

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

213370
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 13 02 79

(21) [PV 964-79]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 02 78
(878144) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 08 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/04
//A 61 K 31/435
C 07 D 295/08

(72)
Autor vynálezu

ONDETTI MIGUELL ANGEL, PRINCETON, NEW JERSEY, NATARAJAN
SESHA IYER, LAWRENCEVILLE, NEW JERSEY (Sp. st. a.)

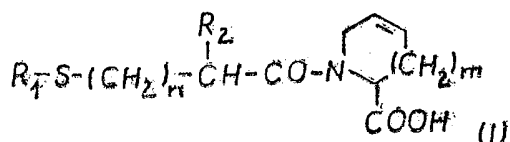
(73)
Majitel patentu

E. R. SQUIBB & SONS, INC., PRINCETON, NEW JERSEY (Sp. st. a.)

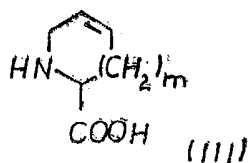
(54) Způsob výroby derivátů dehydrogenovaných cyklických iminokyselin

1

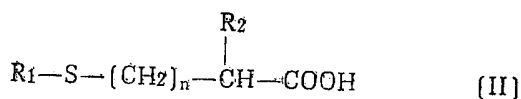
Způsob výroby derivátů dehydrogenovaných cyklických iminokyselin obecného vzorce I



vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



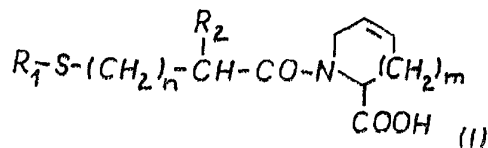
nechá reagovat s kyselinou obecného vzorce II



za vzniku produktu obecného vzorce I, načež se tento produkt popřípadě běžným způsobem hydrolyzuje.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu jsou užitečné jako hypotenzivní prostředky.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů dehydrogenovaných cyklických iminokyselin, odpovídajících obecnému vzorci I



ve kterém

R_1 znamená atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku,

R_2 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

m má hodnotu 0 nebo 1 a

n má hodnotu 0 nebo 1.

Hvězdičkami (*) se ve shora uvedeném obecném vzorci označují asymetrické uhlíkové atomy. Uhlík v acyklickém postranním řetězci je asymetrický v případě, že R_2 má jiný význam než atom vodíku.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného vzorce I, které je možno označit za deriváty 3,4-dehydroprolinu a 4,5-dehydropipekolinové kyseliny.

Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R_2 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R_1 představuje atom vodíku nebo acetylovou skupinu,

m má hodnotu 0 a

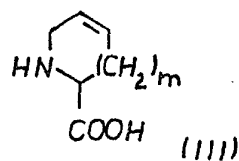
n má hodnotu 1.

Zvlášť výhodnou konfiguraci pro shora zmíněné cyklické iminokyseliny je L-konfigurace.

Shora uvedenými alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku jsou uhlovodíkové zbytky od methylu do heptylu, s přímými nebo rozvětvenými řetězci, jako například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, terc.butylová, pentylová, isopentylová a pod. Výhodné jsou ty výše zmíněné skupiny, které obsahují 1 až 4, zejména 1 nebo 2 atomy uhlíku.

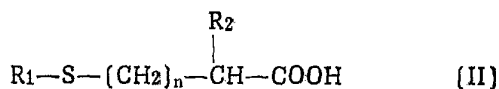
Alkanoylovými skupinami se 2 až 7 atomy uhlíku se míní acylové zbytky nižších mastných kyselin se 2 až 7 atomy uhlíku, jako například skupina acetylová, propionylová, butyrylová, isobutyrylová apod. Výhodné jsou nižší alkanoylové skupiny obsahující do 4 atomů uhlíku, zejména skupina acetylová.

V souhlase s vynálezem je možno sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I vyrobit obecně tak, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

m má shora uvedený význam, kondenzuje s kyselinou obecného vzorce II



ve kterém

R_1 , R_2 a n mají shora uvedený význam, libovolným způsobem, který je možno použít k tvorbě amidických vazeb [viz například „Methoden der Organischen Chemie“ (Houben-Meyl), část 1, str. 735 a další, část II, str. 1 a další (1974)].

Kyselina obecného vzorce II se před reakcí buď známým způsobem aktivuje, včetně tvorby smíšeného anhydridu, symetrického anhydridu, chloridu kyseliny, aktivovaného esteru nebo za použití Woodwardova činidla K, N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolinu apod., nebo se kondenzační reakce provádí v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu, N,N'-karbonylbisimidazolu, ethoxyacetyleny, difenylfosforylazidu, nebo podobného kondenzačního činidla.

Výsledný produkt obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená alkanoylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, je popřípadě možno podrobit hydrolyze, za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R_1 představuje atom vodíku.

Vyrobené produkty obecného vzorce I obsahují v každém případě jeden asymetrický uhlík a v případě, že R_2 má jiný význam než atom vodíku, obsahují asymetrické uhlíky dva. Tyto uhlíky jsou v obecném vzorci I označeny hvězdičkou. V souhlase s tím, mohou sloučeniny obecného vzorce I existovat ve stereoisomerních formách nebo v racemických směsích těchto forem.

Všechny výše zmíněné formy spadají do rozsahu vynálezu. Při shora popsáných syntetických postupech je možno jako výchozí materiál použít racemát některý z enantiomerů. Pokud se k syntéze použije jako výchozí materiál racemát, je možno výsledný produkt rozdělit na stereoisomery běžnými chromatografickými postupy nebo frakční krystalizací. Výhodnou isomerní formu představuje obecně L-isomer (pokud jde o uhlík iminokyseliny).

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu tvoří soli s různými anorganickými a organickými bázemi, kteréžto soli rovněž

spadají do rozsahu vynálezu. Mezi tyto soli náležejí amonné soli, soli s alkalickými kovy, jako soli sodné a draselné (tyto soli jsou výhodné), soli s kovy alkalických zemin, jako soli vápenaté a hořečnaté, soli s organickými bázemi, jako s dicyklohexylaminem, s aminokyselinami, jako s argininem, lysinem apod. Výhodnými solemi jsou netoxické, fyziologicky přijatelné soli, ostatní soli jsou však rovněž užitečné, například k izolaci nebo čištění produktu.

Výše zmíněné soli se připravují obvyklým způsobem reakcí produktu ve formě volné kyseliny s jedním nebo několika ekvivalenty příslušné báze poskytující žádaný kationt, v rozpouštědle nebo prostředí, v němž je sůl nerozpustná, nebo ve vodě s následujícím odstraněním vody lyofilizací.

Neutralizací soli nerozpustnou kyselinou, jako iontoměničem v H^+ -cyklu (například s pryskyřicí na bázi polystyrensulfonylové kyseliny, jako je Dowex 50), nebo s vodnou kyselinou, a extrakcí organickým rozpouštědlem, například ethylacetátem, dichlormethanem apod., je možno získat opět volnou kyselinu, kterou je pak možno popřípadě převést na jinou sůl.

Další experimentální detaily jsou uvedeny v příkladech provedení, které představují výhodná provedení a rovněž slouží jako modelové postupy k přípravě dalších sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné jako hypotensivní činidla. Zmíněné látky inhibují konverzi dekapeptidu angiotensin I na angiotensin II a jsou proto užitečné k potlačování nebo zmírňování hypertense způsobené angiotensinem. Účinkem enzymu reninu na angiotensinogen, jímž je pseudoglobulin v krevní plasmě, vzniká angiotensin I.

Působením enzymu ACE (angiotensin converting enzyme) se angiotensin I přeměňuje na angiotensin II. Posledně zmíněná sloučenina je aktivní presorická látka, která způsobuje různé formy hypertense u různých druhů savců, například u krys a psů. Sloučeniny podle vynálezu porušují postup angiotensinogen \rightarrow (renin) \rightarrow angiotensin I \rightarrow (ACE) \rightarrow angiotensin II tím, že inhibují enzym ACE a potlačují nebo eliminují vznik presorické látky angiotensinu II. Při podání prostředků obsahujících jednu nebo několik sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí, dochází ke zmírnění hypertense vyvolané angiotensinem u savců trpících touto chorobou.

Jak vyplývá z výsledků modelových testů na zvířatech, které popsali S. L. Engel, T. R. Schaeffer, M. H. Waugh a B. Rubin [Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143, 483 (1973)], je k snížení krevního tlaku vhodná jednorázová dávka, nebo výhodně dvě až čtyři dílčí denní dávky, v množství 0,1 až 100 mg účinné látky na kilogram tělesné hmotnosti denně, s výhodou cca 1 až 50 mg/kg/den.

Účinné látky podle vynálezu se s výhodou podávají orálně, lze je však aplikovat i parenterálně, jako subkutánně, intramuskulárně, intravenózně nebo intraperitoneálně.

Sloučeniny podle vynálezu je možno k snižování krevního tlaku používat ve formě prostředků, jako tablet, kapslí či elixírů pro orální podání, nebo sterilních roztoků či suspenzí pro podání parenterální.

Tak zvaná „jednotková dávka“, běžně známá z farmaceutické praxe, obsahuje cca 10 až 500 mg sloučeniny nebo směsi sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí, v kombinaci s fyziologicky přijatelnou nosnou látkou, pojídlem, ochrannou látkou, stabilizátorem, chuťovou přísadou, popřípadě jinou pomocnou látkou. Zmíněné prostředky obsahují takové množství účinné látky, aby se při jejich aplikaci dosáhlo vhodného dávkování ve shora uvedeném rozmezí.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech, které popisují zvláště výhodná provedení, jsou všechny teploty uváděny ve stupních Celsia.

Příklad 1

1-(3-merkaptopropanoyl)-DL-3,4-dehydroprolin

2,5 g methylesteru 1-(3-acetylthiopropionyl)-DL-3,4-dehydroprolinu se rozpustí ve směsi 10 ml methanolu a 20 ml 1N hydroxidu sodného, směs se pod dusíkem 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Vodná vrstva se okyselí a extrahuje se ethylacetátem, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se 1-(3-merkaptopropanoyl)-DL-3,4-dehydroprolin tající ve formě soli s dicyklohexylaminem při 160 až 163 ° (slinuje při 143°); $R_f=0,33$ [silikagel, ethylacetát — pyridin — kyselina octová — voda (45 : 20 : 6 : 11)].

Příklad 2

1-(3-acetylthiopropionoyl)-DL-3,4-dehydroprolin

K roztoku 3,4 g DL-3,4-dehydroprolinu ve 30 ml 1N hydroxidu sodného se za chlazení ve směsi vody a ledu přidá 5 g 3-acetylthiopropionoylchloridu a 15 ml 2N hydroxidu sodného. Po tříhodinovém míchání při teplotě místnosti se směs extrahuje etherem, vodná fáze se okyselí a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Získá se 1-(3-acetylthiopropionoyl)-DL-3,4-dehydroprolin, jehož sůl s dicyklohexylaminem taje při 156 až 158 ° (slinuje při 152 °); $R_f=0,38$ [silikagel, ethylacetát — pyridin — kyselina octová — voda (45 : 20 : 6 : 11)].

Příklad 3

1-(3-acetylthiopropionyl)-DL-3,4-dehydroprolin

1,02 g DL-3,4-dehydroprolinu se rozpustí v 9 ml 1N vodného hydroxidu sodného, roztok se ochladí v ledu a přidá se k němu 1,5 g acetylthiopropionylchloridu ve 3 ml etheru, přičemž se postupným přidáváním 4,8 ml 2N hydroxidu sodného udržuje pH okolo 8,0. Výsledný roztok se extrahuje ethylacetátem, načež se okyslí na pH 1,5 a vyloučený olejovitý materiál se oddělí.

Vodný roztok se promyje ethylacetátem a ethylacetátový extrakt se přidá k oddělenému oleji. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí v 7 ml acetonitrilu a k roztoku se přidá nejprve 1,9 ml dicyklohexylaminu a pak 20 ml etheru. V krystalické formě se vyloučí 2,5 g dicyklohexylamoniové soli produktu uvedeného v názvu, tající při 156 až 158 °C.

Analýza pro: $C_{22}H_{35}N_2O_4S$

vypočteno:

C: 62,38 %, H: 8,33 %, N: 6,61 %, S: 7,57 %;

nalezeno:

C: 62,05 %, H: 8,47 %, N: 6,61 %, S: 7,57 %.

Příklad 4

1-(3-acetylthiopropionyl)-DL-3,4-dehydroprolin

Směs 800 mg DL-3,4-dehydroprolinu, p-nitrofenylesteru acetylthiopropionové kyseliny (2,45 g) a 1,1 ml triethylaminu ve 30 ml dimethylformamidu a 8 ml vody se 72 hodiny míchá, načež se rozpouštědla odpaří a zbytek se chromatografuje na 200 g silikagelu (Baker) za použití směsi ethylacetátu, pyridinu, kyseliny octové a vody (60 : 20 : 6 : 11) jako elučního činidla. Získá se 1,27 g žádaného produktu, jehož dicyklohexylamoniová sůl taje při 156 až 158 °.

Příklad 5

1-(3-merkaptopropionyl)-DL-3,4-dehydroprolin

3,0 g 1-(3-acetylthiopropionyl)-DL-3,4-dehydroprolinu se rozpustí v 15 ml 5,5N methanolickeho amoniaku a směs se nechá 45 minut reagovat při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se nechá projít sloupcem iontoměníče AG-50, lyofylizuje se a zbytek se chromatografuje na 50 g silikagelu za použití směsi benzenu a kyseliny octové (8 : 2) jako elučního činidla. Získá se 0,8 g žádaného produktu, jehož dicyklohexylamoniová sůl taje při 161 až 163 ° (slinuje při 143 °).

Analýza: pro $C_8H_{11}NO_3S$

vypočteno:

C: 47,74 %, H: 5,51 %, N: 6,96 %, S: 15,93 %;

nalezeno:

C: 48,09 %, H: 5,73 %, N: 6,86 %, S: 15,65 %.

Příklad 6

1-[D-3-(acetylthio)-2-methylpropanoyl]-DL-3,4-dehydroprolin

3,39 g DL-dehydroprolinu se rozpustí ve vodném uhličitanu sodném, roztok se ochladí v ledu, přidá se k němu ve dvou dávkách roztok 5,5 g D-3-acetylthio-2-methylpropionylchloridu v etheru, načež se během 15 minut přidá 16 ml 4N roztoku uhličitanu sodného za udržování pH na hodnotě cca 7,5. Reakční směs se 1 hodinu míchá, pak se extrahuje ethylacetátem (extrakt se odloží), okyslí se na pH 2,0, nasytí se chlořidem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Tento ethylacetátový extrakt se zahustí, odparek se nanese na sloupec 300 g silikagelu a sloupec se vymývá směsí benzenu a kyseliny octové (10 : 2). Získá se 5,7 g žádaného produktu; $[\alpha]_D^{25} = -69,1^\circ$ ($c = 2$ v methanolu); $R_f = 0,34$ [silikagel, benzen — kyselina octová (7 : 2)].

Analýza: pro $C_{11}H_{15}NO_4S \cdot H_2O$

vypočteno:

C: 47,99 %, H: 6,22 %, N: 5,09 %, S: 11,69 %;

nalezeno:

C: 48,20 %, H: 6,29 %, N: 4,91 %, S: 11,34 %.

Příklad 7

1-[D-3-(acetylthio)-2-methylpropanoyl]-L-3,4-dehydroprolin

K roztoku 4,7 g produktu z příkladu 6 ve 100 ml acetonitrilu se za míchání přidají 4 ml dicyklohexylaminu. Roztok se nechá za chladu stát přes noc, načež se vykrystalovaný materiál odfiltruje a překrystaluje se z acetonitrilu. Získá se 2,8 g žádaného produktu ve formě dicyklohexylamoniové soli; $[\alpha]_D^{25} = -222^\circ$ ($c = 2$ v methanolu); teplota tání dicyklohexylamoniové soli 183 až 190 °.

2,7 g shora připravené dicyklohexylamoniové soli se rozpustí ve 25 ml vody a k roztoku se přidá 90 ml iontoměníče AG-50 (H⁺-cyklus). Iontoměníč se odfiltruje, důkladně se promyje 200 ml vody, 100 ml směsí stejných dílů methanolu a vody, a 200 ml methanolu, kapalinu z promývání se spojí a odpaří se k suchu. Získá se 1,45 g sloučeniny uvedené v názvu; $[\alpha]_D^{25} = -326^\circ$ ($c = 1$ v methanolu); $R_f = 0,36$ [silikagel, benzen — kyselina octová (7 : 2)].

Analýza: pro $C_{11}H_{15}NO_4S$

vypočteno:

C: 51,35 %, H: 5,88 %, N: 5,44 %, S: 12,46 %;

nalezeno:

C: 51,30 %, H: 6,20 %, N: 5,43 %, S: 12,16 %.

Příklad 8

1-(D-3-merkapt-2-methylpropanoyl-L-3,4-dehydroprolin

1,2 g produktu uvedeného v názvu příkladu 7 se rozpustí v 10 ml methanolu a k roztoku se v argonové atmosféře přidá 8 mililitrů 13,5N vodného hydroxidu amonného. Reakční směs se nechá 35 minut reagovat při teplotě místnosti, pak se odpaří, odparek se rozpustí ve 20 ml vody, roztok se okyslí na pH 1,5 a extrahuje se ethylacetátem. Odpařením ethylacetátového extraktu se získá 629 mg produktu tajícího při 121 až 124 ° (slínuje při 116 °); $[\alpha]_D^{25} = -352^\circ$ ($c = 1,2$ v methanolu).

Analýza: pro $C_9H_{13}NO_3S$

vypočteno:

C: 50,22 %, H: 6,09 %, N: 6,51 %, S: 14,89 %;

nalezeno:

C: 49,93 %, H: 5,84 %, N: 6,28 %, S: 14,87 %.

Příklad 9

1-(D-3-acetylthio-2-methylpropionyl)-4,5-dehydropipekolinové kyseliny

K ledem chlazenému roztoku 290 mg L-4,5-dehydropipekolinové kyseliny ve 2,3 ml 1N vodného roztoku uhličitanu sodného se přidá 0,332 gramu D-3-acetylthio-2-methylpropionylchloridu v 1 mililitru etheru. Hodnota pH se udržuje okolo 7,5 (k udržování této hodnoty pH se během 3 hodin spotřebuje 1,1 ml 2N uhličitanu sodného), reakční směs se extrahuje etherem (tento extrakt se odloží), okyslí se na pH 2,0 a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se chromatografuje na 10 g silikagelu za použití směsi benzenu a kyseliny octové (10 : 1) jako elučního činidla. Získá se 126 mg žádaného produktu ve formě homogenního oleje; $R_f = 0,32$ [silikagel, benzen — kyselina octová (10 : 1)].

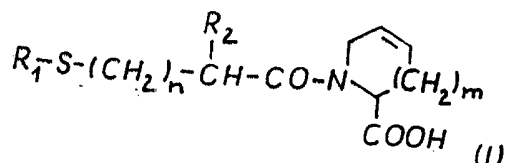
Příklad 10

1-(D-3-merkapt-2-methylpropanoyl)-4,5-dehydropipekolinová kyselina

Rožtok 91 mg 1-(D-3-acetylthio-2-methylpropionyl)-4,5-dehydropipekolinové kyseliny v 0,5 ml 5,5 N methanolického amoniaku se nechá 30 minut reagovat v argonové atmosféře při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří, odparek se rozpustí ve vodě, roztok se okyslí na pH 2,0 a extrahuje se ethylacetátem. Odpařením ethylacetátového extraktu se získá 74 mg polotuhého produktu uvedeného v názvu, jehož dicyklohexylamoniová sůl taje při 150 až 152 ° (slínuje při 144 °); $R_f = 0,32$ [Silikagel, benzen — kyselina octová (10 : 1)].

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů dehydrogenovaných cyklických iminokyselin obecného vzorce I



ve kterém

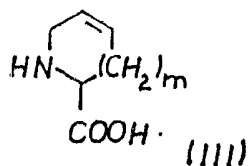
R_1 znamená atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku,

R_2 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

m má hodnotu 0 nebo 1 a

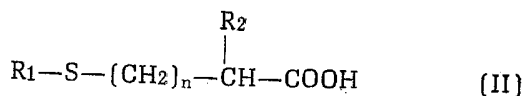
n má hodnotu 0 nebo 1,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

m má shora uvedený význam, nechá reagovat s kyselinou obecného vzorce II



ve kterém

R_1 , R_2 a n mají shora uvedený význam, kterážto kyselina je buď v aktivované formě, jako ve formě halogenidu kyseliny nebo nitrufenylesteru, nebo se pracuje v přítomnosti kondenzačního činidla, jako dicyklohexylkarbodiimidu, za vzniku produktu obecného vzorce I, v němž R_1 znamená alkanoylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, načež se tento produkt popřípadě hydrolyzuje na odpovídající produkt, v němž R_1 znamená atom vodíku.