

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 626 A5



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 495/10
A 61 K 31/40

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

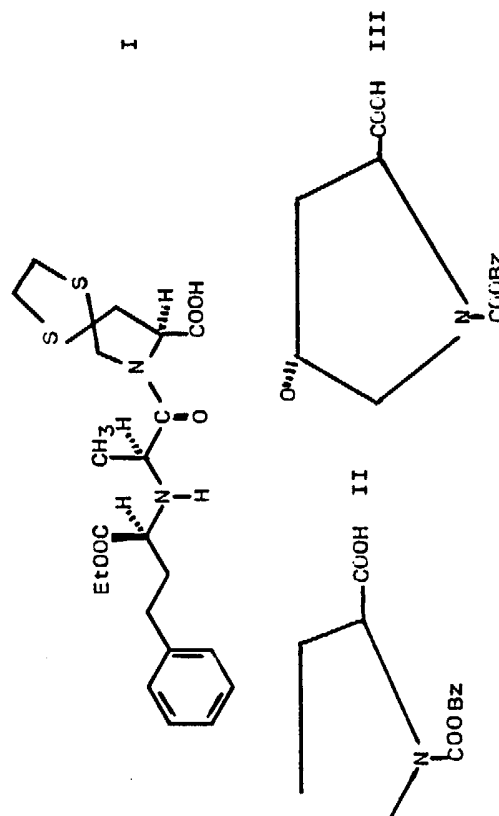
(21) DDC 07 D / 327 079 4 (22) 30.03.89 (44) 17.10.90

(71) siehe (73)
(72) Edmunds, Andrew, GB; Engeli, Peter, CH; Mühle, Herbert, Dr., CH
(73) SANDOZ AG, Basel, CH
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 7-(N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro(4,4)nonan-8(S)-carbonsäure

(55) neues umweltfreundliches Verfahren; Herstellung 7-(N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro(4,4)nonan-carbonsäure; umweltschonende Oxidation; gute Ausbeuten

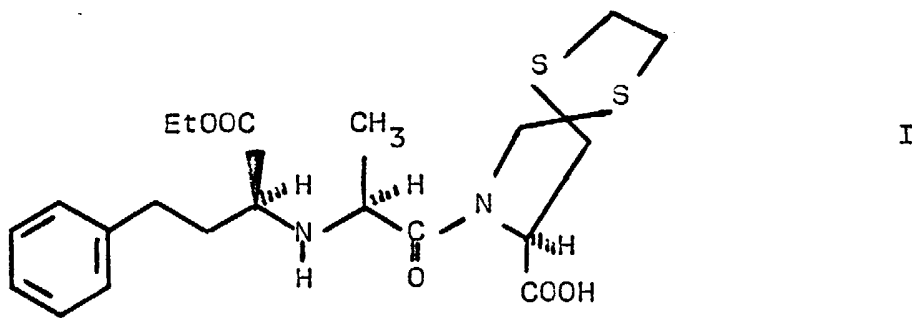
(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der bekannten 7-(N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro(4,4)nonan-8(S)-carbonsäure der Formel I, das vorteilhaft und umweltverträglich ist. Erfindungsgemäß wird ein neues umweltschonendes Oxidationsverfahren angewendet bei der Umwandlung von 1-Carbobenzyloxy-4-hydroxy-(S)-prolin der Formel II in das 1-Carbobenzyloxy-4-keto-(S)-prolin der Formel III. Die Oxidation erfolgt erfindungsgemäß entweder mit Hilfe eines Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplexes in Dimethylsulfoxid in Anwesenheit von Triäthylamin oder mit Hilfe von Rutheniumdioxid in Gegenwart von Natriumhypochlorit. Formeln I bis III



Verfahren zur Herstellung von 7-(N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro(4,4)nonan-8(S)-carbonsäure

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 7-(N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro(4,4)nonan-8(S)-carbonsäure der Formel



sowie von deren pharmazeutische annehmbaren Salzen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die Verbindung der Formel I und deren Anwendung als ACE-(ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME)-Hemmer zur Behandlung des Bluthochdruckes und von cardiovasculären Störungen ist beispielsweise aus der US-Patentschrift No. 4470972 bekannt. Im Beispiel 3 dieser US-Patentschrift wird die o.e. Verbindung der Formel I spezifisch beschrieben.

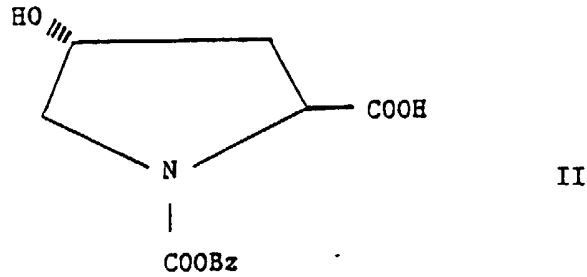
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten, umweltschonenden Verfahrens für die Herstellung von 7-(N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro(4,4)nonan-8(S)-carbonsäure.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue und umweltschonende Oxidationsbedingungen anzuwenden für die Umwandlung von 1-Carbobenzyloxy-4-hydroxy-(S)-prolin der Formel II in 1-Carbobenzyloxy-4-keto-(S)-prolin der Formel III.

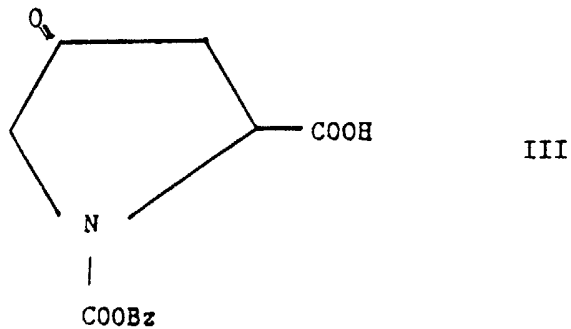
Erfindungsgemäss wurde nunmehr gefunden, dass man mit verbesserten Ausbeuten und wesentlich umweltschonender zur Verbindung der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen gelangen kann falls man 1-Carbobenzyloxy-4-hydroxy-(S)-prolin der Formel II



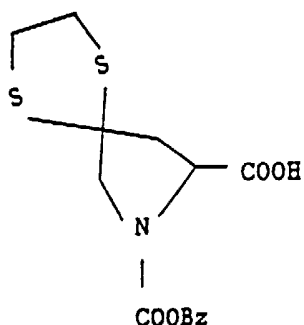
durch Oxidation entweder

- a) mit Hilfe eines Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplexes in Dimethylsulfoxid in Anwesenheit von Triäthylamin oder
- b) mit Hilfe von Rutheniumdioxid in Gegenwart von Natriumhypochlorit

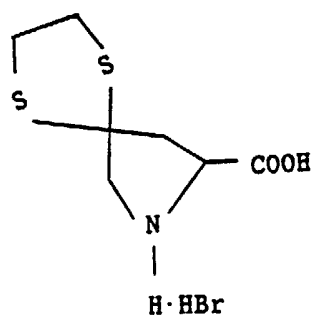
in das 1-Carbobenzyloxy-4-keto-(S)-prolin der Formel



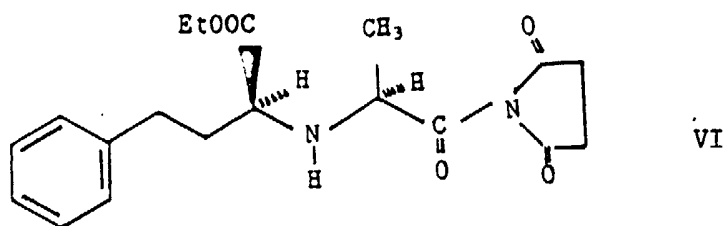
überführt, daraus durch Umsetzung mit Ethandithiol in Anwesenheit von Bortrifluorid die 7-Benzyloxycarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro-[4.4]nonan-8(S)-carbonsäure der Formel



erhält, diese durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure unter Abspaltung der Carbobenzoxy-Gruppe in das 1,4-Dithia-7-azaspiro [4.4]nonan-8(S)-carbonsäure hydrobromid der Formel



überführt welches nach Umsetzung mit dem N-[1(S)-Ethoxy-carbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanin succinidyl amid der Formel



die 7-[N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8(S)-carbonsäure der Formel I in freier Form oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Salzen ergibt.

Als pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindung der Formel I kommen die Hydrochloride, die Hemimalate und andere in der US-Patentschrift 4470972 in Kol.3, Zeilen 42 bis 64 genannten Salze in Betracht.

Ausführungsbeispiel

Das erfindungsgemäße Verfahren das bezüglich der Herstellung der darin verwendeten Verbindung der Formel III einen wesentlichen Vorteil hinsichtlich Ausbeuten und Umweltverträglichkeit im Vergleich zum bekannten Verfahren darstellt kann im einzelnen, wie im nachfolgenden Beispiel beschrieben, durchgeführt werden.

BEISPIEL:

7-(N-(1(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro(4,4)nonan-8(S)-carbonsäure

1) 1-Benzoyloxycarbonyl-4-keto-(S)-prolin

Verfahren a)

69,5 g 1-Benzoyloxycarbonyl-trans-4-hydroxy-(S)-prolin werden in 94 ml Dimethylsulfoxid in Stickstoffatmosphäre unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst und der erhaltenen Lösung 188 ml Triäthylamin hinzugefügt wobei ein Zweiphasengemisch erhalten wird. Anschließend fügt man innerhalb von 40 Minuten bei Temperaturen von 20 bis 35 °C portionenweise eine Suspension von 125 g eines Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplexes in 450 ml Aethylmethylketon so zu, daß die Temperatur von + 35 °C nicht überschritten wird. Das Zulaufgefäß wird noch mit 50 ml Aethylmethylketon nachgespült. Nachdem bei Zugabe des Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplexes eine leichte Erwärmung

entsteht empfiehlt es sich, das Reaktionsgefäß zeitweise mit Wasser zu kühlen. Danach wird während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser gekühlt und bei einer Temperatur von 5 ° bis 20 °C unter Rühren während ca. 10 bis 15 Minuten zuerst mit 200 ml

Salzsäure (10%) und anschliessend bei Raumtemperatur mit 200 ml einer wässrigen Natriumchlorid-Lösung (26%) versetzt. Zur Entfernung des gebildeten Dimethylsulfids leitet man während ca. 20 Minuten einen kräftigen Stickstoffstrom durch die Reaktionslösung. Die Phasen werden getrennt und die untere (wässrige) Phase (Emulsion) mit 500 Aethylmethylketon ausgerührt. Die untere (wässrige) Phase (Emulsion) wird bis zur klaren Lösung mit Wasser versetzt und mit 500 ml Aethylmethylketon ausgerührt. Die Aethylmethylketonphasen werden vereinigt und zweimal mit jeweils 300 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Vakuum vollständig abgedampft. Das erhaltene 1-Benzylloxycarbonyl-4-keto-(S)-prolin wird noch während 1 Stunde bei 70°/1 Torr entgast. Die erhaltene Ausbeute beträgt 47,6 g (72,3% d.Th.) Die Verbindung schmilzt bei 95°C.

Verfahren b)

0.168 g Rutheniumdioxid werden bei Raumtemperatur im Kolben vorgelegt. Danach werden unter Rühren 100 ml Wasser und 240 ml Essigester hinzugefügt wobei sich eine grauschwarze Suspension bildet. Hinzu werden bei Raumtemperatur innerhalb von 5 Min. 33,6 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Jawellwasser) zuge tropft und noch ca. 30 Min. nachgerührt. Hierbei steigt die Temperatur auf 26°C an und man bemerkt eine leichte Chlor-Entwicklung.

Danach werden 100 ml Schwefelsäure (20%-ig) innerhalb von 5 Min. zugetropft. In das erhaltene Gemisch lässt man eine Lösung von 74,6 g 1-Benzylloxycarbonyl-trans-4-hydroxy-(S)-prolin in 240 ml Essigester (milchigtrübe Lösung die bei einer Badtemperatur von 50°C erhalten wurde) einfliessen und spült noch mit 120 ml Essigester nach. Danach wird mit einem Eis/Alkohol-Kühlbad auf 2°C abgekühlt. Hiernach werden bei 2° bis 4°C 369,6 ml einer wässrigen Natriumhypochlorit-Lösung (Jawellwasser) zugetropft und das

erhaltene Gemisch während einer 3/4 Stunde bei 2 °C nachgerührt. Anschließend werden 32 ml einer wäßrigen Natriumbisulfit-Lösung während 10 Minuten bei 2 ° bis 5 °C zugetropft (pH 1,4). Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch innerhalb einer Stunde auf 16 °C erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch liegt als Zweiphasenlösung vor. Zur Aufarbeitung werden 8,0 g Entfärbungskohle zugegeben, das Gemisch während 10 Min. gerührt und abfiltriert. Auf dem Filter (Nutsche) wird mit 100 ml Essigester und danach mit 200 ml Wasser nachgewaschen. Das aus zwei Phasen bestehende Filtrat wird in die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird einmal mit 200 ml Essigester nachextrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen werden nacheinander einmal mit 200 ml Wasser und zweimal mit jeweils 200 ml einer gesättigten wäßrigen Kochsalzlösung gewaschen. Hierauf wird die Essigesterphase mit 4 g Entfärbungskohle versetzt während 10 Min. gerührt und durch ein Filter (Nutsche) mit Cellflockenaufgabe filtriert. Auf dem Filter (Nutsche) wird mit 120 ml Essigester nachgewaschen, das Filtrat am Rotationsverdampfer bei 50 ° Badtemperatur und einem Vakuum von 11 Torr (Wasserstrahlvakuum) eingeengt und danach bei 1 Torr entgast. Das 1-Benzylloxycarbonyl-4-keto-(S)-prolin mit Smp. 95 ° wird gemäß diesem Verfahren mit einer Ausbeute von 67,2 % d. Th. erhalten.

2) 7-Benzylloxycarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro(4,4)nonan-8(S)-carbonsäure

16,7 g 1-Benzylloxycarbonyl-4-keto-(S)-prolin werden in 45 ml Essigsäure und 45 ml Ethylacetat gelöst und der Lösung 6,2 g 1,2-Ethandithiol zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wird unter Stickstoff gerührt. Danach wird redestilliertes Bortrifluorid-etherat zugesetzt und während 4 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach in ein Gemisch von 175 ml Wasser, 120 ml Ethylacetat und 60 ml Ether eingetragen. Die organische Phase.

wird 3 mal mit jeweils 175 ml Wasser und mit 150 ml und 50 ml 1N wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert und zweimal mit Ether (zuerst 150 ml dann 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit wässriger Kochsalzlösung gewaschen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft wobei die 7-Benzyloxycarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8(S)-carbonsäure als Öl erhalten wird.

3) 1,4-Dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8(S)-carbonsäure·hydrobromid.

Die gemäss Stufe 2 erhaltene 7-Benzyloxycarbonyl-1,4 dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8(S)-carbonsäure wird unter Stickstoff in 30 ml Essigsäure unter Rühren gelöst. Danach werden 50 ml einer 23%-iger Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure zugefügt und das Gemisch während 3 Stunden gerührt und anschliessend während 5 Min. mit 320 ml Ether verdünnt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, zweimal mit jeweils 150 ml Ether gewaschen und an der Luft getrocknet wobei ein purpurfarbendes Pulver erhalten wird. Dieses Rohprodukt wird in 120 ml kochendem Ethanol gelöst, und der Lösung 6g Darco (Grad 6-60) zugesetzt. Danach wird heiss abfiltriert und zweimal mit jeweils 10 ml heissem Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 300 ml Ether verdünnt und danach während 1 Stunde stehen gelassen. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert zweimal mit jeweils 50 ml Ether gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält das 1,4-Dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8(S)-carbonsäure·hydrobromid als beige Kristalle.

4.) N-(1(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanin

In einen 5-Literkolben versehen mit Magnetrührer, Tropftrichter und einem Einleitungsrohr für Stickstoff werden 190 g S-Alanin-

benzylester-p-toluolsulfonat und eine Lösung von 258 g 2-Oxo-4-phenylbutanoat in 1.400 ml Ethanol eingetragen. Das Gemisch wird während 2 Stunden unter Stickstoff gerührt. Danach werden 17,7 g Natriumcyanoborhydrin während 90 Minuten unter Rühren zugesetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt und danach im Vakuum bei Raumtemperatur zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 500 ml Wasser und 2.000 ml Ether verteilt.

Die Ether-Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Danach wird mit 1,3 M Chlorwasserstoff in Ether auf pH 4 gestellt. Im Vakuum werden der Ether und der überschüssige Chlorwasserstoff bei Raumtemperatur entfernt. Der Rückstand wird in 250 ml Ether aufgeschlämmt und die Aufschlammung mit 750 ml Hexan verdünnt. Danach wird der Ueberstand vom Niederschlag abdekantiert und mit 300 ml Anteilen von Ether mehrmals gewaschen. Der Rückstand wird mit 300 ml Ether verrührt und unter Stickstoff filtriert wobei ein festes Rohprodukt erhalten wird. Dieses wird in Ether aufgeschlämmt und mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum bei Raumtemperatur eingedampft wobei 135 g N-(1-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alaninbenzylester als ein bernsteinfarbendes Öl erhalten werden. Dieses bernsteinfarbene Öl wird in 510 ml Ethylacetat gelöst und zu der Lösung eine heisse Lösung von 40,5 g Maleinsäure in 895 ml Ethylacetat hinzugefügt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man das N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanin benzylester hemimaleat als weissen festen Stoff vom Smp. 127-128°C $[\alpha]_D^{26} = 0^\circ$ (in H₂O)

7g des obigen Hemimaleats werden in Ethylacetat aufgeschlämmt und mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung auf pH 8 eingestellt. Die organische Schicht wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet,

filtriert und im Vakuum bei Raumtemperatur zu einem farblosen Oel eingedampft. Dieses Oel wird in 100 ml Ethanol enthaltend 0.7 g eines 10%-igen Palladium-Kohle-Katalysators gelöst und bei 1,3 Atm Wasserstoffdruck und Raumtemperatur während 2 Stunden hydriert. Danach wird vom Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Es werden 4g N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanin als weisser Feststoff vom Smp. 147-148°C, $[\alpha]_D^{26} = +24,8^\circ$ (in Methanol) erhalten.

5.) N-[1(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanin succinimidyl amid

Zu einer Lösung von 8,9 g N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanin un 4,42 N-Hydroxysuccinimid in 64 ml trockenem Dimethylformamid werden 7,3g 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid hydrochlorid hinzugefügt und das Gemisch während 12 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend in 320 ml Ethylacetat eingetragen, mit 100 ml Wasser, und mit 100 ml wässriger Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreien Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen im Vakuum erhält man das N-[1(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanin succinimidyl amid als ein Oel.

6.) 7-[N-1(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8(S)-carbonsäure

Das gemäss Stufe 5 erhaltene N[1(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)alanin-succinimidyl amid und 9,6 g des gemäss Stufe 3 erhaltenen 1,4-Dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8(S)-carbonsäurehydrobromids werden in 155 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung auf 0 bis 5° abgekühlt. Danach werden 8,9 ml Triethylamin tropfenweise während 5 Min. zugefügt und der Tropftrichter mit 5 ml Dimethylformamid ausgespült. Das Gemisch wird während 16 Stun-

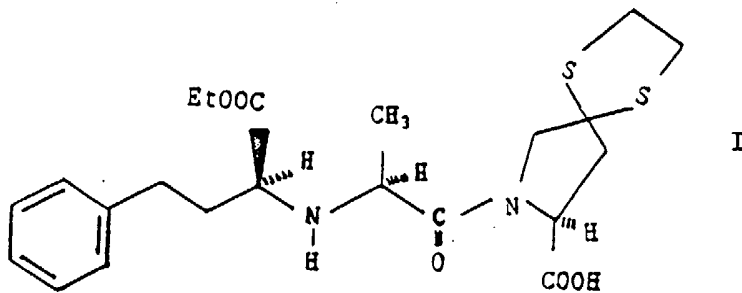
den bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum auf 50 ml eingedampft und mit 150 ml Wasser verdünnt. Die Lösung wird durch Zugabe von 1N Salzsäure auf pH 4,0 gestellt. Der entstandene gummiartige braune Niederschlag wird 4 mal mit jeweils 100 ml Ethylacetat extrahiert, die Extrakte werden vereinigt und mit 20 ml Wasser und anschliessend mit 20 ml wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft wobei die Titelverbindung als braunes Öl erhalten wird.

Zur Reinigung wird das Rohprodukt (3,3g) in 10 ml Methanol gelöst, auf eine Sephadex LH-20 (2,5 x 5,5)-Kolonnen aufgetragen und daraus mit Methanol eluiert. Die gewünschte Fraktionen werden gesammelt, das Lösungsmittel verdampft und die Titelverbindung als weisser Schaum erhalten. Die analytisch reine Titelverbindung besitzt ein $[\alpha]_D^{26} = -29,5^\circ$ (in Ethanol)

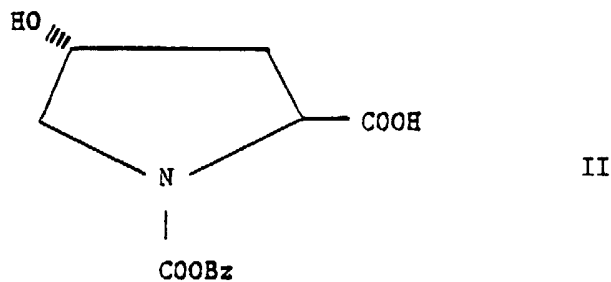
Das im oben beschriebenen Verfahren als Ausgangsverbindung verwendete 1-Benzoyloxycarbonyl-trans-4-hydroxy-(S)-prolin ist bekannt.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von 7-[N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-carbon-säure der Formel



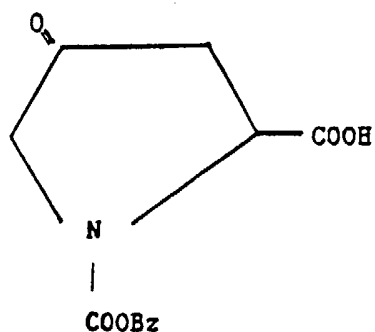
und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Carbobenzyloxy-4-hydroxy-(S)-prolin der Formel II



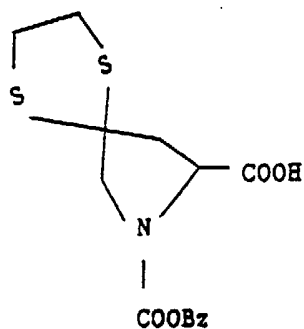
durch Oxidation entweder

- a) mit Hilfe eines Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplexes in Dimethylsulfoxid in Anwesenheit von Triäthylamin oder
- b) mit Hilfe von Rutheniumdioxid in Gegenwart von Natriumhypochlorit

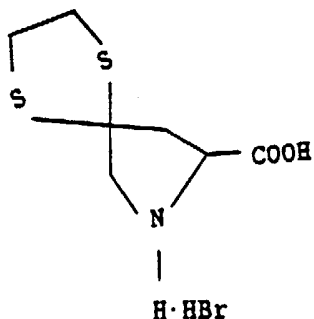
in das 1-Carbobenzyloxy-4-keto-S-prolin der Formel



überführt, daraus durch Umsetzung mit Ethandithiol in Anwesenheit von Bortrifluorid die 7-Benzyloxycarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro-[4.4]nonan-8(S)-carbonsäure der Formel

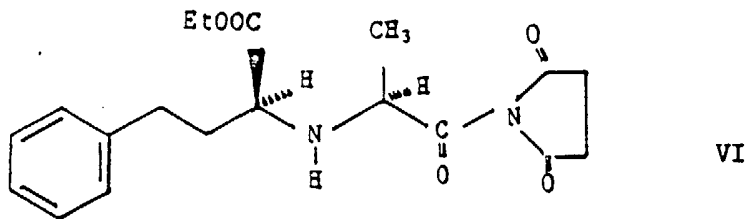


erhält, diese durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure unter Abspaltung der Carbobenzyloxy-Gruppe in das 1,4-Dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8(S)-carbonsäurehydrobromid der Formel



überführt, welches nach Umsetzung mit dem N-[1(S)-Ethoxy-carbon-

yl-3-phenylpropyl)-(S)-alanin succinidyl amid der Formel



die 7-[N-(1-(S)-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8(S)-carbonsäure der Formel I in freier Form oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Salzen ergibt.