A szerves fázist elválasztjuk, 1×1000 ml nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfáton 2 óra hosszat szárítjuk. Az egyesített vizes fázisokat újra extraháljuk 3×1500 ml etil-acetáttal, és a fenti módon kezeljük. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 3×1300 ml toluollal azeotróposan bepároljuk, majd három napon át vákuumban szárítjuk. 230,4 g [R-(R*,S*)]-(2-metil-1-propioniloxi-propoxi)-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsavat kapunk.

c) {1-[S*(R*)], 2 α ,4 β }-4-(ciklohexil-1-[(2-metil-1-propioniloxi-propoxi)-(4-fenil-butil)-foszfinil]-acetil)-L-prolin-monorátrium-só

230,4 g (0,6 mól) b) rész szerint nyert szabad sav és vákuumban 80°-on 24 órán át szárított 101,1 g (0,66 mól) hidroxil-benzotriazol-hidrát 6 liter molekulasztán szárított metilén-dikloriddal készült szuszpenzióját jég-aceton elegyben lehűtjük, és 136 g (0,66 mól) N,N'-diciklohexil-karbidimidddel reagáltatjuk. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és három órán át keverjük. Az elegyet jég-aceton elegyben újból lehűtjük, és 154,2 g (0,66 mól) (transz)-4-ciklohexil-L-prolin-monohidrokloridot, majd 170,7 g (1,32 mól) diizopropil-etil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 18 órán át. Ezután az elegyet lehűtjük, 1 liter vízzel elegyítjük, majd a metilén-diklorid eltávolítása céljából vákuumban bepároljuk. A maradékot 3600 ml dietil-éterrel és 3600 ml vízzel hígítjuk, és szűrjük. A szűrlet pH-ját 10%-os sósavval 1,8-ra állítjuk. Az éteres fázist elválasztjuk, és a vizes fázist 3×2 liter etil-acetáttal mossuk. Az egyesített szerves rétegeket 3×1 liter 5%-os kálium-hidrogén-szulfát oldattal 3×1 liter vízzel és 1 liter nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 398,9 g nyerstermeket kapunk.

A nyerstermeket 4393 ml acetonban oldjuk, 117,3 g 2-etilhexánsav-nátriumsó 1468 ml acetonnal készült oldatával elegyítjük, majd szobahőmérsékleten éjszaka át keverjük. A kapott csapadékot kiszűrjük,

3×400 ml acetonnal és 1 liter hexánnal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. 277 g {1-[S*(R*)], 2 α ,4 β }-4-ciklohexil-1-[(2-metil-1-propioniloxi-propoxi)-(4-fenil-butil)-foszfinil]-acetil)-L-prolin-monorátriumsót kapunk;
olvadáspont: 195–196 °C; [α]_D = –5,1° (c = 2; metanol).

10 SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (IIIA) és (IIIB) általános képletű vegyületeket tartalmazó kívánt diasztereomer párnak a (IIIC) és (IIID) általános képletű vegyületeket tartalmazó nem kívánt diasztereomer párhoz – a képletekben R₁ jelentése fenil-(1–6 szénatomos) alkilcsoport, n értéke 0 vagy 1,

X jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport és

Y jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport –

20 viszonyítva jobb hozammal való előállítására

i) egy (I) általános képletű foszfinsav-észternek – a képletben R₁ és n a fenti jelentésű és R₃ jelentése (a) általános képletű csoport, benzilcsoport vagy 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, fenil-, acetil- vagy di(1–6 szénatomos alkil)-aminocsoporttal szubsztituált benzilcsoport – egy (II) általános képletű halogénezett észterrel – a képletben X és Y a fenti jelentésű és Hal klór- vagy brómatom – szerves oldószerben 40–138 °C-on való reagáltatásával, majd

30 ii) az R₃ észtercsoport hidrogénezéssel való eltávolításával,

azzal jellemezve, hogy az i) reakciólépést 4-dimetilmorfolin, diaza-bicikloktán, kinuklidin, 1-metil-pirrolidin vagy kinkonidin jelenlétében végezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (IIIA) és (IIIB) általános képletű vegyületet tartalmazó diasztereomer pár előállítására, amelyek képletében

R₁ jelentése 4-fenil-butilcsoport;

n értéke 0;

40 X jelentése izopropilcsoport; és

Y jelentése etilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy megfelelő olyan (I) és (II) általános képletű kiindulási vegyületet reagáltatunk, amelyek képletében

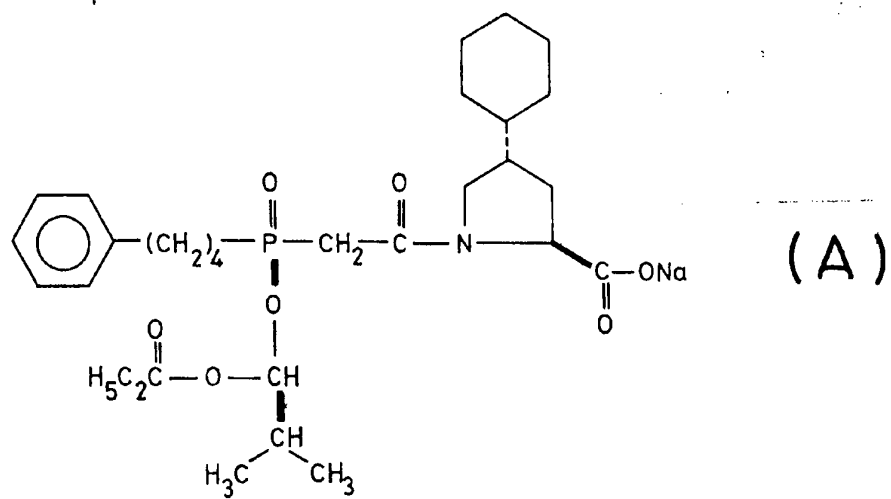
45 R₁ és n jelentése a tárgyi körben megadott;

R₃ jelentése benzilcsoport; és

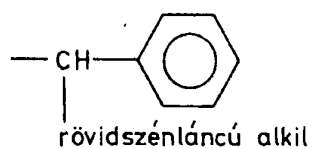
Hal jelentése klóratom.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az i) reakciólépést 4-metil-morfolin jelenlétében végezzük.

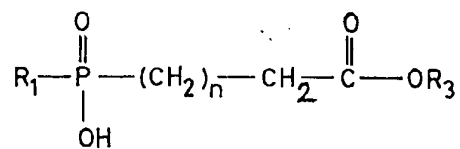
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az i) reakciólépést toluolban, 95 °C ± 5 °C hőmérsékleten 18–19 óra alatt hajtjuk végre és a hidrogénezést a ii) lépésben oly módon végezzük, hogy 7,34 Pa nyomáson hidrogént buborékoltatunk át a reakcióelegyen palládiumos szén-katalizátor jelenlétében.



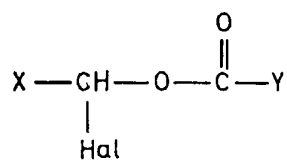
(A)



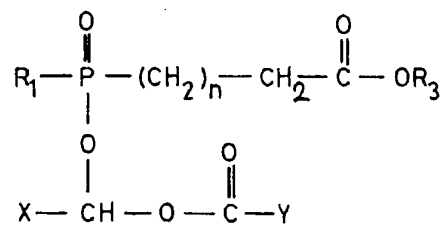
(a)



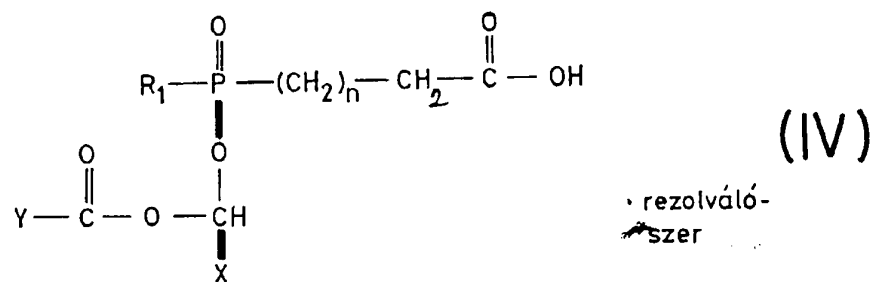
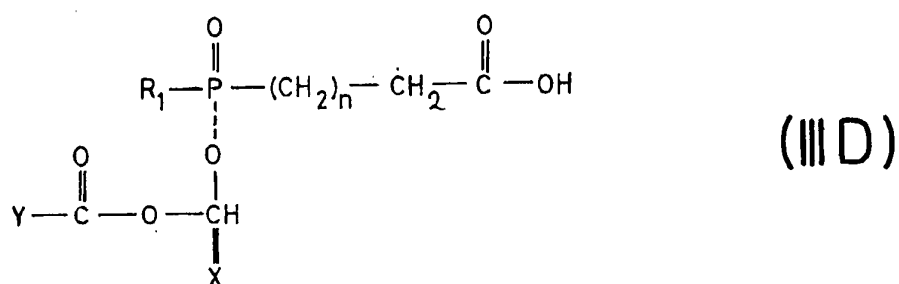
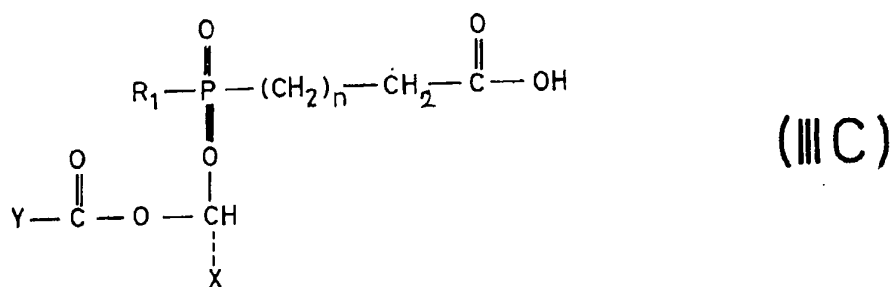
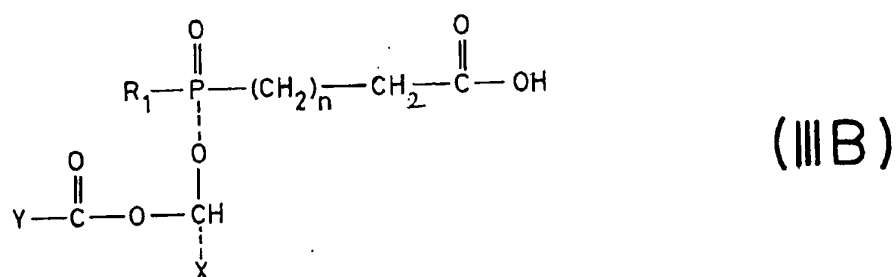
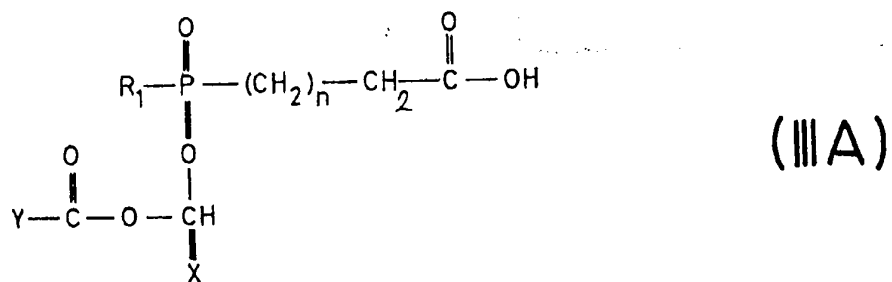
(I)



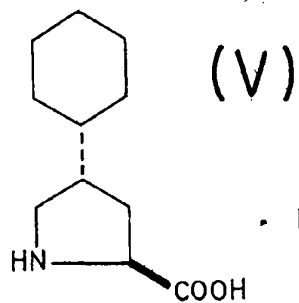
(II)



(III)



• rezolváló-
szer



· HCl

