



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207580
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 101/04

(22) Přihlášeno 11 02 77
(21) (PV 2330-79)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 02 76
(657792) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 03 84

(72)
Autor vynálezu

ONDETTI MIGUEL ANGEL, PRINCETON a CUSHMAN DAVID W.,
TRENTON, N. J. (Sp. st. a.)

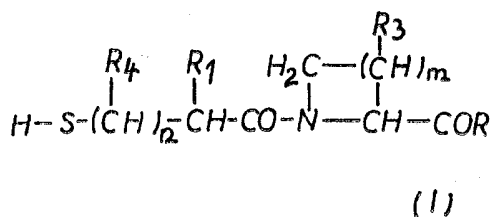
(73)
Majitel patentu

E. R. SQUIBB & SONS, INC., PRINCETON, N. J. (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy prolinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy prolinových derivátů obecného vzorce I



kde znamená

R hydroxylovou skupinu, aminoskupinu NH₂ nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₁ a R₄ každý atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylnalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

R₃ atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

m číslo 1, 2 nebo 3,

n číslo 1 nebo 2 a jejich bazických solí.

Každý atom uhlíku, který má substituent R₁, R₃ a R₄, je asymetrický, jestliže uvedeným substituentem je jiná skupina než atom vodíku.

2

Ze sloučenin obecného vzorce I jsou zvláště výhodné sloučeniny, ve kterých znamená

R hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

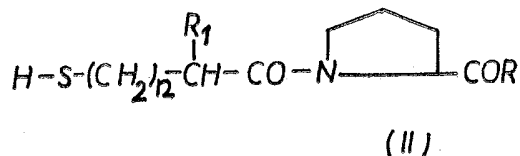
R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₃ a R₄ každý atom vodíku,

m číslo 2 a

n číslo 1 nebo 2.

Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce II



kde znamená

R hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a

n 1 nebo 2.

Ze sloučenin obecného vzorce II mají obzvláštní význam sloučeniny podskupin, je-

jichž výhodnost stoupá od podskupiny a) po m).

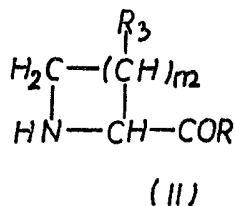
- a) R znamená hydroxylovou skupinu,
- b) n znamená 1,
- c) R₁ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- d) R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- e) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- f) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku nebo methylovou skupinu, n číslo 1 nebo 2,
- g) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku a n nulu,
- h) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku a n číslo 1,
- i) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ methylovou skupinu, a n číslo 1,
- j) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku a n číslo 1,
- k) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ methylovou skupinu a n číslo 1,
- l) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku a n číslo 1,
- m) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, zvláště atom vodíku nebo methylovou skupinu, n nulu, číslo 1 nebo 2, zvláště číslo 1.

Připomíná se, že mezi výhodné skupiny sloučenin patří také sloučeniny s případnými kombinacemi uvedených skupin.

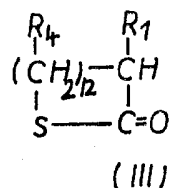
Obzvláště výhodnými jsou stereoisomery, ve kterých je prolin ve své L-formě.

Alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku jsou alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným uhlovodíkovým řetězcem, od methylové po heptylovou skupinu, jako je například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, terc.-butylová, pentylová, isopentylová a podobné skupiny. Alkoxyskupiny s 1 až 7 atomy uhlíku jsou skupiny stejného typu s vázaným atomem kyslíku, jako je například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina, butoxyskupina, isobutoxyskupina, terc.-butoxyskupina a podobné skupiny. Z alkylových skupin a z alkoxyskupin s 1 až 7 atomy uhlíku se dává přednost skupinám s 1 až 4 atomy uhlíku a zvláště skupinám s 1 až 2 atomy uhlíku. Výhodnou fenylalkylovou skupinou je skupina fenylmethylová.

Sloučeniny obecného vzorce I se způsobem podle vynálezu připravují tak, že se acyluje sloučenina obecného vzorce II



sloučeninou obecného vzorce



přičemž R, R₁, R₃, R₄, m a n mají shora uvedený význam.

Způsobem podle vynálezu se také připravují soli sloučenin obecného vzorce I.

Jakožto thiolaktonu obecného vzorce III se používá například β-propiothiolaktonu, α-methyl-β-propiothiolaktonu nebo podobných sloučenin.

Při acylaci esteru sloučeniny obecného vzorce II, například v případě, že R znamená alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, zvláště terc.-butoxyskupinu, thiolaktonem, například β-propiothiolaktonem, α-methyl-β-propiothiolaktonem nebo podobnou sloučeninou, se reakce může provádět v bezvodém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, methylenchlorid nebo podobné rozpouštědlo, při teplotě 0°C až při teplotě místnosti. Esterová skupina se pak může odštěpit zpracováním esteru trifluoroctovou kyselinou a anisolem za získání odpovídající volné kyseliny.

Produkty obecného vzorce I mají jeden nebo několik asymetrických uhlíkových atomů. Jestliže má R₁, R₃ nebo R₄ jiný význam než atom vodíku, je atom uhlíku, na který jsou vázány, asymetrický. Připravené sloučeniny jsou proto ve stereoisomerní formě nebo ve formě racemických směsí. Všechny tyto isomery spadají pod obecný vzorec I. Při způsobu podle vynálezu se může použít racemátu nebo jednoho z enantiomerů, jakožto výchozí látky. Jestliže se použije racemické výchozí látky při způsobu podle vynálezu, mohou se získané stereoisomery oddělit obvyklou chromatografií nebo frakcionovanou krystalizací. Obecně L-izomer se zřetelem na atom uhlíku aminoskupiny představuje výhodnou izomerní formu. Také D-izomer se zřetelem na α-uhlíkový atom v acylovém postranním řetězci (například atom uhlíku nesoucí skupinu R₁) je výhodný.

Sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, vytvářejí zásadité soli s různými anorganickými a organickými zásadami; soli jsou ve vynálezu rovněž zahrnuty. Takové soli zahrnují amoniakvé soli, soli alkalických kovů jako sodíku a draslíku, které jsou výhodné, soli kovů alkalických zemin jako vápenaté a hořečnaté soli, soli organických zásad, například dicyklohexylaminová sůl, benzathinová, N-methyl-D-glukaminová, hydrabaminová sůl, soli s aminokyselinami jako jsou argininem, lysinem a podobné soli. Výhodné jsou netoxické, fyziologicky vhod-

né soli, jakékoliv jiné soli jsou rovněž použitelné, například při izolaci nebo čištění produktu.

Soli se připravují běžným způsobem reakcí produktu ve formě volné kyseliny s jedním nebo několika ekvivalenty vhodné zásady poskytující žádaný kation v rozpouštědle nebo v prostředí, ve kterém je sůl nerozpustná, nebo ve vodě a odstraněním vody vymrazovacím sušením. Zpracováním soli nerozpustnou kyselinou jako katexovou pryskyřicí ve vodíkové formě (například pryskyřicí polystyrensulfonové kyseliny, jako je Dowex 50) nebo vodnou kyselinou a extrakcí organickým rozpouštědlem, například ethylacetátem, dichlormethanem nebo podobným rozpouštědlem se může získat ze soli kyselina ve volné formě a popřípadě se může připravit jiná sůl.

V připojení příkladě je popsán případ zvláště výhodného provedení způsobu podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, inhibují konversi decapeptidangiotensinu I na angiotensin II, a jsou proto užitečné pro snížení nebo odstranění hypertenze působené angiotensinem. Působení enzymu renin na angiotensinogen, pseudoglobulin v krevní plazmě, produkuje angiotensin I. Angiotensin I se převádí enzymem převádějícím angiotensin (ACE) na angiotensin II. Angiotensin II je aktivní, tlak snižující látkou, která se považuje za příčinu různých forem hypertenze u různých druhů savců, například u krys a psů. Sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, se podílí na sledu.

angiotensin (renin) → angiotensin I →

→ angiotensin II

Inhibicí enzymu převádějícího angiotensin a redukcí nebo eliminací tvoření tlak ovlivňující látky angiotensin II.

Při podání prostředku, obsahujícího jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo kombinaci sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky vhodné soli, se tudíž odstraní angiotensinem vyvolaná hypertenze u savců, kteří jí trpí. Ke snížení krevního tlaku je vhodná jedna dávka nebo s výhodou dvě až čtyři rozdělené denní dávky 0,1 až 100 mg/kg, s výhodou 1 až 50 mg/kg denně, jak je ukázáno při pokusech na zvířatech popsaných S. L. Englem, T. R. Schaefferem, M. H. Waughem a B. Rubinem v Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143, 483 (1973). Látka se s výhodou podává perorálně, může se však použít také parenterálního způsobu jako subkutánního, intramuskulárního, intravenózního nebo intraperitoneálního.

Sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, se může použít ke snižování krevního tlaku při zpracování na tablety, kapsle nebo elixíry pro orální podání nebo na sterilní roztoky nebo suspenze pro parenterál-

ní podání. Kolem 10 až 500 mg sloučeniny obecného vzorce I nebo směsi sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí se zpracovává s fyziologicky přijatelnými pojidly, nosiči, excipienty, preservativy, stabilizátory, vonnými látkami atd. na jednotkové dávky, které jsou přijatelné pro farmaceutickou praxi. Množství aktivní látky v těchto přípravcích a formulacích je takové, aby se získala vhodná dávka pro indikované použití.

Jako pomocné přísady, kterých je možno použít pro tablety, kapsle, a podobné formy se uvádějí: pojidla jako guma tragakant, akacia, kukuřičný škrob nebo želatina; excipienty jako dikalciumfosfát; desintegrační prostředky jako škrob obilný, škrob bramborový, kyselina alginová a podobné látky; maziva jako stearat hořečnatý; sladidla jako sacharóza, laktosa nebo sacharin; vonné látky jako pepermint, olej libavky nebo višňový koncentrát. Jestliže je dávkovací formou kapsle, může obsahovat přídatně k již uvedeným látkám kapalné nosiče jako jsou mastné oleje. Může se použít také různých dalších látek, jako jsou povlaky nebo jiné látky modifikující fyzikální formu jednotkové dávky. Například se tablety mohou povlékat šelakem, cukrem nebo jak šelakem, tak cukrem. Sirup nebo elixír může obsahovat aktivní sloučeninu, sacharózu jako sladidlo, methyl- a propylparaben jako konzervační přísadu, barvivo a chuťovou přísadu, jako višňovou nebo pomerančovou esenci.

Sterilní přípravky pro injekce se mohou formulovat známými způsoby z farmaceutické praxe rozpuštěním nebo suspendováním účinné látky v pojidle jako je voda pro injekce, přírodní rostlinné oleje jako sesamový olej, kokosový olej, podzemnicový olej, olej bavlíkových semen atd., nebo syntetická mastná pojidla, jako je ethyloleát nebo podobné látky. Popřípadě se mohou přidávat puřry, konzervační přísady, antioxidanty a podobné látky.

Způsob podle vynálezu objasňuje připojený příklad, který popisuje zvláště výhodný způsob provedení vynálezu.

Příklad 1

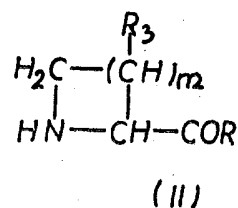
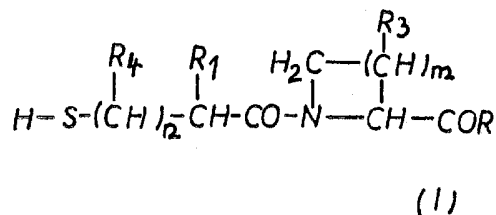
Terc.butylester 1-(3-merkaptopropanoyl)-L-prolinu

Do roztoku terc.butylesteru L-prolinu (3,42 g) v suchém tetrahydrofuranu (10 mililitrů) zchlazeného v ledové lázni, se přidá propiothioakton (1,76 g). Po 5 minutách prodlevy v ledové lázni a po třech hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zředí ethylacetátem (200 ml) a promyje se 5% roztokem kyselého síranu draselného a vody. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se k suchu ve vakuu. Zbylý terc.butylester 1-(3-merkaptopropanoyl)-L-prolinu se překrystaluje ze systému ether-hexan; výtěžek je 3,7 g, teplota tání je 57 až 58 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy prolinových derivátů obecného vzorce I

a jejich bazických solí, vyznačený tím, že se acykluje sloučenina obecného vzorce II



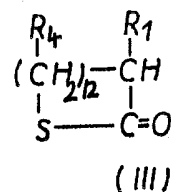
kde znamená

R hydroxylovou skupinu, aminoskupinu NH₂ nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₁ a R₄ každý atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podřlu,

R₃ atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, m číslo 1, 2 nebo 3, n číslo 1 nebo 2

sloučeninou obecného vzorce III



příčemž R, R₁, R₃, R₄, m a n mají shora uvedený význam.