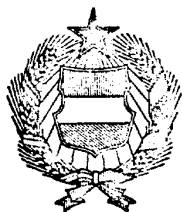


SZABADALMI LEÍRÁS

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 77.02.11

(21) 3139/82

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
US

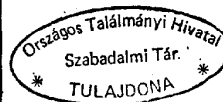
(32)
76.02.13

(31)
(657 792)

A közzététel napja: (41) (42) 84.02.28.

Megjelent: (45) 88. 04. 19.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 207/16



Feltaláló(k): (72)

ONDETTI Miguel Angel, vegyész, Princeton, CUSHMAN David W.,
Trenton, New Jersey, US

Szabadalmas: (73)

E.R. Squibb and Sonc, Inc., Princeton, New Jersey, US

(54)

ELJÁRÁS N-ACILEZETT L-PROLIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

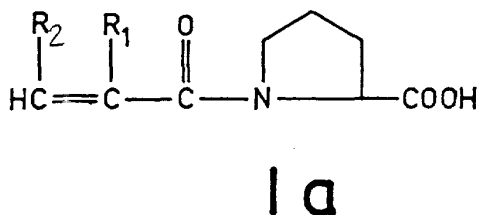
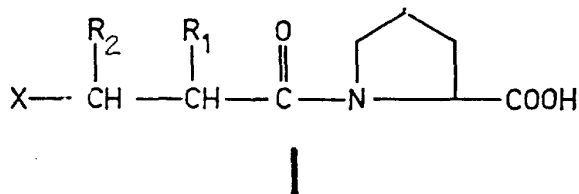
A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új N-acilezett L-prolin-származékok, valamint Ia általános képletű dehidrohalogénezett formáik előállítására. A fenti képletekben

R₁ és R₂ hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport és

X halogénatom.

Az új vegyületek L-prolin és halogén-karbonsav-származék vagy akrilsav-származék reagáltatásával állíthatók elő.

A vegyületek közbülső termékek gyógyszerek előállításához.



A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új N-acilezett L-prolin-származékok, valamint Ia általános képletű új dehidrohalogénezett formáik előállítására. Az I, illetve Ia általános képletben

R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot, X halogénatomot, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

Az I, illetve Ia általános képletű vegyületek értékes közbülső termékek az angiotenzin enzim működését gátló hatásuk alapján magas vérnyomást csökkentő IV általános képletű szubsztituált merkaptó-acil-prolin-származékok előállításához; a képletben R_1 és R_2 a fent megadott, R_3 hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, fenil-(keves szénatomos)-alkilcsoport, trifenil-(1-2 szénatomos)-alkilcsoport vagy R_4-C általános ké-

||

O

letű csoport, és a csoportban R_4 kevés szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy fenil-(keves szénatomos)-alkilcsoport. A IV általános képletű vegyületek szimmetrikus diszulfidot is alkothatnak.

Az angiotenzin működését gátló hatású első ismert vegyület egy nonapeptid, azonban perorálisan hatástalan [Biochemistry 10, 4033 (1971)].

A találmány szerinti vegyületekben az R_1 és R_2 szubsztituenseket viselő szénatomok — ha hidrogénatomtól eltérők — asszimetriásak, így izomerek kialakulását teszik lehetővé. A találmány kiterjed az izomerek előállítására is. A prolin L-konfigurációjú.

Az I, illetve Ia általános képletű vegyületek szeretlen vagy szerves bázisokkal sókat képezhetnek; a találmány kiterjed a sók előállítására is. A só például alkálifém-só, alkáliföldfém-só, ammónium-só, dicitlohexil-aminsó stb. lehet. Előnyösek a gyógyászatiilag elfogadható sók, de a további feldolgozástól függően más sók is képezhetők.

Az I, illetve Ia általános képletben bármely alkilcsoport 1-4 szénatomos, például metil-, etil-, propil-, izo-propil-, butil-, terc-butil-, izobutilcsoport.

Az I, illetve Ia általános képletű vegyületek a találmány értelmében úgy állíthatók elő, hogy II képletű L-prolint egy IIIa általános képletű savszármazékkal — R_1 , R_2 és X a fenti jelentésű — vagy reakcióképes származékával vagy egy IIIb általános képletű dehidrohalogénezett származékával — R_1 és R_4 a fenti — vagy reakcióképes származékával acilezzünk.

A IIIa, illetve IIIb általános képletű vegyület reakcióképes származéka elsősorban savhalogénidje, előnyösen savkloridja vagy savbromidja lehet, de egyéb reakcióképes származék is alkalmazható.

Az eljárást általában vizes-lúgos közegben, például alkálifém-hidroxid-oldatban, alkálifém-hidrogén-karbonát oldatban vagy alkálifém-karbonát oldatban alacsony hőmérsékleten, például 0 és 20 °C között, előnyösen 0 és 15 °C között valósíthatjuk meg.

A reakcióelegy feldolgozását és a kívánt termék elkülönítését hagyományos módszerekkel végezhetjük, de adott esetben elkülönítés nélkül is átalakíthatjuk a IV általános képletű vegyületté.

Ha IIIa, illetve IIIb általános képletű szabad savat reagáltatunk, a savat megfelelő módon aktiváljuk, például kondenzálószer, így dicitlohexil-karbodiimid hozzáadásával.

A kapott I, illetve Ia általános képletű vegyület a farmakológiaiilag hatásos IV általános képletű vegyületté

úgy alakítható, hogy egy $R_3'S^-$ általános képletű szulfid-dal reagáltatjuk; R_3' jelentése azonos R_3 fenti jelentésével vagy kénatomot védő csoport. Utóbbi csoport a reakció végcztével eltávolítható.

5 Az I, illetve Ia általános képletű sztereoizomerek előállítására a kiindulási vegyületek valamely sztereoizomerjét használhatjuk vagy egy kapott racém elegyet választgatunk szét sztereoizomerjeire, például kromatografálással vagy frakcionált kristályosítással.

10 A találmány szerinti eljárást a következő példákon keresztül — az oltalmi kör azokra való korlátozása nélkül — mutatjuk be.

1. példa

1-Metakriloil-L-prolin

4,16 g metakriloil-kloridot jeges-vizes hűtés és élénk keverés közben hozzáadunk 3,45 g L-prolin 100 ml víz és 12 g nátrium-karbonát elegyével készült oldatához. A hozzáadás után az elegyet két óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd éterral extraháljuk. A vizes fázist n sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vákuumban szárazra párolva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspontja 89-93 °C.

25

2. példa

1-(3-Bróm-propionil)-L-prolin

30 11,5 g L-prolint feloldunk 100 ml n vizes nátrium-hidroxid-oldatban és 0 °C-ra lehűtjük. Ezután hozzáadunk még 25 ml 2n vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd 17 g 3-bróm-propionil-kloridot. Az elegyet 4 óra hosszat keverjük, miközben összesen 6 ml 2n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, hogy a pH-t 8 körül értéken tartjuk. Az elegyet éterral extraháljuk, az éteres kivonatot félretesszük, majd tömény sósavval megsavanyítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos kivonat szárítása és bepárlása után olajos maradékot kapunk, amely etilacetáttal eldörzsölve 4,8 g kristályos terméket eredményez; olvadáspontja 84-86 °C.

40

3. példa

1-(3-Bróm-2-metil-propionil)-L-prolin

45 5,75 g L-prolinnak 50 ml n vizes nátrium-hidroxid oldattal készült oldatához 0 °C-on keverés közben 25 ml 2n vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd 9,28 g 3-bróm-2-metil-propionil-kloridot adunk. Az elegyet 4 óra hosszat keverjük, majd éterral extraháljuk, az éteres kivonatot félretesszük. Tömény sósavval való megsavanyítás után etilacetáttal extrahálunk. Az etilacetátos kivonat szárítása és bepárlása után a kapott olajos maradékot a szolubilizáláshoz elegendő mennyiségű petroléterrel eldörzsöljük. Éjszakán át hűtőszekrényben való állás után 2,3 g terméket kapunk, amely 64-69 °C-on olvad.

50

55

4. példa

1-Metakriloil-L-prolin

60 23,0 g (0,2 mól) L-prolint oldunk 100 ml vízben és jeges fürdőben keverjük. Három óra alatt cseppenként hozzáadunk 19,6 ml (0,2 mól) metakriloil-klorid 25 ml metil-izobutil-ketonnal készült oldatát. Közben 2n nátrium-hidroxid-oldat egyidejű adagolásával a reakcióelegy pH-ját 7,0-en tartjuk. A lúg adagolását a savklorid adagolásának befejezése után még négy órán át folytatjuk. A reakcióelegy pH-ját tömény sósavval 5-re állítjuk,

65

és etilacetáttal extraháljuk. A vizes réteget utána 2,5 pH-ra savanyítjuk, és alaposan extraháljuk etilacetáttal. A savas extraktumokat nátrium-klorid oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az etilacetátos oldatot 40 ml diciklohexil-aminnal elegyítjük, és éjszakán át hűtjük. A kapott fehér csapadékot szűrjük, és szárítjuk. 29 g (39%) fehér kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 202–210 °C. A szilárd anyagot 1,5 liter acetónitril és izopropanol 3:1 arányú oldószerkelegetől átkristályosítva 19,7 g metakrilóil-L-prolin-diciklohexil-ammóniumsót kapunk finom fehér tús kristályokként, amelynek olvadáspontja 202–210 °C.

A sötét víz és etilacetát elegyében feloldjuk, és az elegyet tömény sósavval megsavanyítjuk. A kapott szuszpenziót szűrjük, és a finom fehér csapadékot etilacetáttal alaposan mossuk. A szűrletet nátrium-kloriddal telítjük, és etilacetáttal alaposan extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepárolva világos olajat kapunk, amely megszilárdul. Etilacetát és hexán elegyből kristályosítva 7,5 g (83%) metakrilóil-L-prolint kapunk fehér kristályos anyagként, amelynek olvadáspontja 89–93 °C. Analitikai mintát átkristályosítással kapunk, ennek olvadáspontja 95–98 °C.

Az előző példákban leírtakkal analóg módon eljárva és megfelelő kiindulási vegyületek reagáltatásával állítjuk elő az I, illetve Ia általános képletű vegyületek bármelyikét, például az 1-(3-klór-2-metil-propionil)-L-prolint, az 1-(3-klór-2-D-metil-propionil)-L-prolint.

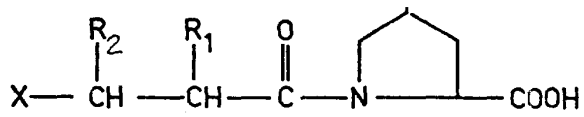
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az I általános képletű N-acilezett L-prolin-származékok, valamint Ia általános képletű dehidro-

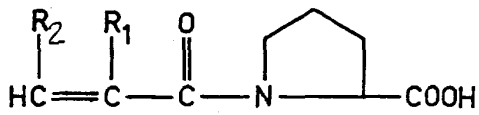
halogénezett formáik és sóik előállítására — ebben a két képletben

- R₁ és R₂ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkilcsoportot és
- 5 X halogénatomot, előnyösen klór- vagy brómatomot jelent — azzal jellemezve, hogy a II képletű L-prolint egy IIIa általános képletű halogén-karbonsavval — R₁, R₂ és X jelentése a fenti — vagy reakcióképes származékával, előnyösen savhalogénidjével, IIIb általános képletű akrilsav-származékkal — R₁ és R₂ jelentése a fenti — vagy reakcióképes származékával, előnyösen savhalogénidjével, acilezzük, és kívánt esetben a kapott vegyületet sójává alakítjuk.
- 10 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az Ib általános képletű 1-(2-metil-propionil)-L-prolin-származék és sói előállítására — X jelentése a fenti — azzal jellemezve, hogy a II képletű L-prolint egy IIIc általános képletű 2-metil-propionsav-származékkal — X jelentése a fenti — vagy reakcióképes származékával, előnyösen savhalogénidjével, reagáltatjuk, majd a kapott vegyületet kívánt esetben sójává alakítjuk.
- 15 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az Ic képletű 1-metakrilóil-L-prolin és sói előállítására azzal jellemezve, hogy a II képletű L-prolint a IIId képletű metakrilsavval vagy reakcióképes származékával, előnyösen savhalogénidjével reagáltatjuk, majd a kapott vegyületet kívánt esetben sójává alakítjuk.
- 20 4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 1-(3-bróm-2-metil-propionil)-L-prolin és sói előállítására azzal jellemezve, hogy L-prolint 3-bróm-2-metil-propionil-halogeniddel reagáltatunk, majd a kapott vegyületet kívánt esetben sójává alakítjuk.
- 25
- 30

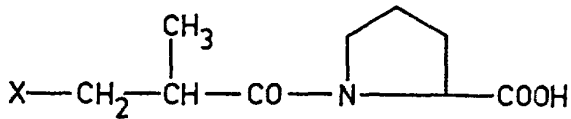
(2 db rajz)



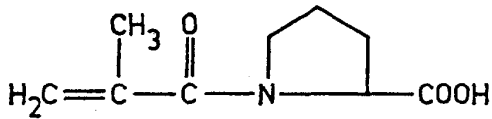
I



I a



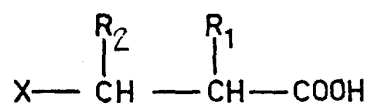
I b



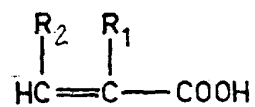
I c



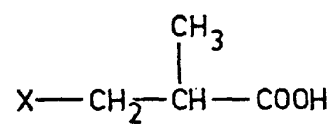
II



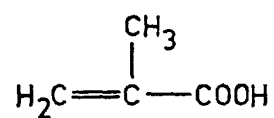
III a



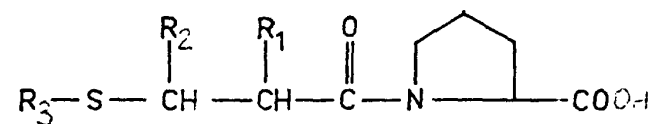
III b



III c



III d



IV