

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 094

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. :⁷

C 07 D 213/55

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-1311**
 (22) Přihlášeno: **29.04.1997**
 (30) Právo přednosti: **01.05.1996 US 1996/16675**
 (40) Zveřejněno: **11.08.1999**
 (**Věstník č. 08/1999**)
 (47) Uděleno: **03.08.04**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.10.2004**
 (**Věstník č. 10/2004**)
 (86) PCT číslo: **PCT/US1997/007130**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/041102**

(73) Majitel patentu:

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.,
Raritan, NJ, US

(72) Původce:

Costanzo Michael J., Ivyland, PA, US
 Hoekstra William J., Villanova, PA, US
 Maryanoff Bruce E., Forest Grove, PA, US

(74) Zástupce:

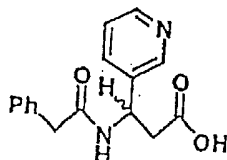
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

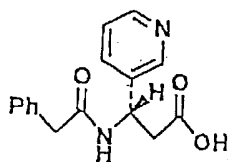
**(S)-3-(Fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová
kyselina a způsob její přípravy**

(57) Anotace:

(S)-3-(Fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová kyselina vzorce AG4 a způsob její přípravy, při němž se 3-(fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová kyselina vzorce AG3 nechá reagovat s penicilinamidázou, výhodně tak, že se penicilinamidázou působí na vodný roztok sloučeniny vzorce AG3, jehož hodnota pH byla předběžně nastavena na asi 7,5. Kyselina vzorce AG4 slouží jako meziprodukt pro přípravu karboxamidových derivátů pyrrolidinu, piperidinu a hexahydroazepinu, které mohou být použity jako léčiva pro léčení trombotických poruch zprostředkovaných destičkami.



(AG3)



(AG4)

CZ 294094 B6

(S)-3-(Fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová kyselina a způsob její přípravyOblast techniky

5

Vynález se týká (S)-3-(fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)-propionové kyseliny a způsobu její přípravy. Tato kyselina slouží jako meziprodukt pro přípravu karboxamidových derivátů pyrrolidinu, piperidinu a hexahydroazepinu. Posledně uvedené sloučeniny mohou být použity jako léčiva pro léčení trombotických poruch zprostředkovaných destičkami.

10

Dosavadní stav techniky

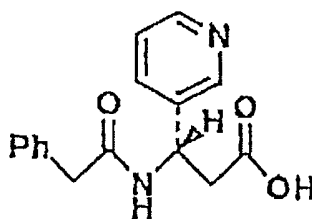
15

Racemickou 3-(fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionovou kyselinu je možno připravit podle E. Profft, *J. Prakt. Chem.* 1965, 30, 18. Její S-enantiomer, který je předmětem tohoto vynálezu však dosud nebyl popsán.

Podstata vynálezu

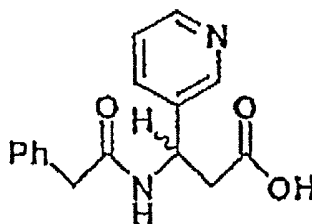
20

Předmětem vynálezu je (S)-3-(fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová kyselina vzorce AG4



(AG4)

Dalším předmětem vynálezu je také způsob výroby sloučeniny AG4, jehož podstata spočívá v tom, že se 3-(fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová kyselina vzorce AG3



(AG3)

25

nechá reagovat s penicilinamidázou.

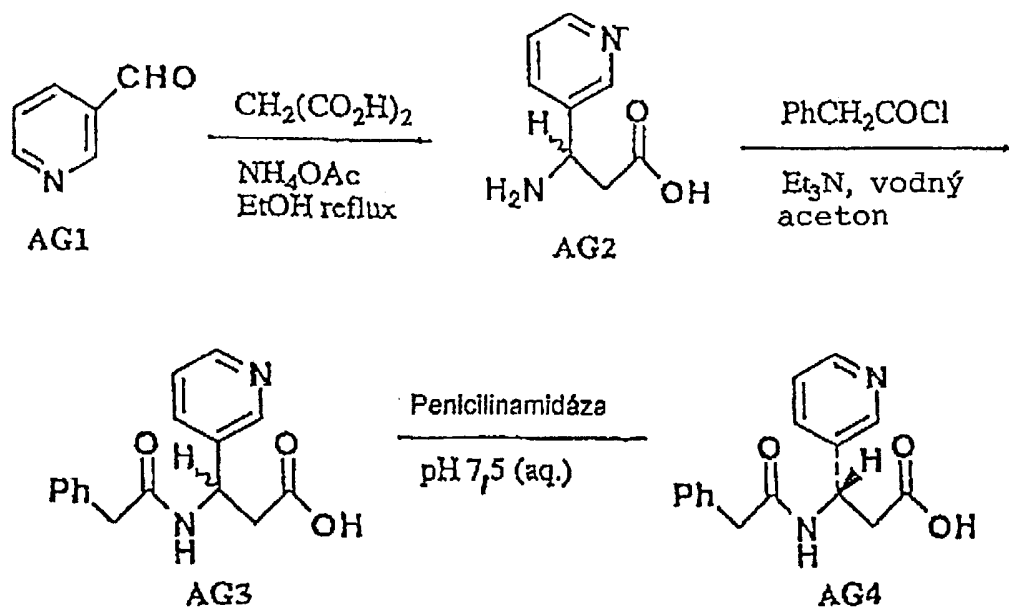
Ve výhodném provedení tohoto způsobu se postupuje tak, že se se penicilinamidázou působí na vodný roztok sloučeniny vzorce AG3, jehož hodnota pH byla předběžně nastavena na asi 7,5.

30

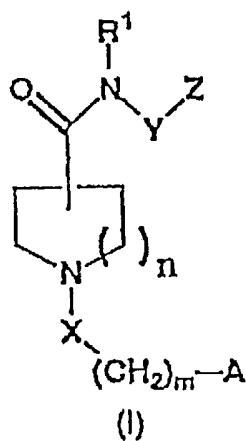
Výchozí 3-(fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová kyselina vzorce AG3 se připravuje za použití modifikovaného Knoevenagelova postupu (schéma AG; E. Profft, *J. Prakt. Chem.* 1965, 30, 18). Kyselina vzorce AG3 se způsobem podle vynálezu obohatí o S-enantiomer selektivním štěpením pomocí penicilinamidázy (V. A. Soloshonok, *Tetrahedron: Asymmetry* 1965, 6, 1601).

Nežádoucí R-enantiomer se pomocí amidázy hydrolyzuje, zatímco S-enantiomer si udrží fenylacetylovou skupinu.

5 Schéma AG



Kyselina vzorce AG4 slouží jako meziprodukt pro přípravu karboxamidových derivátů pyrrolidinu, piperidinu a hexahydroazepinu obecného vzorce I:



10

kde:

A je zvolen ze souboru zahrnujícího 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperidyl, 1-piperaziny, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl a NHR^2 ;

15

R^2 je zvolen ze souboru zahrnujícího H, alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku a acyl se 2 až 6 atomy uhlíku a přednostně znamená vodík;

m je celé číslo 1, 2 nebo 3 a přednostně znamená 1 nebo 2;

20

X je zvolen ze souboru zahrnujícího C(O) , C(O)O , C(O)NH , CH_2 a SO_2 ;

- n je celé číslo 1, 2 nebo 3;
- R^1 je zvolen ze souboru zahrnujícího vodík a cykloalkyl s 5 až 8 atomy uhlíku;
- 5 Y je zvolen ze souboru zahrnujícího $(CH_2)_p$, $CH(R^3)(CH_2)_q$, $(CH_2)_qCH(R^3)$, $(CH(COR^4)CH_2)_q$, $(CH_2)_qCHOH$ a 3-piperidinkarboxylovou kyselinu; s výhradou, že když Y je $(CH_2)_p$ a p je 2, X je jiný než C(O), nebo když X je C(O), potom buď R^1 je jiný než H, nebo R^2 je jiný než H, a s další výhradou, že když X je $(CH(CO_2R^4)CH_2)_q$, X je jiný než C(O) nebo CH_2 ;
- 10 p je 2 nebo 3;
- q je 1, 2 nebo 3 a přednostně 1;
- 15 R^3 je alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 8 atomy uhlíku, alkinyl se 2 až 8 atomy uhlíku, fenyl, naftyl, fenylalkyl s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, naftylalkyl s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroaryl, kterým může být pyridyl, thienyl, furyl, nebo chinolyl;
- 20 R^4 je vodík nebo alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkyl s 5 až 8 atomy uhlíku a přednostně znamená vodík;
- Z je CO_2H , CO_2alkyl , SO_3H , PO_3H_2 nebo 5-tetrazol.

25 Sloučeniny obecného vzorce I, které jsou předmětem základního patentu, jsou inhibitory agregace destiček a jako takové jsou užitečné při léčbě trombotických poruch zprostředkovaných destičkami, jako je arteriální a venózní trombóza, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina, reokluze následující trombolytickou terapií a angioplastiku, zápal a různé vazookluzivní poruchy. Tyto sloučeniny jsou užitečné také jako antitrombotická činidla použitá v souvislosti s fibrinolytickou terapií (například t-PA nebo streptokináza).

30

Příklad provedení vynálezu

35 (S)-3-(Fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová kyselina

35

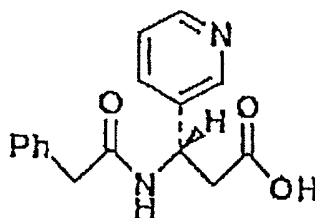
3-(Fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová kyselina vzorce AG3 se připraví za použití standardních způsobů, jak jsou znázorněny ve schématu AG (E. Profft, *J. Prakt. Chem.* 1965, 30, 18). Roztok sloučeniny AG3 (0,225 mol) ve vodě (600 ml) se při teplotě místnosti nastaví na pH 7,5 za použití KOH (3,0 N) a nechá reagovat s penicilinamidázou (91 502 jednotek, Sigma). Tato směs se míchá 47 hodin, okyselí na pH 1 pomocí HCl (konc.) a výsledná sraženina se odfiltruje přes celatom FW-14. Filtrát se extrahuje Et_2O (3 x 300 ml) a zkoncentruje ve vakuu.

40

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. (S)-3-(Fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová kyselina vzorce AG4

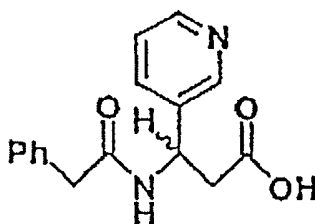


(AG4)

2. Způsob přípravy (S)-3-(fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)-propionové kyseliny vzorce AG4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že 3-(fenylacetamido)-3-(3-pyridyl)propionová kyselina vzor-

10

ce AG3



(AG3)

nechá reagovat s penicilinamidázou.

3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se se penicilinamidázou působí na vodný roztok sloučeniny vzorce AG3, jehož hodnota pH byla předběžně nastavena na 7,5.

15

20

Konec dokumentu
