



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

266 584

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 K 5/06

(21) PV 2860-86.K
(22) Přihlášeno 18 04 86
(30) Právo přednosti od 22 04 85 ES (542440)

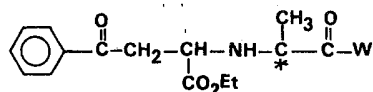
(40) Zveřejněno 11 04 89
(45) Vydáno 15 10 90

(72) Autor vynálezu FABA D. EUSEBIO MONSERRAT, BARCELONA (ES)

(73) Majitel patentu MAJAFARM INT'L EST, VADUZ (ES)

(54) Způsob výroby benzylesteru 1-[N-(1-ethoxykarbonyl-3-oxo-3-fenylpropyl)-L-alanyl]-L-prolinu

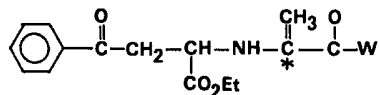
(57) Řešení se týká způsobu výroby benzylesteru 1-[N-(1-ethoxykarbonyl-3-oxo-3-fenylpropyl)-L-alanyl]-L-prolinu, tím, že se uvede do reakce L-prolinbenzylester se sloučeninou obecného vzorce I, kde W znamená atom halogenu, skupinu -O COOR₁, v níž R₁ znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku nebo bicyklohexylisomočovinu, * označuje asymetrický atom uhlíku, ve formě L-stereoisomeru, v molárním poměru 1:1 v organickém rozpouštědle při teplotě 0 až 40 °C. Získané sloučeniny jsou meziprodukty pro výrobu léčiv.



(I)

Vynález se týká způsobu výroby benzylesteru 1-[N-(1-ethoxykarbonyl-3-oxo-3-fenylpropyl)-L-alanyl]-L-prolinu, který je meziproduktem pro získání sloučenin se zajímavými terapeutickými vlastnostmi.

Předmětem vynálezu je způsob výroby benzylesteru 1-[N-(1-ethoxykarbonyl-3-oxo-3-fenylpropyl)-L-alanyl]-L-prolinu, vyznačující se tím, že se uvede do reakce L-prolinbenzylester se sloučeninou obecného vzorce I



kde

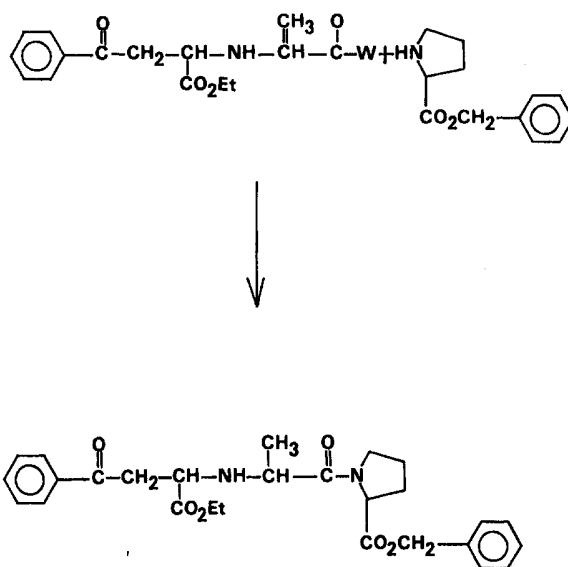
W znamená atom halogenu, skupinu $-O\ COOR_1$, v níž R_1 znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku nebo bicyklohexylisomočovinu,

* označuje asymetrický atom uhlíku, ve formě L-stereoisomeru,

v molárním poměru 1:1 v organickém rozpouštědle při teplotě 0 až 40 °C.

Dále může W znamenat zbytek isomočoviny nebo dicyklohexylmočoviny, ve vhodném rozpouštědle jako v reakčním prostředí, čímž dojde ke vzniku amidové vazby.

Průběh chemické reakce při provádění způsobu podle vynálezu je možno znázornit následujícím reakčním schématem:



Poměr použitých reakčních složek je s výhodou 1:1, což znamená, že se složky užijí ve stechiometrickém množství.

Reakčním prostředím může být organické rozpouštědlo, například aceton, chloroform, tetrahydrofuran, ethylether apod. nebo směs těchto látek.

Způsob podle vynálezu probíhá při teplotě -10°C až teplotě varu reakčního rozpouštědla pod zpětným chladičem, s výhodou při teplotě 0 až 40°C .

Po ukončení reakce se požadovaný produkt izoluje běžným způsobem a v případě potřeby je možno izolovat diastereoisomery chromatografií na sloupci, frakční krystalizací nebo pod.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady:

P ř í k l a d 1

Směs $20,5\text{ g}$ ($0,1$ molu) benzylesteru L-prolinu a $34,8\text{ g}$ ($0,1$ molu) hydrochloridu chloridu N-(1-ethoxykarbonyl-3-oxo-3-fenylpropyl)-L-alanilkyseliny (obecný vzorec I, v němž W znamená atom chloru) se míchá při teplotě místnosti 12 hodin ve 200 ml chloroformu. Po ukončení reakce se chloroformový roztok promyje dvakrát 40 ml 10% vodného roztoku uhličitanu sodného, pak se vysuší a odpaří do sucha. Výsledná olejovitá kapalina se promyje $2 \times 20\text{ ml}$ směsí hexanu a etheru, čímž se získá 38 g benzylesteru 1-[N-(1-ethoxykarbonyl-3-oxo-3-fenylpropyl)-L-alanil]-L-prolinu v prakticky čisté formě ve výtěžku 80% jako viskózní olej.

Spektrum v infračerveném světle má následující intenzivní a charakteristické pásy (cm^{-1}). $3\ 300$ - $3\ 200$, $3\ 000$ - $2\ 900$, $1\ 720$, $1\ 680$ - $1\ 640$, $1\ 400$, $1\ 300$, $1\ 260$, $1\ 170$, $1\ 000$, 975 , 730 a 690 .

NMR- ^1H (d_6 -DMSO) ppm, δ): $1,3$ absorpce komplexu (6H), 2 absorpce komplexu (4H), $3,2$ triplet (2H), $3,55$ absorpce komplexu (3H), $4,2$ absorpce komplexu (4H), $5,1$ singlet (2H), $7,2$ singlet (5H), $7,4$ singlet (5H).

P ř í k l a d 2

K roztoku $10,25\text{ g}$ ($0,05$ molu) benzylesteru L-prolinu ve 150 ml bezvodého acetonu, zchlazenému na 0°C se pomalu přidá roztok $18,25\text{ g}$ ($0,05$ molu) sloučeniny obecného vzorce I ($W = \text{O COO Et}$) [který byl získán z kyseliny, v níž W znamená OH a ethylchlormravenčanu] v 60 ml bezvodého acetátu. Roztok se nechá stát hodinu za uvedených podmínek a pak se přidává roztok hydroxidu sodného o koncentraci 1M až do pH 12 až 13 a po skončení přidávání se reakční směs míchá ještě hodinu při teplotě místnosti, načež se vlije do 300 ml studené vody, výsledný olej se oddělí, rozpustí se v chloroformu, chloroformový roztok se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje a odpaří do sucha, čímž se ve výtěžku 60% získá $14,4\text{ g}$ benzylesteru 1-[N-(1-ethoxykarbonyl-3-oxo-3-fenylpropyl)-L-alanil]-L-prolinu ve formě viskózní olejovité kapaliny, která má stejné vlastnosti jako výsledný produkt, získaný způsobem podle příkladu 1.

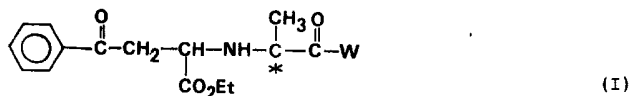
P ř í k l a d 3

K roztoku $10,25\text{ g}$ ($0,05$ molu) benzylesteru L-prolinu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu, zchlazenému na teplotu 0°C , se pomalu přidává čerstvě připravený roztok 25 g ($0,0$ molu) sloučeniny obecného vzorce I, v němž W znamená dicyklohexylisomočovinu [roztok se získá reakcí sloučeniny obecného vzorce I, v němž W znamená skupinu OH a bicyklohexylkarbodiimidyl ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě 0°C a pak ještě 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá 10% roztok uhličitanu draselného o pH 10 až 12 a 200 ml toluenu. Vysrážená dicyklohexylisomočovina se odfiltruje a organická fáze se promyje, vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltruje a odpaří do sucha ve vakuu, čímž se získá $15,3\text{ g}$ výsledného produktu ve formě viskózní olejovité kapaliny, která má stejné vlastnosti jako výsledný produkt z příkladu 1.

Výtěžek je 63% .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby benzylesteru 1[N-(1-ethoxykarbonyl-3-oxo-3-fenylpropyl)-L-alanyl]-L-prolinu, vyznačující se tím, že se uvede do reakce L-prolinbenzylester se sloučeninou obecného vzorce I



kde

W znamená atom halogenu, skupinu -O COOR₁, v níž R₁ znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku nebo bicyklohexylisomočovinu,

* označuje asymetrický atom uhlíku, ve formě L-stereoisomeru,

v molárním poměru 1:1 v organickém rozpouštědle při teplotě 0 až 40 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakční rozpouštědlo volí z chlorovaných uhlovodíků, například chloroformu, ketonů jako acetonu, etherů jako diethyletheru, cyklických etherů, jako tetrahydrofuranu nebo je možno užít směs těchto látek.