HU 000213524 B

(19) Országkód:

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

213 524 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 02295
(22) A bejelentés napja: 1992. 07. 10.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 41 23 248.8 1991. 07. 13. DE

(51) Int. Cl.[6]

C 07 K 5/06
C 07 C 227/16
C 07 C 229/02

(40) A közzététel napja: 1993. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1997. 07. 28.

(72) Feltalálók:
dr. Drauz, Karlheinz, Freigericht (DE)
Harr, Horst, Rodenbach (DE)
dr. Kottenhahn, Matthias, Hanau (DE)

(73) Szabadalmas:
DEGUSSA Ag., Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:
S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Eljárás aminosav vagy aminosav-származék reduktív aminálására α-ketosavval vagy α-ketosav-származékkal

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás aminosav vagy aminosav-származék α-ketosavval vagy α-ketosav-származékkal inert oldószerben hidrogénező katalizátor és hidrogénezőszer jelenlétében, adott esetben vízeltávolítás mellett végzett reduktív aminálására, mimellett a reduktív aminálás az iminképzés és az aminná való redukció lépéseit is magába foglalja.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy a reduktív aminálást az iminképzés során és az aminná való redukciót a teljes rendszer kabonsavcsoportjainak mennyiségére vonatkoztatott bázisfelesleg jelenlétében végzik, mimellett bázisként előnyösen mono-, di- vagy trietanol-amint, trimetil-amint, trietil-amint, tripropil-amint, tributil-amint, N-metil-morfolint, L- vagy D-prolinolt, L- vagy D-valinolt (–)- vagy (+)-efedrint, (–)- vagy (+)-norefedrint, vagy kálkium-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, nátrium-acetátot, nátrium-hidrogén-karbonátot vagy bázisos alumínium-oxidot használnak.

HU 213 524 B

A találmány tárgya eljárás aminosav vagy aminosav-származék reduktív aminálására α-ketosavval vagy α-ketosav-származékkal inert oldószerben, valamely hidrogénező katalizátor és hidrogénezőszer jelenlétében, valamint adott esetben víz eltávolítása mellett, és különösen eljárás az (I) vagy (II) általános képletű – mely képletekben

R^1 jelentése metil-, vagy etilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-, benzil-, 4'-hidroxi-benzil-, tri-fluor-acetil-amino-(1–5 szénatomos alkil)-, acetil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, allil-oxi-karbonil- vagy formil-, (terc-butil-oxi)-karbonil- vagy benzil-oxi-karbonil-csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy egy észter-védőcsoport,

R^5 jelentése trimetilén- vagy 2-hidroxi-trimetilén-csoport,

n értéke 0, 1 vagy 2 –

vegyületek előállítására; éspedig

(I) általános képletű vegyület előállítására (III) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletekben R^1, R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése és n értéke a fenti, vagy

(II) általános képletű vegyületek előállítására (IV) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, mely képletekben R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 jelentése és n értéke a fenti, inert oldószer és hidrogénező katalizátor, továbbá hidrogénező szer jelenlétében és adott esetben vízelvonó mellett.

Az N-szubsztituált α-aminosavak (mint az (I) általános képletű vegyületek) és az ezeket tartalmazó dipeptidek (mint a (II) általános képletű vegyületek) a vérnyomás-szabályozóként nagy jelentőségű Angiotenzin Konvertáló Enzimek (ACE) inhibitorai előállításának értékes közbenső termékei. Néhány ilyen N-szubsztituált dipeptid máris kereskedelmi forgalomban vagy engedélyezési eljárás alatt van, így például az Enalapril [N^{α}-[(S)]-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil-L-prolin], a Lisinopril [N^{α}-[S]-1-karboxi-3-fenil-propil]-L-lizil-L-prolin] vagy a Ramipril [2-N^{α}-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil]-(1S, 3S, 5S)-2-azabiciklo[3,3,0]oktán-3-karbonsav].

Ilyen eljárást ír le a J. Org. Chem. *53. köt.*, 836–844. old. (1988) a (II) általános képletű vegyületek előállítására. Inert oldószerként abszolút etanol szolgál, vízelvonószerként valamely molekulaszita, és hidrogénező katalizátorként Raney-nikkel. Az így képződő termékeket a szakirodalom szerint 42–80%-os kitermeléssel kapjuk meg. Ezek a kitermelési adatok azonban nehezen reprodukálhatók, és emellett a termékek többnyire jelentős mennyiségű melléktermékeket tartalmaznak, melyek megnehezítik a gyógyszerészetileg felhasználható termékekké történő feldolgozást.

A J. Med. Chem. *28., köt.*, 1596–1602. oldalai (1985) egy aminosav-észter piroszőlősavval végzett reduktív aminálását írják le. Az aminosav-észtert hidrokloridjaként használják fel. Az oldószerben egy kevés nátrium-hidroxiot oldanak fel, ami az amin aminosav-észter-hidrokloridból történő felszabadítására és a piroszőlősav részleges semlegesítésére szolgál. A reakcióelegyben a piroszőlősav által meghatározott savfelesleg van jelen.

A 4 474 692 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból, különösen annak 2., 7–14. és 21. példáiból dipeptidek α-ketosavakkal végzett reduktív aminálása ismeretes. A reakcióelegyben egy nátrium-acetátból és ecetsavból álló puffer van jelen, amely körülbelül kétszeres moláris feleslegben tartalmaz ecetsavat.

A találmány feladata az ismert eljárás olyan értelmű módosítása volt, hogy nagy kitermelést eredményezzen kevés melléktermék mellett, nagy költség-többlet nélkül. Emellett a reakciónak – ha ez kívánatos – a diasztereomerek képződése tekintetében befolyásolhatónak kell lennie.

Ezt a feladatot a találmány szerinti eljárásnál úgy oldottuk meg, hogy a hidrogenolitikus átalakítást valamely szerves vagy szervetlen bázis bázis-feleslegének jelenlétében végezzük.

Bázis-felesleg akkor adott, ha a felhasznált eduktumokat izoelektromos pontjukra állítjuk be, és akkor a rendszerben még egy vagy több olyan vegyület van jelen, amely(ek) a vízben a víz hidrogénion-koncentrációját csökkenti(k), illetve a vízmolekulákból protonokat vesznek fel és ezzel hidroxilionok képződését idézik elő, vagy abban az esetben, ha a felhasznált eduktumok (izoelektromos pontja) 7 alatt van, akkor a víz pH-ját az eduktumok pH-értéke fölé növelik.

A rendszer (megfelelő vizes koncentrációjú oldathoz viszonyított) pH-ja előnyösen legalább 5,0; még előnyösebben legalább 6,0. Különösen előnyösek a 6,2 és ennél magasabb értékek, ahol is a 11, és különösen a 10 feletti érték a felső határ.

Ezzel a feleslegggel a reakció kitermelése meglepetésszerűen javul, noha a reakció első lépése, az imin-képződés [Roberts, J. D. Caserio, M. C. Basic Principals of Organic Chemistry, 2., kiad., W. A. Benjamin Inc. Philippines, (1977), 697., 1154. old.] savkatalízissel megy végbe. Különösen alkalmasak gyenge bázisok, például szerves bázisok, mint a mono-, di- vagy trietanol-amin, trimetil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, tributil-amin vagy N-metil-morfolin.

Alkalmas szervetlen bázisok például a gyenge savak sói, mint a nátrium-acetát, kálium-karbonát, kálium-hidro-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogénkarbonát és különösen előnyösen a bázikus alumínium-oxid.

Erős bázisok, különösen igen híg koncentrációban szintén elősegíthetik a reakciót.

A reakciórendszer (elméleti) pH-értékét a bázisfelesleg előnyösen csak kevéssé növeli az eduktumok pK-értéke fölé, a szokásos növelés 0,1–3, előnyösen 0,3–2 pH-egység.

A bázist célszerűen, a (III) vagy (IV) általános képletű vegyületre számított, 0,01–5 mólekvivalens, előnyösen 0,5–2 mólekvivalensnyi mennyiségben adjuk hozzá.

(V) általános képletű vegyületként előnyösen a 2-oxo-4-fenil-vajsav-etilésztert használjuk. Az (V) általános képletű vegyületeket a mindenkori (III) vagy (IV) általános képletű vegyületekhez képest célszerűen 0,05–1 molos feleslegben alkalmazzuk.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kivitelezése során az (V) és a (III) vagy (IV) általános képletű vegyületeket inert oldószerben oldjuk, illetve szuszpendáljuk. Molekulaszita vagy alumínium-oxid, mint vízmegkötőszer esetleges hozzáadása után még (amennyiben ez szükséges), szerves vagy szervetlen bázist adunk a reakcióelegyhez. Ezután a reakcióelegyet célszerűen előkeverjük, hogy az esetlegesen bennelévő vizet a molekulaszitán vagy az alumínium-oxidon megkössük. Ilyenkor a Schiff-féle bázis is képződik, mimellett a képződő víz szintén megkötődik. Ezután az előaktiválás után hozzáadjuk a reakcióelegyhez az előzetesen vízmentesített hidrogénező katalizátort, és elvégezzük hidrogén-atmoszféra alatt a hidrogenolitikus reakciót. Ennek folyamán különösen 1–8 bar közötti hidrogén-nyomás alkalmazása előnyös.

A találmány szerinti eljárás alkalmazása különösen olyan reduktív aminálásoknál előnyös, amelyek savas katalízis (savfelesleg jelenlétében végzett), vagy az eduktumok izoelektromos pontján (pK) végzett reduktív aminálásoknál nem, vagy csak kis kitermeléssel mennek végbe.

Az alábbiakban következő példák a találmány szerinti eljárást közelebbről szemléltetik.

1. példa

N^{α}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-L-alanil-L-prolin

50 mmol (9,3 g) Ala-Pro-t 100 ml etanolban szuszpendáltunk, 10 mmol (1 g) trietil-amint, 75 mmol (15,5 g) 2-oxo-4-fenil-vajsav-etilésztert és 18 g 3A molekulaszitát adtunk hozzá, és a reakcióelegyet 2 órán át víz kizárása mellett kevertük. Ezután a reakcióelegyhez egy teáskanálnyi Raney-nikkelt és 15 g 3A molekulaszitát adtunk, kis ideig kevertük, majd 22 órán át 4 bar H_2 atmoszféra nyomáson hidrogénezték. A reakcióelegyet leszűrtük és bepároltuk. A felhasznált Ala-Pro-ra számított kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer szerint 95,6%; termék-kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer szerint): 95,0%. A maradékot 250 ml etanolban oldottuk, és az oldat pH-ját koncentrált sósavval 2,45-re állítottuk be (e célból aliquot-mintát vettünk ki, azt vízzel hígítottuk, és pH-ját beállítottuk, majd ezt az értéket a teljes mennyiségre számítottuk át). Az oldatot csökkentett nyomáson 40 °C-on 50 g-ra bepároltuk, Celite-en szűrtük, és etil-acetáttal 100 ml össztérfogatra hígítottuk. Etil-acetát és etanol 1:1 arányú elegyében oldott 5,2 g maleinsavat adtunk hozzá, és az oldatot aenalapril-maleáttal ojtottuk be. A képződött kristályos terméket elválasztottuk és megszárítottuk.

Kitermelés: 20,9 g, az elméleti értéknek 85%-a.

>99% SSS-diasztereomer; olvadáspont: 145–146 °C: $[\alpha]^{25} = 42°$ (C = 1, metanolban).

D

Összehasonlító kísérlet:

N^{α}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-L-alanil-L-prolin

50 mmol (9,3 g) Ala-Pro-t 100 ml etanolban szuszpendáltunk, hozzáadtunk 75 mmol (15,5 g) 2-oxo-4-fenil-vajsav-etilésztert és 18 g 3A molekulaszitát, és a reakcióelegyet 2 órán át, víz kizárása mellett kevertük. Ezután teáskanálnyi víztelenített Raney-nikkelt és 15 g 3A molekulaszitát adtunk hozzá, kis ideig kevertük, majd 22 órán át 4 bar hidrogénatmoszféra nyomáson hidrogéneztük. A reakcióelegyet leszűrtük és bepároltuk. A felhasznált Ala-Pro-ra számított kitermelés: 76,7%, termék-kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer szerint): 35%. A maradékot 250 ml etanolban oldottuk, és pH-ját 4,25-re állítottuk be (e célból aliquot mintát vettünk ki, azt vízzel hígítottuk, és pH-ját – az összmennyiségre számítva – beállítottuk. Az oldatot csökkentett nyomáson 40 °C hőmérsékleten 50 g-ra bepároltuk, Celite-en szűrtük, és etil-acetáttal 100 ml össztérfogatra hígítottuk. Etil-acetát és etanol 1:1 arányú elegyében oldott 5,2 maleinsavat adtunk hozzá, és enalapril-maleáttal ojtottuk be. A képződött kristályos anyagot elválasztottuk és megszárítottuk.

Kitermelés: 7,4 g (az elméleti érték 30%-a), 99% SSS-diasztereomer; olvadáspont: 145–146 °C; $[\alpha]_D^{25} = 42°$

c = 1, MeOH-ban).

2. példa

N^{α}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-L-alanil-L-prolin

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de bázisként trietil-amin helyett 0,8 mólekvivalens etanol-amint használtunk. Az Ala-Pro-ra számított (nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel mért) kitermelés 85%. A nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel meghatározott termék-kitermelés: 85%. A kristályosítás előtti diasztereomer-arány: SSS:RSS izomer; 88:12.

3. példa

N^{α}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-N^{ε}-trifluor-acetil-L-lizil-L-prolin

150 mmol (50,9 g) H-N^{ε}-TFA-Lys-Pro-OH-t 120 ml n-butanolban vettünk fel, és vákuumban kb. 50 ml n-butanolt erről ledesztilláltunk. Az oldatot 660 ml etanollal hígítottuk. A reakcióelegyhez 22,5 g 3A molekulaszitát, 34 g 2-oxo-4-fenil-vajsav-etilésztert és 30 mmol (4,2 ml) trietil-amint adtunk, és az elegyet 2 órán át víz kizárása mellett kevertük. Ezután 3 teáskanálnyi víztelenített Raney-nikkelt adtunk a reakcióelegyhez, és azt 4 órán át 4 bar hidrogén-atmoszféra nyomáson kevertük. Ezután további 12,4 g 2-x-4-fenil-vajsav-etil-észtert adtunk hozzá és az elegyet még 2 órán át kevertük. Ezután a reakcióelegyet 4 bar hidrogénnyomás alá helyeztük, és ezen a

Szerves bázisok használata esetén a sztöchiometrikus mennyiségnél kisebb, különösen 0,08–0,6 mólekvivalens mennyiség előnyös.

A felhasznált aminosavak vagy aminosav-származékok amino-funkciójának a reakció folyamán legalább részben primer amin alakjában kell jelen lennie. Ez a találmány szerinti eljárásnál szintén adott, ha ezt a vegyületet belső só vagy különösen mint só, például hidroklorid alakjában használjuk.

Az aminosav-származék előnyösen az aminosav valamely észtere vagy a savfunkció valamely amidja, mimellett az amidkötés előnyösen egy további aminosavval vagy aminosav-származékkal jön létre, úgy, hogy az aminosav-származék di- vagy oligopeptid. Összegezve α-aminosavak, illetve ezek származékainak felhasználása előnyös.

α-ketosavakként vagy ezek származékaiként különösen az (V) általános képletű vegyületek előnyösek, amelyeknek legegyszerűbb képviselője a piroszőlősav.

A reakció többnyire a képződő víz eltávolítását követeli meg, a használt vízmegkötőszer előnyösen inert vagy bázikus.

Alkalmas vízmegkötőszerek például a molekulaszíták és az alumínium-oxidok. A vízelvonás különösen a ketocsoportnak az aminnal imincsoporttá történő reagáltatása során előnyös, és azt mindenekelőtt α-ketoészterek felhasználása esetében javasoltuk, mert különben bizonyos körülmények között mellékreakcióként a ketocsoport redukciója is fokozottabban bekövetkezik.

A szerves bázis hozzáadása gyakran teszi lehetővé a vízmegkötőszerként felhasznált molekulaszita mennyiségének jelentős csökkentését, bázikus alumínium-oxid hozzáadása a molekulaszitát adott esetben teljesen mellőzhetővé teszi, mert egyidejűleg önmaga is vízmegkötőszerként szolgál. Ez költségmegtakarítás mellett mindenekelőtt kevesebb szennyező termék képződéséhez vezet.

Ha adalékanyagként szervetlen bázist, például bázisos alumínium-oxidot használunk, akkor ezt célszerűen 50 g/mol–500 g/mol mennyiségben alkalmazzuk, a (III) vagy (IV) általános képletű vegyületre számítva akkor, ha ezzel a bázissal egyidejűleg a reakcióban képződött vizet is meg kell kötni. Egyébként 2–400 g/mol szervetlen bázist használunk.

A használt oldószereknek előnyösen vízmenteseknek kell lenniük. A találmány szerinti eljárás céljára alkalmas oldószerek alkoholok, így a metanol, etanol, propanol vagy a butanol; éterek, így az etilén-glikol-dimetil-éter, dietilén-glikol-dimetil-éter vagy a tetrahidrofurán és a karbonsav-dialkil-amidok, mint a dimetil-formamid vagy a dimetil-acetamid. Ilyen oldószerek elegyei is felhasználhatók. Előnyösen legalább egy protikus oldószert használunk.

Hidrogénező katalizátorként és hidrogénezőszerként előnyösen Raney-nikkelt, palládiumot vagy aktív szénre felvitt palládiumot vagy platinát vagy aktív szénre felvitt palládiumot vagy platinát vagy aktív szénre felhordott platinát, valamint hidrogént használunk. Ha nem kívánunk sztereoszelektivitást elérni, akkor hidrogénező katalizátorként és hidrogénező szerként hidridek is használhatók. A Raney-nikkel különösen előnyös, mert ennek diasztereoszelektivitása a legjobb.

A reakcióban képződő diasztereomerek közül többnyire az S-konfigurációjú termék előnyös. Az enantiomer előnyös előállításához szükséges reakció diasztereoszelektivitás még valamely királis szerves bázis használatával számos esetben még növelhető. Ilyen bázisok például az L- vagy D-prolinol, az L- vagy D-valinol, a (–) vagy (+)-efedrin, és a (–) vagy (+)-norefedrin, melyek a reakcióban résztvevő vegyületek minősége szerint gyakran elősegítik valamely enantiomer képződését.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során (III) általános képletű vegyületekként előnyösen a természetben előforduló α-aminosavakat vagy ezek optikai antipódjait használjuk fel, adott esetben védett formában. Ilyenek például az alanin, valin, metionin, cisztein, szerin, triptofán, aszparagin, glutamin, aszparaginsav, glutaminsav, fenil-alanin, tirozin, leucin, izoleucin vagy glicin, és ezek észterei például a benzil-, terc-butil- vagy etilészterei (észter-védőcsoportok). Abban az esetben, ha (III) általános képletű vegyületként lizint vagy ornitint használunk, akkor az amino-végcsoportot védenünk kell, például trifluor-acetil-, karbobenzoxi- vagy terc-butil-oxi-karbonil-csoporttal.

A (III) általános képletű vegyületek valamely (V) általános képletű vegyülettel végzett reagáltatása során előnyös lehet, ha e vegyületeket előbb egymással hozzuk össze, és egy alkalmas vízeltávolító oldószerrel, például ciklohexánnal, metil-terc-butil-éterrel vagy toluollal vízleválasztás mellett melegítjük, és így azeotróp módon víztelenítjük. Ilyenkor mind a (III) általános képletű, mind a (II) általános képletű vegyületek adott esetben sóik alakjában, például paratoluol-szulfonátjaik vagy hidrokloridjaik alakjában is felhasználhatók, abban az esetben, ha R^4 jelentése nem hidrogénatom. A sók szabad aminjaikká történő átalakítása során már az azeotróp vízeltávolításnál a bázisnak 100 mol%-ig terjedő mennyiségben kell jelen lennie. E célra előnyösen a gyenge bázisok, mint az N-metil-morfolin használandók. Ennél az eljárási változatnál arra kell ügyelni, hogy laktonok vagy az (V) általános képletű vegyületek dimerizálódási termékeinek képződését elkerüljük, ennek megfelelően a magas (különösen 100 °C feletti) hőmérsékletek kerülendők. Ezt követően adott esetben az oldószert kicseréljük és hidrogenolitikusan reagáltatunk, vagyis a reakcióelegyhez hozzáadjuk a bázist és a hidrogénező kalatizátort.

A (II) általános képletű vegyületek előállításánál (IV) általános képletű vegyületekként előnyösen valamely természetben előforduló α-aminosavból vagy ezek antipódjaiból – amely oldalláncban lévő funkcionális csoportjai adott esetben az N-végcsoport-helyzetben védettek – és egy C-végcsoport helyzettel rendelkező ciklusos α-aminosavból álló dipeptidet alkalmazunk.

Ilyenek például az alanil-prolin, az N^{ε}-trifluor-acetil-lizil-prolin, az N^{ε}-karbobenzoxi-lizil-prolin, az N^{ε}-terc-butoxi-karbonil-lizil-prolin, az N^{δ}-trifluor-acetil-ornitil-prolin, az N^{δ}-karbobenzoxi-ornitil-prolin vagy az N^{δ}-terc-butoxi-karbonil-ornitil-prolin.

nyomáson további 4 órán át hidrogéneztük. A katalizátort elválasztottuk (az ismét felhasználható), és az oldatot bepároltuk. Az N^{ε}-TFA-Lys-Pro-ra számított (nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel mért) kitermelés: kb. 95%.

Termék-kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer szerint): 90%. Diasztereomer-arány: SSS-RSS-izomer=95:5. A maradékot 450 ml vízben és 450 ml 1,1,1-triklór-etánban 5°C szuszpendáltuk, a vizes fázisban 50%-os nátrium-hidroxiddal 9,6-os pH-értéket állítottunk be, és a fázisokat jól összekevertük. A szerves fázist elválasztottuk, és a vizes termék-fázist 100 ml 1,1,1-triklór-etánnal ismét extraháltuk. 5 °C-on ezután a vizes fázis pH-ját 4,6-ra állítottuk be, és azt kétszer 400 ml 1,1,1-triklór-etánnal extraháltuk. A szerves fázist bepároltuk és 250 ml metil-terc-butil-éterben oldottuk. Az oldatot 0 °C-ra hűtöttük és beojtottuk. Kitermelés: 48 g (az elméleti érték 60%-a); SSS-diasztereomer-tartalom: >99%, $[\alpha]_D^{20} = -25{,}5$ °C

[(C=1, MeOH-ban]. 1 n HCl (1:1)].

4. példa

N^{α}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-N^{ε}-trifluor-acetil-L-lizil-L-prolin

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de bázisként trietil-amin helyett 0,2 mólekvivalens tributil-amint használtunk.

A nagynyomású folyadékkromatográfiás mérési eredmények szerint az N^{ε}-TFA-Lys-Pro-ra számított kitermelés: 85%; a termék-kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis szerint) 75% volt.

A kristályosítás előtti diasztereomer arány: SSS:RSS diasztereomer = 96,4:3,6.

5. példa

N^{α}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-N^{ε}-trifluor-acetil-L-lizil-L-prolin

A 4. példában leírtak szerint jártunk el, de bázisként trietil-amin helyett 0,8 mólekvivalens etanol-amint használtunk. Kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás mérés szerint N^{ε}-TFA-Lys-Pro-ra vonatkoztatva: 75%.

Termék-kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás mérés szerint) 65%.

Kristályosítás előtti diasztereomer-arány: SSS:RSS diasztereomer = 93:7.

6. példa

N^{α}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-trifluor--acetil-L-lizil-L-prolin

A 4. példában leírtak szerint jártunk el, de bázisként trietil-amin helyett 0,2 mólekvivalens L-prolinolt használtunk.

Kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis szerint) N^{ε}-TFA-Lys-Pro-ra vonatkoztatva: 85%.

Termék-kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás mérés szerint) 65%. Kristályosítás előtt diasztereomer-arány: SSS-RSS-diasztereomer = 95:5.

7. példa

N^{α}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-N^{ε}-trifluor-acetil-L-lizil-L-prolin

A 4. példában leírtak szerint jártunk el, de bázisként trietil-amin helyett 0,2 mólekvivalens (1R, 2S)-(-)-efedrint használtunk. A nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis szerint az N^{ε}-TFA-Lys-PRo-ra számított kitermelés 84%, a termék-kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés szerint) 70% volt. A kristályosítás előtti diasztereomer-arány: SSS-RSS-diasztereomer = 96,7:3,3.

8. példa

N^{α}-[(s)-(Etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-N^{ε}-trifluor-acetil-L-lizil-L-prolin

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de bázisként 0,1 mólekvivalens trietil-amint használtunk.

Az Ne-TFA-Lys-Pro-ra számított kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás mérés alapján: 75%. Termék-kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer szerint): 60%, diasztereomer-arány kristályosítás előtt: SSS:RSS-diasztereomer = 97,7:2,3.

9. példa

N^{ε}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-N^{ε}-trifluor-acetil-L-lizil-L-prolin

A 4. példában leírt eljárás szerint jártunk el, de molekulaszita és bázis helyett 25 g bázikusan aktivált alumínium-oxidot használtunk.

Az N^{ε}-TFA-Lys-Pro-ra számított kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel: 95%, termék-kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel): 80%. Diasztereomer-arány kristályosítás előtt: SSS:RSS-diasztereomer = 95,5:4,5.

10. példa

N^{α}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-N^{ε}-trifluor-acetil-L-lizil-L-prolin

A 4. példában leírt eljárást ismételtük meg, de katalizátorként Raney-nikkel helyett 1% palládiumot tartalmazó palládiumszenet használtunk.

Kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás analízis szerint): 90%, termék-kitermelés (nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer szerint): 80%.

Diasztereomer-arány kristályosítás előtt: SSS:RSS-diasztereomer = 62:38.

11. példa

N^{α}-[(S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-L-alanin

250 mmol L-alanin-benzilészter-p-toluolszulfonsavsót (88 g) és 312,5 mmol 2-oxo-4-fenil-vajsav-etil-észtert (65 g) 500 ml ciklohexánban szuszpendáltunk. 250 mmol N-metil-morfolin (25,3 g) hozzáadása után

vízkiválás mellett a reakció befejeződéséig azeotróp desztilláltuk. Lehűlés után a reakcióelegyet a sókról leszűrtük, bepároltuk és 400 ml vízmentes metanolban vettük fel. 25 mmol N-metil-morfolin (1 g) és 3 teáskanálnyi vízmentesített Raney-nikkel hozzáadása után 4 bar hidrogén-túlnyomáson és szobahőmérsékleten a hidrogénfelvétel befejeződéséig hidrogéneztük. A katalizátortól leszűrtük, meleg metanollal mostuk és bepároltuk. A maradékot 5 °C-on és pH=9,6-on vízzel és 1,1,1-triklór-etánnal ráztuk ki. A vizes fázist ezután pH=3-nál és 5 °C-on 1,1,1-triklór-etánnal extraháltuk és a szerves fázist bepároltuk. A maradékot etanolból vagy acetontól hűtés alatt kristályosítottuk.
Kitermelés: 1. frakció: 35 g.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás aminosav vagy aminosav-származék α-ketosavval vagy α-ketosav-származékkal inert oldószerben hidrogénező katalizátor és hidrogénezőszer jelenlétében, adott esetben vízeltávolítás mellett végzett reduktív aminálására, mimellett a reduktív aminálás az iminképzés és az aminná való redukció lépéseit is magába foglalja, *azzal jellemezve*, hogy a reduktív aminálást az iminképzés során és az aminná való redukciót a teljes rendszer karbonsavcsoportjának mennyiségére vonatkoztatott bázisfelesleg jelenlétében végezzük, mimellett bázisként előnyösen mono-, di- vagy trietanol-amint, trimetil-amint, trietil-amint, tripropil-amint, tributil-amint, N-metil-morfolint, L- vagy D-prolinolt, L- vagy D-valinolt (–)- vagy (+)-efedrint, (–)- vagy (+)-norefedrint, vagy kálium-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, nátrium-karbonátot, nátrium-acetátot, nátrium-hidrogén-karbonátot vagy bázisos alumínium-oxidot használunk.

2. Az 1. igénypont szerinti reduktív aminálás, *azzal jellemezve*, hogy aminosavként valamely α-aminosavat használunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti reduktív aminálás, *azzal jellemezve*, hogy aminosav-származékként valamely észtert használunk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti reduktív aminálás *azzal jellemezve*, hogy aminosav-származékként valamely amidot használunk.

5. A 4. igénypont szerinti reduktív animálás, *azzal jellemezve,* hogy amidként valamilyen peptidet használunk.

6. A 3. vagy 5. igénypont szerinti reduktív aminálás, *azzal jellemezve*, hogy valamely (I) vagy (II) általános képletű vegyületet – amely képletekben

R^1 jelentése metil-, vagy etilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkil-, benzil-, 4'-hidroxi-benzil-, trifluor-acetil-amino-(1–5 szénatomos alkil)-, acetil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, allil-oxi-karbonil- vagy formil-, (terc-butil-oxi)-karbonil-, vagy benzil-oxi-karbonil-csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy egy észter-védőcsoport,

R^5 jelentése trimetilén- vagy 2-hidroxi-trimetilén-csoport, és

n értéke 0, 1 vagy 2 –

hidrogenolitikus reakcióval állítunk elő, éspedig (I) általános képletű vegyület előállítására (III) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletekben R^1, R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése és n értéke a fenti, vagy

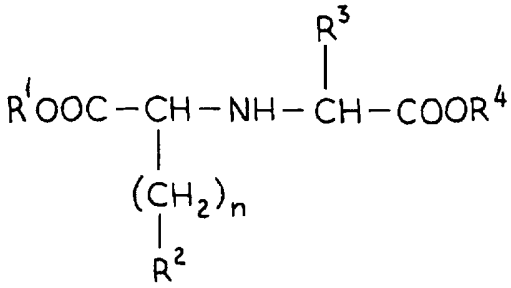
(II) általános képletű vegyületek előállítására (IV) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, mely képletekben R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 jelentése és n értéke a fenti.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a bázist a mindenkor felhasznált (III) vagy (IV) általános képletű vegyületre számítva 0,01–5, előnyösen 0,05–2, és különösen szerves bázisok esetében különösen előnyösen 0,08–0,6 molekvivalensnyi mennyiségben alkalmazzuk.

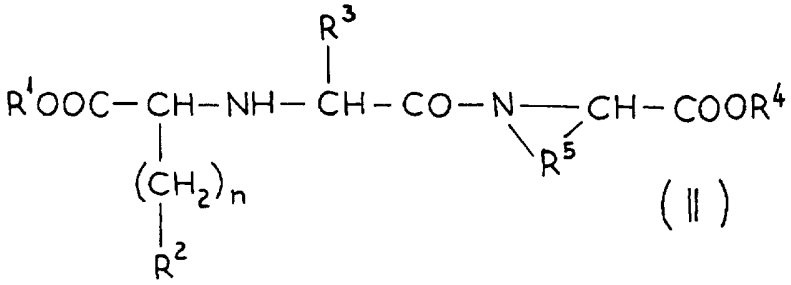
8. Az 1. vagy 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a bázisos alumínium-oxidot a felhasznált (III) vagy (IV) általános képletű vegyületre számított 2 g/moltól 400 g/molig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.

9. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a vízeltávolításra vízmegkötőszerként bázisos alumínium-oxidot használunk.

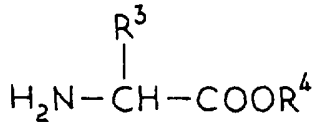
10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a bázisos alumínium-oxidot a felhasznált (III) vagy (IV) általános képletű vegyületre számítva 50 g/moltól 500 g/molig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.



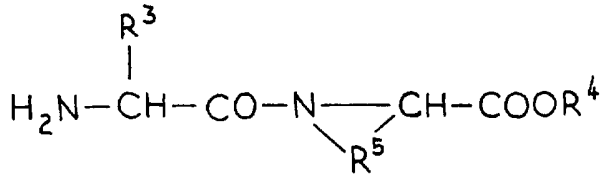
(I)



(II)



(III)



(IV)



(V)