



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 207/16

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

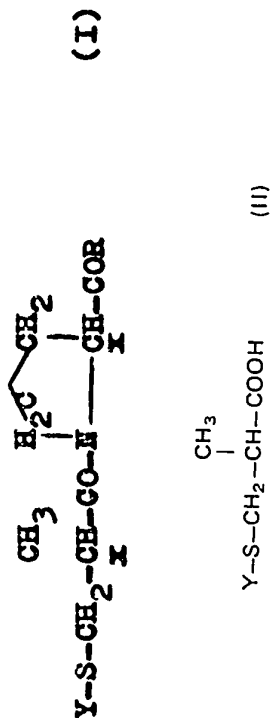
(21)	DD C 07 D / 331 255 5	(22)	11.02.77	(44)	31.10.90
(31)	657792 698432 751851	(32)	13.02.76 21.06.76 22.12.76	(33)	US

- (71) siehe (73)
- (72) Ondetti, Miguel, A.; Cushman, David, W., US
- (73) E. R. Squibb u. Sons, Inc, Princeton, US
- (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Prolinderivaten und verwandten Verbindungen

(55) Prolinderivate-Herstellung; Zwischenprodukte; Arzneimittelwirkstoff; Captopril

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Prolinderivaten der allgemeinen Formel (I), in der Y die in der Beschreibung angegebene Bedeutung hat, durch Acylieren von Prolin oder dessen Niederalkylester mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel (II). Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung des Arzneistoffs Captopril. Formeln (I), (II)





5

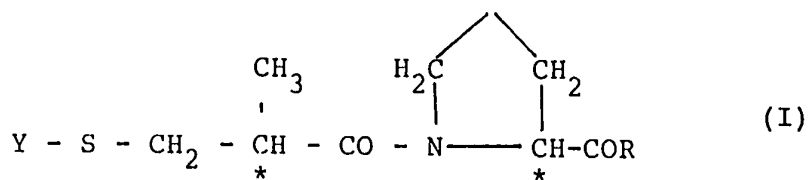
10 Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von Prolinderivaten und verwandten Verbindungen

15

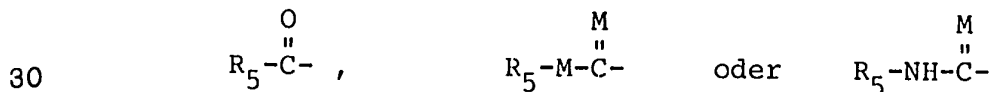
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Prolinderivaten und verwandten Verbindungen der allgemeinen Formel I



25

in der Y ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe oder eine durch einen der Reste



30

substituierte Phenylgruppe bedeutet, wobei R<sub>5</sub> einen niederen Alkylrest, eine Phenylgruppe oder einen phenylsubstituierten niederen Alkylrest darstellt und M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder eine Schutzgruppe darstellt und R eine Hydroxylgruppe oder einen niederen Alkoxyrest bedeutet.

35

1 In der allgemeinen Formel I bezeichnen die Sternchen asymme-  
trische Kohlenstoffatome. Die Verbindungen der allgemeinen  
Formel I können deshalb als Stereoisomere oder als Razemate  
vorliegen. Die Erfindung betrifft sowohl die getrennten Iso-  
5 meren als auch ihre razemischen Gemische. Die Enantiomeren,  
bei denen das asymmetrische Kohlenstoffatom des Prolins in  
der L-Konfiguration vorliegt, sind bevorzugt. Ebenfalls be-  
vorzugt sind die Enantiomeren, in denen das  $\alpha$ -Kohlenstoff-  
atom in der Acylseitenkette, d.h. das Kohlenstoffatom, das  
10 die Methylgruppe trägt, in der D-Form vorliegt.

Die "niederen Alkylreste" sind unverzweigte oder verzweigte  
Kohlenwasserstoffreste mit höchstens 7 Kohlenstoffatomen.  
Spezielle Beispiele sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Iso-  
15 propyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl- und  
Isopentylgruppe. Die niederen Alkoxyreste enthalten eben-  
falls höchstens 7 Kohlenstoffatome. Spezielle Beispiele sind  
die Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Iso-  
butoxy- und tert.-Butoxygruppe. Bevorzugte niedere Alkyl-  
20 oder Alkoxyreste enthalten höchstens 4 Kohlenstoffatome. Be-  
sonders bevorzugt sind die Reste mit 1 oder 2 Kohlenstoff-  
atomen. Der bevorzugte phenylsubstituierte niedere Alkylrest  
ist die Phenylmethylgruppe.

25 Die substituierten Phenylreste tragen den Substituenten vor-  
zugsweise in 4-Stellung.

Besonders bevorzugt sind die Stereoisomeren, in denen das  
Prolin in der L-Form vorliegt.

30

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

35 Technische Lösungen, die im Bezug zur vorliegenden Erfindung  
stehen, sind zur Zeit nicht bekannt.

1 Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Entwicklung neuer, wertvoller Zwischenprodukte zur Herstellung des Arzneistoffs Captopril.

5

Darlegung des Wesens der Erfindung

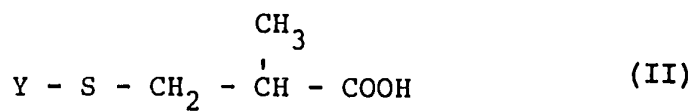
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Prolinderivaten und verwandten Verbindungen bereitzustellen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre bevorzugten Untergruppen können nach verschiedenen Verfahren hergestellt werden.

15

Im erfindungsgemäßen Verfahren werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Acylieren von Prolin oder dessen Niederalkylester mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel II

20



oder deren chemischem Äquivalent hergestellt.

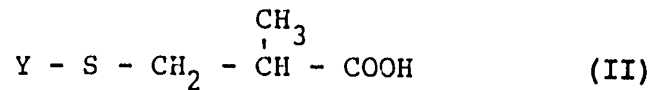
25

Bei Verwendung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel II als Acylierungsmittel kann die Acylierung in Gegenwart eines Kopplungsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid, durchgeführt werden, oder die Carbonsäure kann durch Umwandlung in ihr gemischtes Anhydrid, symmetrisches Anhydrid, Säurechlorid, Ester oder durch Verwendung des Woodward-Reagens K, N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin aktiviert werden. Eine Übersicht über die bekannten Acylierungsverfahren ist in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. XV, Teil II, 1974, Seiten 1 ff. enthalten.

35

1 In einer anderen Ausführungsform wird ein Prolinester, vorzugsweise der tert.-Butylester, in einem wasserfreien Medium, wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan, mit einer Thiocarbonsäure der allgemeinen Formel II

5



10 in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonylbisimidazol, Äthoxyacetylen, Diphenylphosphorylazid oder einem ähnlichen Kopplungsmittel bei einer Temperatur von etwa 0 bis 10°C umgesetzt. Der Esterrest kann hierauf beispielsweise durch Behandlung mit Trifluoressigsäure und Anisol bei Raumtemperatur abgespalten werden.

15

In den vorstehend beschriebenen Herstellungsverfahren können die Ausgangsverbindungen als Racemate oder als getrennte Enantiomere verwendet werden. Bei Verwendung der Racemate können die erhaltenen Produkte nach üblichen chromatographischen Verfahren oder durch fraktionierte Kristallisation in die Stereoisomeren gespalten werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Zwischenprodukte zur Herstellung von Captopril. Die -COOR-Gruppe wird gegebenenfalls zur freien Carboxylgruppe verseift, und die Gruppe Y wird nach 20 bekannten Verfahren abgespaltet. Das erhaltene Captopril wird gegebenenfalls in ein Salz überführt.

Die Salze werden in bekannter Weise durch Umsetzung der freien Säuren mit mindestens einem Äquivalent der entsprechenden Base in einem Lösungsmittel, in dem das Salz unlöslich ist, oder in Wasser hergestellt, wobei das Wasser durch Gefriertrocknung entfernt wird. Die Salze können ihrerseits mit einem Kationenaustauscher in der H<sup>+</sup>-Form, beispielsweise einem Polystyrolsulfonsäureharz, oder mit einer verdünnten 30 Säure und anschließender Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel, wie Äthylacetat oder Methylenchlorid, in die

35

1 freien Säuren oder gegebenenfalls in ein anderes Salz umgewandelt werden.

Captopril ist ein wertvoller Arzneistoff. Es verhindert die  
5 Umwandlung des Decapeptids Angiotensin I in Angiotensin II und vermindert oder beseitigt deshalb die durch Angiotensin verursachte Hypertension. Angiotensin I entsteht durch Einwirkung des Enzyms Renin auf Angiotensinogen, ein Pseudoglobulin im Blutplasma. Angiotensin I wird durch das Angiotensin  
10 Converting Enzym (ACE) in Angiotensin II umgewandelt. Letzteres ist eine aktive blutdruckerhöhende Verbindung und verantwortlich für verschiedene Formen von Hypertension beispielsweise bei Ratten und Hunden.

15 Captopril greift in die Umsetzungsfolge Angiotensinogen (Renin) → Angiotensin I → Angiotensin II ein, indem sie das Angiotensin Converting Enzym blockieren und dadurch die Entstehung der blutdruckerhöhenden Verbindung Angiotensin II vermindert oder ausschaltet. Die Verabreichung von Captopril  
20 oder dessen physiologisch verträglichen Salzen mildert infolgedessen die durch Angiotensin verursachte Hypertension. Eine einzelne Dosis, oder vorzugsweise zwei bis vier geteilte tägliche Gaben von etwa 0,1 bis 100 mg, vorzugsweise von etwa 1 bis 50 mg/kg/Tag ist geeignet für eine Verminderung  
25 des Blutdrucks, wie es in dem von S.L. Engel, T.R. Schaeffer, M.H. Waugh und B. Rubin, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., Bd. 143, 1973, S. 483 beschriebenen Tierversuch gezeigt wird.

30 Captopril oder dessen physiologisch verträgliches Salz können oral oder parenteral in üblichen Darreichungsformen verabfolgt werden.

1 Ausführungsbeispiel

## B e i s p i e l 1

5 L-Prolin-tert.-butylester

230 g L-Prolin werden in einem Gemisch von 1 Liter Wasser und 400 ml 5 n Natronlauge gelöst. Die erhaltene Lösung wird im Eisbad gekühlt und dann unter starkem Rühren mit 460 ml  
10 5 n Natronlauge und 340 ml Benzyloxycarbonylchlorid innerhalb 1/2 Stunde in fünf gleichen Portionen versetzt. Sodann wird das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, danach zweimal mit Diäthyläther extrahiert und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der erhaltene Niederschlag wird abfil-  
15 triert und getrocknet. Ausbeute 442 g vom F. 78 bis 80°C.

180 g des erhaltenen Benzyloxycarbonyl-L-prolins werden in einem Gemisch von 300 ml Methylenchlorid, 800 ml flüssigem Isobutylene und 7,2 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst.  
20 Die erhaltene Lösung wird 72 Stunden in einem Druckgefäß geschüttelt. Anschließend wird der Druck abgelassen, das Isobutylene verdampft und die verbleibende Lösung mit einer 5prozentigen Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck  
25 zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 205 g Benzyloxycarbonyl-L-prolin-tert.-butylester.

205 g dieser Verbindung werden in 1,2 Liter wasserfreiem Äthanol gelöst und unter Verwendung von 10 g 10prozentigem  
30 Palladium-auf-Kohlenstoff bei Normaldruck solange hydriert, bis nur noch Spuren von Kohlendioxid im austretenden Wasserstoffgas festgestellt werden (24 Stunden). Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter einem Druck von 30 Torr eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird unter  
35 vermindertem Druck destilliert. Es wird die Titelverbindung vom Kp. 50 bis 51°C erhalten.



1 sulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene  
eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird an einer Kieselgel-  
säule mit Chloroform als Laufmittel chromatographisch ge-  
reinigt. Ausbeute 7,9 g der Titelverbindung.

5

## B e i s p i e l 6

1-(3-Acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin

Eine Suspension von 8,1 g 3-Acetylthio-2-methylpropion-  
säure und 7 g Thionylchlorid wird 16 Stunden bei Raumtempe-  
ratur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch zur Trockene  
10 eingedampft und unter vermindertem Druck destilliert  
(Kp. 80°C). 5,4 g des erhaltenen 3-Acetylthio-2-methyl-  
propionsäurechlorides und 15 ml 2 n Natronlauge werden  
zu einer Lösung von 3,45 g L-Prolin in 30 ml 1 n Natronlau-  
ge gegeben, die im Eis-Wasserbad gekühlt wurde. Anschließend  
15 wird das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und  
danach mit Diäthyläther extrahiert. Die wäßrige Phase wird  
angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Hierauf wird  
die organischen Phase über Magnesiumsulfat ge-  
20 trocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird das 1-(3-Ace-  
tylthio-2-DL-methylpropanoyl)-L-prolin erhalten.

25

## B e i s p i e l 7

1-(3-Benzoylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-bu-  
tylester

Beispiel 5 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle  
von 3-Acetylthio-2-methylpropionsäure die 3-Benzoylthio-2-  
30 methylpropionsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbin-  
dung erhalten.

## B e i s p i e l 8

1-(3-Phenylacetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin-tert.-bu-  
35 tylester

Beispiel 5 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle  
von 3-Acetylthio-2-methylpropionsäure die 3-Phenylacetyl-

1 thio-2-methylpropionsäure eingesetzt wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

#### B e i s p i e l 9

5 3-[(4-Methoxyphenyl)-methylthio]-2-methylpropionsäure

Eine Lösung von 8,6 g (0,1 Mol) Methacrylsäure in 50 ml 2 n Natronlauge wird mit 15,4 g (0,1 Mol) p-Methoxy- $\alpha$ -toluolthiol versetzt. Danach wird das erhaltene Gemisch 3 Stunden  
 10 auf dem Dampfbad erhitzt und dann 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Diäthyläther extrahiert. Die Schichten werden getrennt und die wäßrige Schicht wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Sodann werden die sauren  
 15 Extrakte mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene halbfeste Rückstand wird in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 50 ml Hexan verdünnt und abgeschreckt. Ausbeute: 5,5 g der Titelverbindung als farbloser kristalliner  
 20 Feststoff vom F. 74 bis 82°C.

#### B e i s p i e l 10

25 1-[(3-(4-Methoxyphenyl)-methylthio)-2-methylpropanoyl]-L-prolin-tert.-butylester

3,6 g (0,015 Mol) 3-[(4-Methoxyphenyl)-methylthio]-2-methylpropionsäure, 2,6 g (0,015 Mol) L-Prolin-tert.-butylester  
 30 und 3,1 g (0,015 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und bei einer Temperatur von 0°C 30 Minuten gerührt. Danach wird das Kühlbad entfernt und  
 35 das Gemisch etwa 16 Stunden gerührt. Sodann wird die erhal-

1 tene Suspension filtriert. Das Filtrat wird mit 5prozentiger  
Kaliumbisulfat-gesättigter Natriumbicarbonat- und Kochsalzlö-  
5 sung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und  
unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene klare  
Öl wird an einer 250 ml fassenden Kieselgelsäule mit einem  
Gemisch von Äthylacetat und Hexan im Volumverhältnis 20 :80  
als Laufmittel chromatographiert. Die Hauptfraktion vom  $R_F$ -  
10 Wert 0,70 (Kieselgel, Äthylacetat) wird eingedampft. Aus-  
beute 5,5 g (93 %) der Titelverbindung als klares Öl vom  
 $R_F$ -Wert 0,70 (Kieselgel, Äthylacetat) und  $R_F$ -Wert 0,60  
(Kieselgel, Diäthyläther).

15

## B e i s p i e l 11

1-(Tosyloxy-2-methylpropanoyl)-L-prolin

Beispiel 6 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle  
von 3-Acetylthio-2-methyl-propionsäurechlorid das 3-Tosyl-  
20 oxy-2-methylpropionsäurechlorid eingesetzt wird. Es wird die  
Titelverbindung erhalten.

## B e i s p i e l 12

3-Benzylthio-2-methylpropionsäure

25 Beispiel 9 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle  
von p-Methoxy- $\alpha$ -toluolthiol das  $\alpha$ -Toluolthiol eingesetzt  
wird. Es wird die Titelverbindung erhalten.

## B e i s p i e l 13

30 1-[3-(Benzylthio)-2-methylpropanoyl]-L-prolin-tert.-bu-  
tylester

Beispiel 10 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle  
von 3-[(4-Methoxyphenyl)-methylthio]-2-methylpropionsäure  
die 3-Benzylthio-2-methylpropionsäure eingesetzt wird. Es  
35 wird die Titelverbindung erhalten.



1 tem Druck zur Trockene eingedampft. Es wird die Titelverbin-  
dung vom  $R_f$ -Wert 0,4 (Kieselgel, Benzol, Essigsäure 3 : 1)  
oder vom  $R_f$ -Wert 1,0 (Kieselgel, Methyläthylketon, Essig-  
säure, Pyridin, Wasser 14 : 1 : 2 : 1) erhalten.

B e i s p i e l 17

10 1-[3-(Tetrahydropyran-2-ylthio)-2-methylpropanoyl]-L-prolin  
Beispiel 16 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle  
der 3-Triphenylmethylthio-2-methylpropionsäure die 3-  
(Tetrahydropyran-2-ylthio)-2-methylpropionsäure eingesetzt  
wird. Es wird die Titelverbindung vom  $R_f$ -Wert 0,8 (Kiesel-  
gel, Benzol, Essigsäure, 3 : 1) oder vom  $R_f$ -Wert 0,75 (Kie-  
selgel, Methyläthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser, 14 :  
15 1 : 2 : 1) erhalten.

B e i s p i e l 18

20 3-Acetanidomethylthio-2-methylpropionsäure  
2,4 g 3-Mercapto-2-methylpropionsäure und 1,8 g N-hydroxyme-  
thylacetamid werden in Trifluoressigsäure gelöst und 1  
Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird die  
Trifluoressigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert.  
Der erhaltene Rückstand wird unter vermindertem Druck über  
25 Kaliumhydroxid getrocknet; es wird die Titelverbindung er-  
halten.

B e i s p i e l 19

30 1-[3-(Acetanidomethylthio)-2-methylpropanoyl]-L-prolin  
Beispiel 17 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle  
von 3-(Tetrahydropyran-2-ylthio)-2-methylpropionsäure die 3-  
Acetanidomethylthio-2-methylpropionsäure verwendet wird. Es  
wird die Titelverbindung vom  $R_f$ -Wert 0,2 (Kieselgel, Benzol,  
Essigsäure, 3 : 1) oder vom  $R_f$ -Wert 0,3 (Kieselgel, methyl-  
äthylketon, Essigsäure, Pyridin, Wasser (14 : 1 : 2 : 1) er-  
halten.