

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

200476 B

(22) Bejelentés napja: 1988. 03. 04. (21) (1069/88)

Bejelentés elsőbbsége: (33) 1987. 03. 04.
(32) JP
(31) (50876/87)

(41) (42) Közzététel napja: 1989. 02. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 06. 28.

(51)

NSZO₅
CO7K 5/06
CO7K 1/10

(72) Feltaláló(k):

KATO, Takeshi, Higashiosaka
FUJII, Tomoyuki, Osaka, JP

(71) Szabadalmaz:

Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka, JP

(54) ELJÁRÁS INDÁN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerinti új eljárással előállított indán-
származékokat az (I) általános képlet szemlélteti.

A képletben

R¹ jelentése rövid szénláncú alkil- vagy fenil-(rövid
szénláncú)-alkilcsoport,

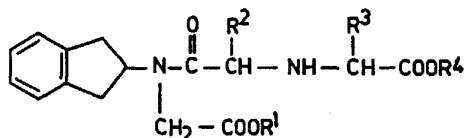
R² jelentése rövid szénláncú alkilcsoport,

R³ jelentése fenil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport,

R⁴ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport.

A vegyületeket úgy állítják elő, hogy N-(α-alko-
xi-karbonil-aralkil)-α-aminosavakat N-(indán-2-il)-gli-
cin alkil- vagy aralkilészterével difenil-foszfor-kloridát
jelenlétében reagáltatnak.

A találmány szerinti eljárás alkalmas az indán-
származékok ipari előállítására.



(I)

A leírás terjedelme: 12 oldal, 4 ábra

HU 200476 B

A találmány tárgya új eljárás indán-származékok előállítására, amelyek angiotenzin-átalakító enzim (ACE) gátló aktivitásuk következtében antihipertenzív aktivitással rendelkeznek, továbbá eljárás az intermedierek előállítására.

ACE-gátló aktivitásuk következtében antihipertenzív hatással rendelkező vegyületekként ismertek az (Ia) általános képletű indán-származékok, ahol R² jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, R³ jelentése aralkilcsoport, előnyösen fenetil csoport, R⁴ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, előnyösen etilcsoport, és az aszimmetriás szénatomok, amelyeket (*1) és (*2) jellel jelöltünk a képletben, előnyösen (S)-konfigurációjúak, valamint sóik, előnyösen hidrokloridjaik az 57-77651 és az 57-179141 számú közzétett japán szabadalmi bejelentésekből, (amelyek megfelelnek az EP-51391 számú szabadalmi leírásnak), valamint a Chem. Pharm. Bull., 34, p.2852 (1986) helyről.

Az 57-77651 és 57-179141 számú közzétett japán szabadalmi bejelentésekben az (Ia) általános képletű vegyületek előállítására az A) reakcióvázlalon bemutatott eljárást ismertetik. Ezzel az eljárással a (Ia) általános képletű vegyületeket rendszerint a két sztereoizomer elegye formájában nyerik (*1 és *2 aszimmetriás szénatom). Az optikailag aktív vegyület előállítása céljából szükséges rezolválást végezni.

A Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 34, 2852 (1986) helyen a B) reakcióvázlalon bemutatott eljárást ismertetik.

Ebben az eljárásban az (V) és (VI) képletű vegyületeket dietil-foszfor-cianidát (DEPC) jelenlétében kondenzálják. Ennek az eljárásnak ipari szempontból az a hátránya, hogy az erősen toxikus DEPC-t használják, és a DEPC hidrolízise következtében hidrogén-cianid képződik, továbbá a kitermelés alacsony (68 %).

Az 57-176941 számú közzétett japán szabadalmi bejelentés a C) reakcióvázlalon szemléltetett eljárást ismerteti.

Az eljárásban a (IX) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a (VII) képletű vegyületet a (VIII) képletű savszármazékkal amid-képző körülmények között reagáltatják. Az eljárásnak ipari szempontból az a hátránya, hogy a (VIII) képletű savszármazékot alkalmazza, és a kitermelés nem elég magas (69,7 %).

Kísérleteket folytattunk az (I) általános képletű vegyületek ipari előállítására, és úgy találtuk, hogy a peptidszintézisben a karboxilcsoport aktivátoraként ismert difenil-foszfor-kloridát-származékok mint kevert savanhidridek [Chem. Ber., 94, 2644 (1961)] alkalmazhatók a (XI) általános képletű vegyület és a (XII) általános képletű vegyület közvetlen kondenzálásánál, és így az (I) általános képletű vegyületeket nagy kitermeléssel kapjuk. A képletekben R¹ jelentése hidrogénatom 1-4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, R² jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R³ jelentése fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, R⁴ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Megállapítottuk továbbá, hogy az (I) általános képletű vegyületek meglepő módon nagy kitermeléssel nyerhetők úgy is, ha a (XI) általános képletű vegyületeket difenil-foszfor-kloridát-származékkal keverjük, majd ehhez az elegyhez adjuk a (XII) általános képletű vegyületeket. Ez azt mutatja, hogy a difenil-

-foszfor-kloridát-származék alkalmazásával végzett kondenzáció nem a (VI) képletű kevert savanhidriden keresztül megy végbe, ahogyan ezt a Chemische Berichte, 94, 2644 (1961) helyen ismertetik, sem pedig a (VI) általános képletű acilszármazékon keresztül, ahogyan ezt az 57-176941 sz. közzétett japán szabadalmi bejelentésben (amely megfelel a 2502614 számú francia szabadalmi leírásnak) leírják. Úgy találjuk tehát, hogy a difenil-foszfor-kloridát-származékok új típusú kondenzálószerke.

A találmány tárgya tehát közelebbről, eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelynek során egy (XIII) általános képletű difenil-foszfor-kloridát-származékot – ahol X jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és Y jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxycsoport vagy halogénatom – és egy (XII) általános képletű vegyületet egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, továbbá eljárás az (Ia) általános képletű vegyületek és sóik előállítására oly módon, hogy a fenti módon kapott (I) általános képletű vegyületeket hidrolízissel vagy hidrogenolízissel (Ia) általános képletű vegyületekké alakítjuk.

A fenti képletekben az R¹, R², R³, R⁴, X és Y jelentéseiként említett 1-4 szénatomos alkilcsoportok, például metil-, etil-, propil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, R² helyén előnyös a metilcsoport és R⁴ helyén előnyös az etilcsoport.

Az R¹ jelentéseiként említett fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport lehet például benzil-, fenetil-csoport.

Az R³ jelentésében megadott fenil-(rövid szénláncú alkil)-csoport lehet például benzil-, fenetil- vagy 3-fenil-propil-csoport, ezek közül előnyös a fenetilcsoport.

Az X és Y jelentéseiként megadott alkoxycsoportok előnyösen 1-4 szénatomos alkoxycsoportok, így például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy butoxycsoport.

Az X és Y jelentéseiként megadott halogénatom lehet például fluor-, klór- vagy brómatom.

R¹ jelentése előnyösen terc-butil- vagy benzilcsoport, különösen előnyösen benzilcsoport, X és Y jelentése előnyösen hidrogénatom.

(XII) általános képletű vegyületként előnyösen N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanint használunk.

A (XI), (XII) és (XIII) általános képletű vegyületek reagáltatását rendszerint egy oldószerben bázis jelenlétében végezzük. Bázisként használhatunk tercier aminokat, amelyek a reakció szempontjából semlegesek, így például előnyösen trietil-amint, N-metil-piperidint, dimetil-anilint, piperidint, 4-dimetil-amino-piridint használunk, ezek közül a trietil-amin a legelőnyösebb. Oldószerként bármilyen, a reakció szempontjából semleges oldószert használhatunk, előnyösök azok a szerves oldószerek, amelyeknek viszonylag alacsony a forráspontja, így például a metilén-klorid, etil-acetát, kloroform, tetraklór-etán és a tetrahidrofurán. Az említett bázisok oldószerként is alkalmazhatók. A reakciót előnyösen -20 és +50 °C közötti, előnyösebben -5 és +30 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A (XI), (XIII) általános képletű vegyületek és a bázis aránya nem lényeges, gazdasági szempontból azonban előnyösen úgy járunk el, hogy a (XII) általános képletű vegyületre számítva 1,0-1,5 mól ekvivalens (XI) általános képletű vegyületet,

1,0–2,0 mól ekvivalens (XIII) általános képletű vegyületet és 1–4 mól ekvivalens bázist alkalmazunk. A reakció idejének nincsenek különösebb korlátai, a (XI) és (XII) általános képletű vegyületek, (XIII) általános képletű vegyület jelenlétében végzett kondenzálását azonban előnyösen 0,5–5 óra alatt hajtjuk végre.

Miután a (XI) és (XIII) általános képletű vegyületeket egy oldószerben, bázis jelenlétében összekevertük, a reakcióelegyhez hozzáadjuk a (XII) általános képletű vegyületeket. A bázis és az oldószer fajtája és mennyisége ugyanaz, mint a fenti. A (XI) és (XIII) általános képletű vegyületek oldószerben végzett keverésének ideje nem lényeges, általában előnyösen 1–20 óra. Az (I) általános képletű vegyületek reakcióelegytől történő elválasztását és tisztítását szokásos módon végezzük (például extrakcióval, koncentrációval, oszlopkromatográfiával).

A (XI) általános képletű vegyületeket például az 57–77651 és az 57–179141 számú közzétett japán szabadalmi bejelentésekben, vagy a Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 34, 2852 (1986) helyen ismertetett módon állítjuk elő.

A (XII) általános képletű vegyületeket például az 58–103364 vagy a 61–178954 számú közzétett japán szabadalmi bejelentésekben, vagy a Chemical and Pharmaceutical Bulletin 34, 2852 (1986) helyen ismertetett módon állíthatjuk elő.

A (XIII) általános képletű vegyületeket például a 47–14127, 47–16422 vagy a 48–1001 számú közzétett japán szabadalmi bejelentésekben ismertetett módon állíthatjuk elő. Úgy is eljárhatunk, hogy foszfor-oxikloridot egy (XIV) általános képletű fenol-származékkal reagáltatunk, a fenol-származékot a foszfor-oxikloridra számítva kétszeres mennyiségben véve, –5 és +30 °C közötti hőmérsékleten, 0,5–3 óra hosszat, majd a reakcióelegyet izolálás és tisztítás nélkül a (XI) és (XII) általános képletű vegyületek kondenzáltatására alkalmazzuk.

A fenti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületeket egyszerű módon alakíthatjuk (Ia) általános képletű vegyületekké, például hidrolízissal vagy hidrogenolízissal.

A hidrolízist [ha R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport] vízben vagy szerves oldószerben, például metanolban, etanolban, etil-acetátban, kloroformban, tetrahidrofuranban, dioxánban, piridinben, ecetsavban, acetonban vagy metilén-kloridban vagy ezek elegyében hajtjuk végre. Ezekben az eljárásokban adagolhatunk egy savat (például sósavat, hidrogénbromidot, hidrogén-fluoridot, hidrogén-jodidot, kénsavat, metánszulfonsavat, p-toluolszulfonsavat, trifluor-ecetsavat) vagy egy bázist (például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, kálium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, nátrium-karbonátot, nátrium-acetátot). A reakciót rendszerint –20 és +150 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A hidrogenolízist (ha R¹ jelentése benzilcsoport) vízben vagy szerves oldószerben, például metanolban, etanolban, etil-acetátban, dioxánban vagy tetrahidrofuranban vagy ezek elegyében, alkalmas katalizátor, például szénhordozós palládium jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót nyomás alatt, atmoszférikus és 150 kg/cm² nyomás között, –20 és +150 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A hidrogenolízis során az (I) általános képletű vegyületre számítva 1–100 tömeg% (előnyösebben 2–20 tömeg%) szénhordozós palládiumot alkalmazunk, és rövid szénláncú alkoholban (például metanolban, etanolban, propanolban) atmoszférikus és 10 kg/cm² közötti hidrogén nyomás alatt, 0 és +40 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk. A reakciót 0,5–5 óra alatt hajtjuk végre, és az oldószerhez előnyösen egy savat, például sósavat adunk.

10 Az (Ia) általános képletű vegyületek sóját (előnyösen farmakológiai elfogadható savaddíciós sóját) az (Ia) általános képletű vegyületek előállítása során kaphatjuk, de eljárhatunk úgy is, hogy az (Ia) általános képletű vegyületekhez egy savat, például sósavat adunk.

15 A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül.

A termékek tisztaságát gyors folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerrel mérve, és egy autentikus mintával összehasonlítva vagy a csúcs alatti terület százalékában számítottuk.

Az elemzésekhez a következő körülményeket alkalmaztuk:

20 Oszlop: Nucleosil 10C₁₈ (4,0 mm x 300 mm)
25 mozgó fázis: acetonitril és 0,03 mól/l kálium-dihidrogén-foszfát-oldat 65:35 térfogat arányban
átfolyási arány: 1 ml/perc
detekció: 254 nm

30 1. példa

5,0 g (18 mmól) N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanint és 5,5 g (22 mmól) terc-butil-N-(indán-2-il)-glicinátot hozzáadunk 200 ml etilén-kloridhoz, és az elegyet jéggel lehűtjük. Az elegyhez 35 hozzáadunk 2,6 ml (19 mmól) trietil-amint. Jeges hűtés és keverés közben az elegyhez hozzáadunk 7,2 g (27 mmól) kereskedelembe kapható difenil-foszforkloridat, majd 2,6 ml (19 mmól) trietil-amin 30 ml metilén-kloriddal készült oldatát cseppenként.

40 A reakcióelegyet 2 óra hosszat 10 °C-on, vagy az alatti hőmérsékleten keverjük, majd 400 ml víz és 200 ml metilén-klorid elegyébe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, 300 ml 10 %-os vizes foszforsavoldattal, 300 ml 1 n nátriumhidroxiddal és 400 ml 45 vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így 13,9 g sárga olajos terméket kapunk. Az olajos termékben a kívánt termék, a terc-butil-N-[N-(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil-N-(indán-2-il)-glicinát kvantitatív meghatározása 50 autentikus mintával történő összehasonlítása HPLC módszerrel 65,6 %-os tisztaságot és 98 %-os kitermelést ad.

55 A fenti olajos terméket 100 ml etil-acetátban feloldjuk. Hozzáadunk 100 ml 1 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Az etil-acetátos fázist elválasztjuk, csökkentett nyomáson lepároljuk, és így 94 %-os tisztaságú terméket kapunk.

60 Az autentikus mintát az Chem. Pharm. Bull. 34, 2852 (1986) helyen ismertetett módon állítjuk elő.

2. példa

65 3,54 g (14,3 mmól) terc-butil-N-(indán-2-il)-glicinátot feloldunk 90 ml metilén-kloridban, és az oldatot

5 °C alá lehűtjük. Az oldathoz keverés közben, azon a hőmérsékleten hozzáadjuk 4,81 g (17,9 mmól) difenil-foszfor-kloridát és 2,5 g (25 mmól) trietil-amin 10 ml metilén-kloriddal készült oldatát. Az elegyet 2 óra hosszat keverjük, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután az elegyhez hozzáadunk 3,33 g (11,9 mmól) N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanint, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet 100 ml vízzel és 60 ml 10 %-os foszforsavoldattal mossuk, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetátban oldjuk, az oldatot 50 ml 10 %-os nátrium-karbonát-oldattal és 60 ml vízzel mossuk, majd az etil-acetátot csökkentett nyomáson lepároljuk, így 7,61 g sárga olajos terméket kapunk. Az olajos termékben a terc-butil-N-[N-(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil-N-(indán-2-il)-glicinát kvantitatív meghatározása 80 %-os tisztasággal 100 %-os kitermelést mutat.

3. példa

250 ml metilén-kloridban 10,0 g (35,8 mmól) N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanint és 9,42 g (43,0 mmól) etil-N-(indán-2-il)-glicinátot szuszpendálunk, és a szuszpenziót jéggel lehűtjük. A szuszpenzióhoz 5,2 ml (37 mmól) trietil-amint adunk.

A reakcióelegyhez hozzáadunk 8,9 ml (43 mmól) difenil-foszfor-kloridátot, majd cseppenként hozzáadunk 5,2 ml (37 mmól) trietil-amint 25 ml metilén-kloridban oldva, és az elegyet 2 óra hosszat 10 °C alatti hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet 300 ml vízzel, 300 ml 2 %-os foszforsav oldattal és 300 ml vízzel mossuk, majd a szerves fázist csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 300 ml etil-acetátban feloldjuk, és az oldatot 300 ml 10 %-os foszforsav oldattal, 300 ml 10 %-os nátrium-karbonát-oldattal és 300 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, így 17,2 g olajos terméket kapunk, amelynek fő komponense etil-N-[N-(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil-N-(indán-2-il)-glicinát. HPLC csúcs alatti terület százaléka: 91,5 %, kitermelés 91,1 %.

NMR spektrum (CDCl₃) δ: 1,23, 1,26 (3H, t, CH₃ x 2), 1,32 (3H, d, CH₃), 4,12, 4,15 (2H, q, CH₂), 6,9–7,3 (9H, m, ph).

IR-spektrum $\nu_{\max}^{\text{Neat}}$ cm⁻¹: 3300, 1740, 1645

4. példa

8,00 g (28,6 mmól) N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanint és 9,67 g (34,4 mmól) benzil-N-(indán-2-il)-glicinátot a 3. példa szerinti módon reagáltatunk, így 17,04 g olajos terméket kapunk, amelynek fő komponense benzil-N-[N-(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil-N-(indán-2-il)-glicinát. HPLC csúcs alatti terület százaléka 87,5 %, kitermelés 96,0 %.

NMR spektrum (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, CH₃), 1,33 (3H, d, CH₃), 4,16 (2H, q, CH₂), 5,07 (2H, s, CH₂), 7,0–7,4 (14H, m, Ph)

IR spektrum $\nu_{\max}^{\text{Neat}}$ cm⁻¹: 3300, 1740, 1645

5. példa

240 ml metilén-kloridban feloldunk 8,16 g (37,2 mmól) etil-N-(indán-2-il)-glicinátot, 7,2 ml (34 mmól)

difenil-foszfor-kloridátot és 4,8 ml (34 mmól) trietil-amint. Az oldatot 7 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd éjszakán át állni hagyjuk. Ezután az oldathoz hozzáadunk 8,00 g (28,6 mmól) N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanint, és az elegyet jéggel lehűtjük. Ezután cseppenként hozzáadjuk 4,2 ml (30 mmól) trietil-amin 12 ml metilén-kloriddal készült oldatát, és az elegyet 2 óra hosszat 10 °C alatt keverjük. Ezután a reakcióelegyet a 3. példa szerinti módon feldolgozzuk, így 13,46 g olajos terméket kapunk, amelynek a fő komponense etil-N-[N-(S)-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil-N-(indán-2-il)-glicinát. HPLC csúcs alatti terület százaléka 91,6 %, kitermelés 89,6 %.

6. példa

200 ml metilén-kloridban feloldunk 9,67 g (34,4 mmól) benzil-N-(indán-2-il)-glicinátot, 7,2 ml (34 mmól) difenil-foszfor-kloridátot és 4,8 ml (34 mmól) trietil-amint. Az elegyet szobahőmérsékleten 6 óra hosszat keverjük, majd éjszakán át állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadunk 8,00 g (28,6 mmól) N-(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanint. Az elegyet jéggel lehűtjük, és hozzáadunk 42 ml (30 mmól) trietil-amint 20 ml metilén-kloridban cseppenként. A kapott elegyet 2 óra hosszat 10 °C alatti hőmérsékleten keverjük, majd a 3. példa szerinti módon feldolgozzuk, így 16,94 g olajos terméket kapunk, amelynek fő komponense benzil-N-[N-(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil-N-(indán-2-il)-glicinát. HPLC csúcs alatti terület százaléka 88,7 %, kitermelés 96,7 %.

7. példa

100 ml metilén-kloridban feloldunk 10,1 g (0,107 mól) fenolt. Az oldatot 5 °C alá hűtjük, és hozzáadunk 8,23 g (54 mmól) foszfor-oxikloridot. Az elegyhez cseppenként ezen a hőmérsékleten hozzáadjuk 10,9 g (0,107 mól) trietil-amin 30 ml metilén-kloriddal készült oldatát, és az elegyet 10 °C alatti hőmérsékleten 1 óra hosszat állni hagyjuk.

300 ml metilén-kloridban feloldunk 10,0 g (35,8 mmól) N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanint, 10,6 (42,9 mmól) terc-butil-N-(indán-2-il)-glicinátot és 3,78 g (37,3 mmól) trietil-amint. Ehhez az oldathoz 10 °C alatti hőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk a fenti difenil-foszfor-kloridát oldatot. A kapott elegyet ezen a hőmérsékleten további 2 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet 400 ml vízzel, kétszer 300 ml 10 %-os foszforsav oldattal és 400 ml vízzel mossuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 150 ml etil-acetátban feloldjuk, és az oldatot 100 ml 10 %-os foszforsav oldattal, 150 ml nátrium-karbonát oldattal és 150 ml vízzel mossuk, majd bepároljuk, így 20,56 g maradékot kapunk. Az olajos termék formájában kapott terc-butil-N-[N-(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil-N-(indán-2-il)-glicinát tisztasága 82,7 %, kitermelés 93,4 %.

8–15. példák

A 7. példa szerinti módon különböző fenolokból (3 mól ekvivalens) és foszfor-oxikloridból (1,5 mól ekvivalens) kétszeresen helyettesített fenil-foszfor-kloridátot állítunk elő, és terc-butil-N-[N-(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil-N-(indán-2-il)-glicinát

előállítására használjuk. A terméket HPLC módszerrel kvantitatív módon meghatározzuk, és a kitermelést számítjuk. Az eredményeket a következő táblázatban foglaltuk össze.

Példa	Fenol	Kitermelés (g)	Tisztaság (%)	Kitermelés (%)
8.	o-krezol	24,0	65,7	86,6
9.	o-krezol	23,4	70,8	91,0
10.	o-klór-fenol	25,2	67,9	94,0
11.	p-klór-fenol	22,8	70,6	88,4
12.	o-metoxi-fenol	23,2	68,1	86,6
13.	p-metoxi-fenol	20,7	80,5	91,5
14.	2,4-dimetil-fenol	24,4	67,8	90,6
15.	m-krezol	21,5	72,4	85,4

16. példa

90 ml metilén-kloridban feloldunk 11,50 g (0,106 mól) m-krezolt. Az oldathoz jeges hűtés közben hozzáadunk 7,41 g (48,3 mmól) foszfor-oxikloridot. Az oldathoz cseppenként hozzáadjuk 10,76 g (0,106 mól) trietil-amin 10 ml metilén-kloriddal készült oldatát, és az elegyet 1 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyhez 10 °C alatti hőmérsékleten hozzáadunk 9,56 g (38,7 mmól) terc-butil-N-(indán-2-il)-glicinátot, majd hozzáadunk 3,78 g (37,3 mmól) trietil-amint. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 7 óra hosszat keverjük, majd éjszakán át állni hagyjuk. 270 ml metilén-kloridban feloldunk 9,0 g (32,2 mmól) N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanint és 3,40 g (33,6 mmól) trietil-amint. A kapott oldathoz jeges hűtés közben, cseppenként hozzáadjuk a fenti reakcióelegyet. A kapott elegyet 10 °C alatti hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd a 7. példa szerinti módon feldolgozzuk. Kitermelés 21,9 g, 82,7 %, tisztaság 61,8 %.

17. példa

250 ml etanolban feloldunk 30,0 g, a 4. példa szerinti módon kapott benzil-N-[N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil]-N-(indán-2-il)-glicinátot (81,1 % tisztaság). Az oldathoz hozzáadunk 9,3 g 35 %-os sósavat és 5,0 g 50 %-os nedvességtartalmú, 5 %-os szénhordozós palládiumot. Az elegybe 30 °C-on, körülbelül 1 óra hosszat hidrogént vezetünk. A reakció befejezése után a katalizátort leszűrjük, és etanollal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 200 ml etil-acetátot adunk, és az elegyet újra bepároljuk. A koncentrátumhoz 250 ml etil-acetátot adunk, és az elegyet 10 °C alá hűtjük. A kivált kristályt leszűrjük, etil-acetáttal mossuk, és csökkentett nyomáson megszáritjuk, így 21,9 g N-[N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil]-N-(indán-2-il)-glicin-hidrokloridot kapunk (tisztaság 94,7 %, kitermelés 91,3 %). Az anyalúgban 3,0 % terméket határozunk meg.

18. példa

70 ml etil-acetátban feloldunk 19,4 g terc-butil-N-[N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil]-N-(indán-2-il)-glicinátot (tisztaság 83,6 %). Az oldatba 10 °C alatti hőmérsékleten 17,5 g sósavgázt buborékoltatunk. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a re-

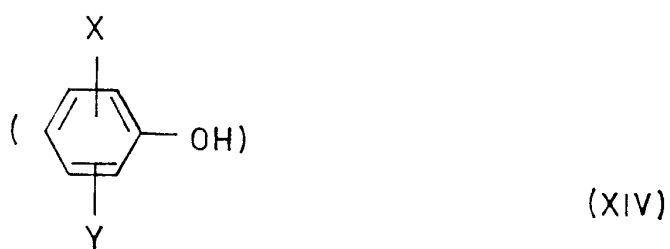
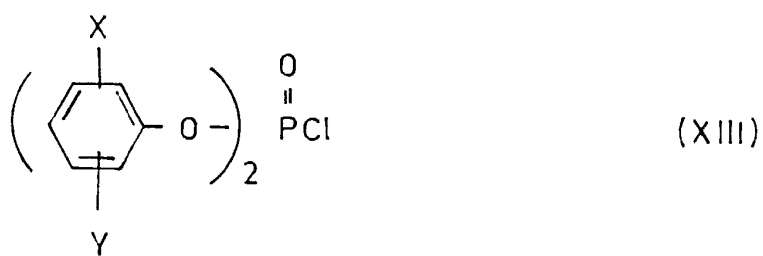
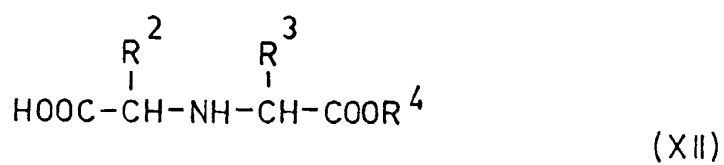
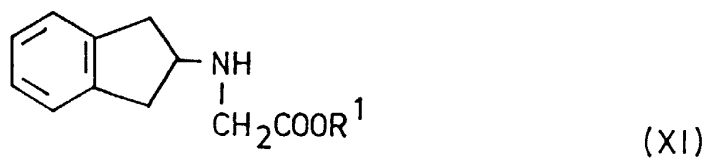
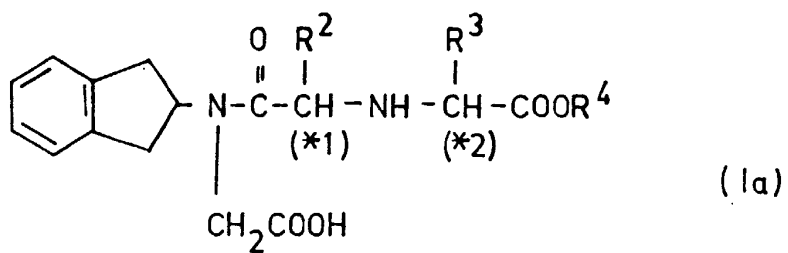
akcióelegyet 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékhoz 70 ml etil-acetátot adunk. Az elegyet 10 °C alatti hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. A kivált kristályokat leszűrjük, etil-acetáttal mossuk, és csökkentett nyomáson megszáritjuk, így 14,7 g N-[N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil]-N-(indán-2-il)-glicin-hidrokloridot kapunk (tisztaság 96,0 %, kitermelés 91 %).

10 A találmány szerinti eljárással ACE-gátló aktivitása következtében anti-hipertenzív hatású indán-származékok állíthatók elő biztonságosan és jó kitermeléssel, és a kapott közti-termékek egyszerű módon alakíthatók át antihipertenzív aktivitással rendelkező indán-származékokká. A találmány szerinti eljárás az indán-származékok ipari méretekben történő előállítására is megfelel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

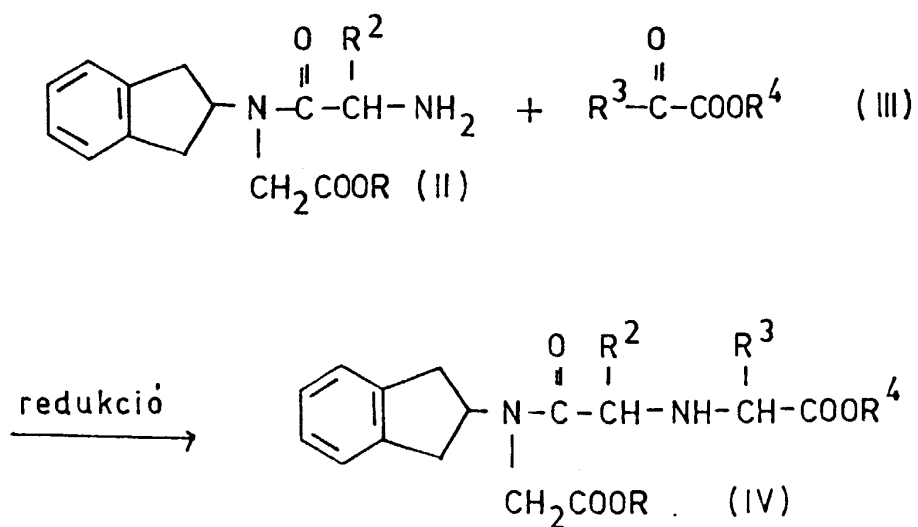
- Eljárás (I) általános képletű, (S,S)-konfigurációjú indán-származékok és savaddíciós sóik előállítására – a képletben
R¹ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,
- R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- R³ jelentése fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,
- R⁴ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport –,
azzal jellemezve, hogy egy (XIII) általános képletű difenil-foszfor-kloridát-származékot, ahol X jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és Y jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoport vagy halogénatom, és egy (XII) általános képletű vegyületet, ahol R², R³ és R⁴ jelentése a fenti, egy (XI) általános képletű vegyülettel bázis jelenlétében reagáltatunk, ahol R¹ jelentése a fenti, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet, ahol R¹ jelentése hidrogénatomtól eltérő, ismert módon hidrolízissel vagy hidrogenolízissel olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítjuk, ahol R¹ jelentése hidrogénatom, és kívánt esetben ismert módon savaddíciós sóvá alakítjuk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R² helyén metilcsoportot, R³ helyén 2-fenil-etil- csoportot és R⁴ helyén etilcsoportot tartalmazó (XII) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (XII) általános képletű vegyületként N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanint alkalmazunk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X és Y helyén hidrogénatomot tartalmazó (XIII) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás N-N-[(S)-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil]-L-alanil-N-(indán-2-il)-glicin vagy hidroklorid sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrolízist egy sav jelenlétében hajtjuk végre.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrogenolízist egy sav jelenlétében hajtjuk végre.

4/1

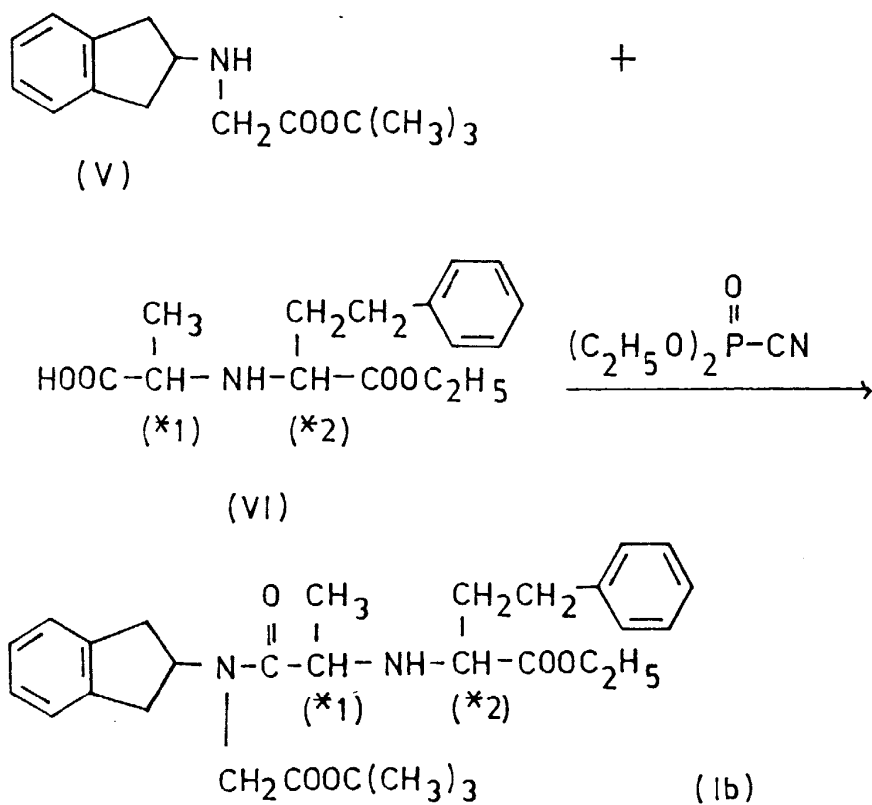


A reakcióvázlat

4/2

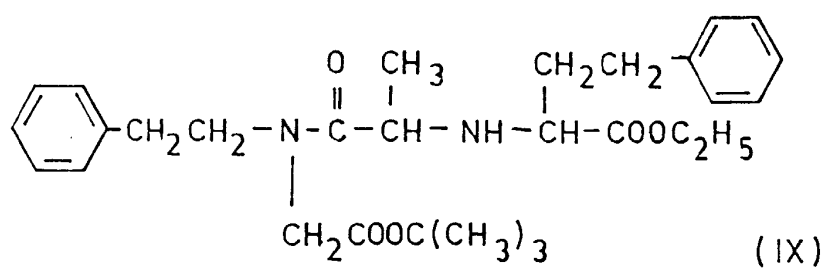
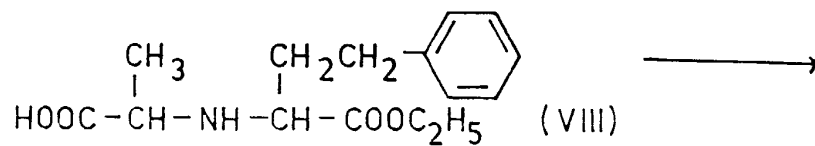
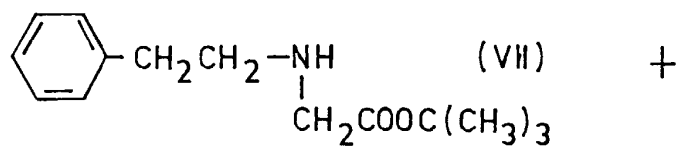


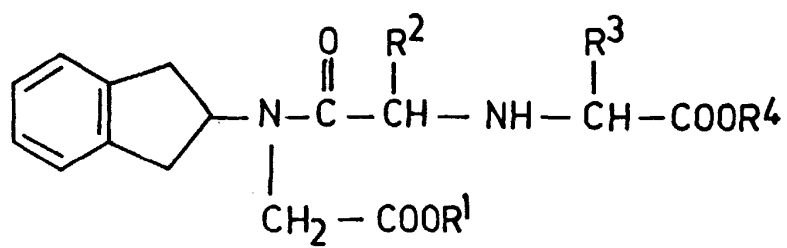
B reakcióvázlat



4/13

C reakcióvázlat





(I)