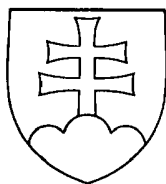


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 21.09.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: MI94A001955
(32) Dátum priority: 27.09.94
(33) Krajina priority: IT
(40) Dátum zverejnenia: 10.09.97
(86) Číslo PCT: PCT/EP95/03720, 21.09.95

(21) Číslo dokumentu:

400-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07K 5/078

(71) Prihlasovateľ: POLI INDUSTRIA CHIMICA S.P.A., Milano, IT;

(72) Pôvodca vynálezu: Poli Stefano, Quinto de' Stampi, IT;
Magni Ambrogio, Quinto de' Stampi, IT;
Bocchiola Gianettore, Quinto de' Stampi, IT;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob výroby kyseliny 3-(L-pyroglutamyl)-L-tiazolidín-4-karboxylovej a jej derivátov**

(57) Anotácia:

Kyselina 3-(L-pyroglutamyl)-L-tiazolidín-4-karboxylová a jej deriváty sa pripravujú v kvantitatívnych výťažkoch kondenzáciou kyseliny L-py-roglutámovej alebo jej substitučných produktov v prítomnosti alifatického alebo aromatického uhľovodíkového rozpúšťadla, alebo chlórovaných rozpúšťadiel v prítomnosti dicyklohexyl-karbodiimidu, alebo podobných kondenzačných činidiel, alebo kondenzáciou reaktívnych derivátov kyseliny L-pyroglutámovej s derivátmi kyseliny tiazolidín-4-karboxylovej. Hydrolýza ochranných skupín kyseliny tiazolidín-4-karboxylovej sa uskutočňuje v kvantitatívnych výťažkoch pomocou katalyzátorov fázového prenosu.

Spôsob výroby kyseliny 3-(L-pyroglutamyl)-L-tiazolidín-4-karboxylovej a jej derivátov

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka postupu prípravy kyseliny L-pyroglutámovej alebo jej derivátov.

Doterajší stav techniky

Taliansky patent č. 1 202 426 opisuje kyselinu 3-(L-pyroglutamyl)-L-tiazolidín-4-karboxylovú, ktorá má imunostimulačné, antitoxické, protizápalové, antioxidačné vlastnosti a vlastnosti spomaľovania stárnutia a pripravuje sa z reaktívneho esteru kyseliny L-pyroglutámovej alebo z jej chloridu a z kyseliny L-tiazolidín-4-karboxylovej.

V postupe sú použité najmä napríklad reaktívne estery kyseliny L-glutámovej s pentachlorfenolom, pentafluorfenolom, 2,4,5-trichlorfenolom, N-hydroxysukcínimidom, N-hydroxyftalimidom, ktoré reagujú s kyselinou L-tiazolidín-4-karboxylovou v aprotických rozpúšťadlách za prítomnosti terciárnych báz, alebo chloridu kyseliny L-pyroglutámovej, ktorý reaguje s kyselinou L-tiazolidín-4-karboxylovou v alkalickom médiu.

Taliansky patent č. 1 230 706 opisoval deriváty kyseliny 3-(L-pyroglutamyl)-L-tiazolidín-4-karboxylovej, ktoré majú rovnaké farmakologické účinky a ktoré sa pripravujú podobnými postupmi z reaktívnych esterov alebo amidov kyseliny L-pyroglutamyl-tiazolidín-4-karboxylovej a alkoholov alebo amínov.

Z praktického hľadiska majú tieto postupy niektoré nedostatky, menovite: obtiažne postupy s extrémne nízkymi celkovými výťažkami, použitie látok vysoko toxických pre človeka a životné prostredie, ako sú napríklad halogenované fenoly, použitie L-pyroglutamylchloridu, ktorý sa ťažko pripravuje a s ktorým sa ťažko pracuje, ako aj slabá stabilita reaktívnych esterov kyseliny L-pyroglutámovej s N-hydroxysuk-

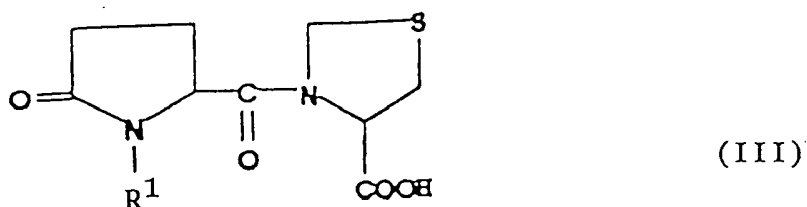
cínimidom a N-hydroxyftalimidom.

Taliansky patent č. 1 239 029 opisuje postup, kde sa vyššie spomenuté problémy čiastočne vyriešili pomocou jednoduchšieho postupu, bez použitia zvlášť toxických látok, náročných a/alebo nestabilných medziproduktov a s vyššími výťažkami. Takýto postup sa prejavil prekvapujúcou stabilitou etyltiazolidín-4-karboxylátu za získania podstatne vyšších výťažkov ako v prípade použitia iných jednoduchých esterov, ako napríklad metyl- a izopropylesterov.

Teraz sa zistilo, že uvedený postup možno ďalej zdokonaľovať, aby sa získali takmer kvantitatívne výťažky požadovaných produktov, pomocou kondenzácie etyltiazolidín-4-karboxylátu alebo jeho derivátu s derivátom kyseliny L-pyroglutámovej v apolárnych aprotických rozpúšťadlách a konečne hydrolýzou etylesteru v podmienkach fázového prenosu.

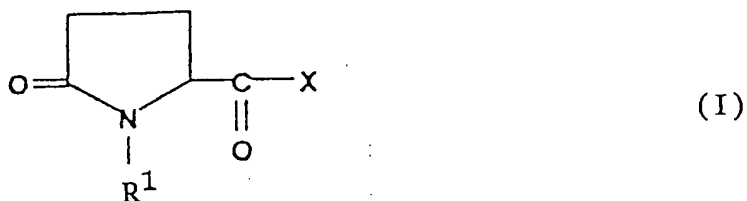
Podstata vynálezu

Preto vynález poskytuje spôsob prípravy zlúčeniny vzorca III,

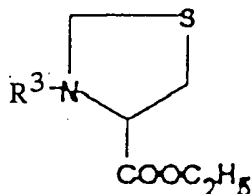


kde R^1 je H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl, aryl a substituovaný aryl, C_2 - C_5 alkoxykarbonyl, C_2 - C_{10} alkylkarbonyl, arylkarbonyl a aralkylkarbonyl, C_8 - C_{13} -aralkoxykarbonyl, substituovaný aralkoxykarbonyl, ktorý zahŕňa:

a) reakciu zlúčeniny vzorca I,



kde R^1 je, ako už bolo definované a X je OH, Cl alebo OR^2 ,
kde R^2 je aktivujúca skupina,
so zlúčeninou vzorca II,



(II)

kde R^3 je H, C_3 - C_9 trialkylsilyl, v apolárnych aprotických rozpúšťadlách;

b) zásaditú hydrolýzu etylesteru získaného v kroku a) za podmienok fázového prenosu.

Apolárne aprotické rozpúšťadlá sú vybrané najmä z n-pentánu, n-hexánu, n-heptánu, n-oktánu, izooktánu, nonánu, dekánu, petroléteru, ligroínu, toluénu, xylénu, kuménu, dichlormetánu, chloroformu, dichloretánu a ich zmesí. Ak sa použije zlúčenina vzorca I, kde $X = OH$, reakcia so zlúčeninou vzorca II sa uskutočňuje v prítomnosti kondenzačného činidla, ako napríklad dicyklohexylkarbodiimidu alebo diizopropylkarbodiimidu.

Etylester získaný v kroku a) je transformovaný do zodpovedajúcej kyseliny, v kvantitatívnom výťažku, v podmienkach miernej hydrolýzy pomocou katalyzátorov fázového prenosu v zásaditom médiu.

V tomto kroku sa používajú katalyzátory ako tetrabutylamóniumhalogenid alebo hydrogénsíran alebo tetrafluórborát, tetraetylamóniumhalogenid alebo hydrogénsíran alebo tetrafluorborát; cetypyrdíniumhalogenid, metyltributyhalogenid, Adogen 464, trimetylcetylamónium-p-toluénsulfonát, tetrabutylfosfóniumhalogenid, tetrafenylfosfóniumhalogenid, trifenylmetylfosfóniumhalogenid, butylpyridíniumhalogenid.

Za týchto podmienok, za použitia derivátov kyseliny tiazolidín-4-karboxylovej esterifikovaných metanolom, propanolom alebo izopropanolom sa získajú výrazne nižšie výťažky.

Nasledovné príklady sú použité na ilustráciu predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

16,78 g etyl L-tiazolidín-4-karboxylát hydrochloridu (0,084 molu) sa suspenduje v 160 ml toluénu, pridá sa 7,06 g hydrogénuhličitanu sodného (0,085 molov), zahrieva sa do refluxu za miešania 5 hodín, azeotrópne sa odstráni voda. Zmes sa ochladí na 0 až 5 °C, pridá sa 12 g kyseliny L-pyroglutamovej (0,093 molov), potom sa po kvapkách pridá roztok 19,2 g dicyklohexylkarbodiimidu v 20 ml toluénu. Po 1 hodine pri 0 °C sa teplota zvýši na 20 až 25 °C na ďalších 12 hodín, potom sa odfiltruje dicyklohexylmočovina.

Prefiltrovaný roztok sa doplní 20 ml vody, pridá sa 0,64 g tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu (0,0042 molov), ochladí sa na 0 až 5 °C, potom sa pridá roztok 3,36 g hydroxidu sodného (0,084 molov) v 20 ml vody. Po miešaní 30 minút sa odseparuje vodná fáza, okyslí sa na pH 1 kyselinou chlorovodíkovou, po 2 hodinách sa roztok prefiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa, aby sa získalo 19,5 g (96 %) kyseliny 3-(L-pyroglutamyl)-L-tiazolidín-4-karboxylovej, t.t. 193 až 194 °C.

Príklad 2

Postup prebieha ako v príklade 1, toluén je nahradený dichlormetánom, aby sa získalo 19,2 g (95 %) kyseliny 3-(L-pyroglutamyl)-L-tiazolidín-4-karboxylovej, t.t. 193 až 194 °C.

Príklad 3

Postup prebieha ako v príklade 1, toluén je nahradený N-hexánom, aby sa získalo 19,1 g (94 %) kyseliny 3-(L-pyroglutamyl)-L-tiazolidín-4-karboxylovej, t.t. 193 až 194 °C.

Príklad 4

23 g kyseliny L-N-t-butoxykarbonylpyroglutámovej a 16,1 g etyl-L-tiazolidín-4-karboxylátu sa rozpustí v 150 ml dichlormetánu, ochladí sa na 0,5 °C, potom sa pridá 21 g dicyklohexylkarbodiimidu (0,105 molov) a mieša sa 15 hodín pri uvedenej teplote.

Dicyklohexylmočovina sa odfiltruje, potom sa filtrát doplní 50 ml vody, 0,75 g tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu (0,005 molov). Zmes sa ochladí na 0 až 5 °C, potom sa roztok 6,6 g hydroxydu draselného (0,1 molu) v 30 ml vody pridá k zmesi, mieša sa pri tejto teplote 30 minút, potom sa obe fázy odseparujú. Vodná fáza sa okyslí na pH 1 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Precipitovaná tuhá látka sa odfiltruje, premyje vodou a vysuší. Získa sa 21,3 g kyseliny 3-(L-pyroglutamyl)-L-tiazolidín-4-karboxylovej, t.t. 193 až 194 °C, výťažok 88 %.

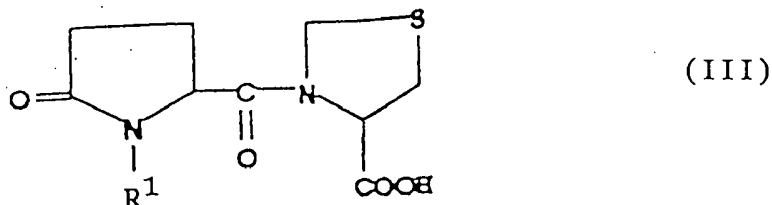
Nasledovná tabuľka vyjadruje výsledky získané za použitia esterov kyseliny L-tiazolidín-4-karboxylovej; v prípade tejto patentovej žiadosti ide o etylester, ktorý reagoval za tých istých podmienok, ako bolo uvedené vo vyššie spomenutých príkladoch.

Tabuľka

Ester	Príklad	Výťažok	Príklad	Výťažok
metyl	1	53	2	33
n-propyl	1	48	2	41
i-propyl	1	61	2	54

P A T E N T O V É N Á R O K Y

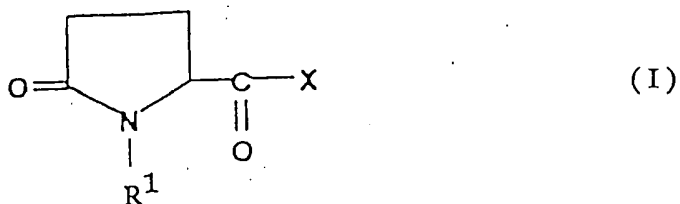
1. Spôsob výroby zlúčeniny vzorca III,



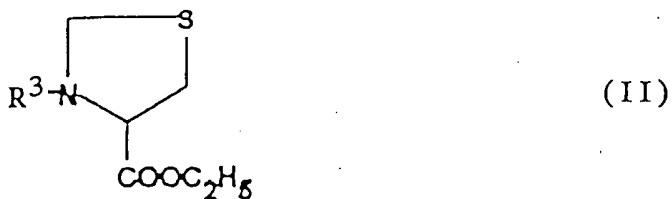
kde

R^1 je H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl, aryl a substituovaný aryl, C_2 - C_5 alkoxykarbonyl, C_8 - C_{13} aralkoxykarbonyl, arylkarbonyl a aralkylkarbonyl, substituovaný aralkoxykarbonyl, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa:

a) reakciu zlúčeniny vzorca I,



kde R^1 je, ako už bolo definované a X je OH, Cl alebo OR^2 , kde R^2 je aktivujúca skupina, so zlúčeninou vzorca II,



kde R^3 je H, C_3 - C_9 trialkylsilyl, v apolárnych aprotických rozpúšťadlách;

b) zásaditú hydrolýzu etylesteru získaného v kroku a) za podmienok fázového prenosu.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a

t ý m, že apolárne aprotické rozpúšťadlá sú vybrané z n-pentánu, n-hexánu, n-heptánu, n-oktánu, izooktánu, nonánu, dekánu, petroléteru, ligroínu, toluénu, xylénu, kuménu, dichlormetánu, chloroformu, dichloreťanu a ich zmesí.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X je OH a krok a) je uskutočnený v prítomnosti kondenzačného činidla vybraného z dicyklohexylkarbodiimidu a diizopropylkarbodiimidu.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že katalyzátory fázového prenosu sú vybrané z tetrabutylamóniumhalogenidu alebo hydrogénsíranu alebo tetrafluorborátu, tetraetylámóniumhalogenidu alebo hydrogénsíranu alebo tetrafluorborátu; cetylpyridíniumhalogenidu, metyltributylhalogenidu, Adogenu 464, trimetylcetylámónium-p-toluénsulfonátu, tetrabutylfosfóniumhalogenidu, tetrafenylfosfóniumhalogenidu, trifenylmetylfosfóniumhalogenidu, butylpyridíniumhalogenidu.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 je vybraný z vodíka a C_2 - C_3 alkoxykarbonylu.

6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčeninou vzorca I je kyselina L-pyroglutámová.

7. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčeninou vzorca I je kyselina L-N-t-butoxykarbonylpyroglutámová.

8. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov na prípravu kyseliny 3-(L-pyroglutamyl)-L-tiazolidín-4-karboxylovej.

9. Spôsob podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca I, kde R^1 je vodík a X je OH, reaguje so zlúčeninou vzorca II, kde R^3 je vodík.