

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	774502	⑫ A1
	⑲	FECHA DE PRESENTACION		
	⑳			

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

②⑥ PRIORIDADES:	②② FECHA	②③ PAIS
③① NUMERO		
13153/77	28.10.77	SUIZA

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑤② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D ; A61K	

⑤④ TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-ALCANOIL-PROLINA.

⑦① SOLICITANTE (S)
SANDOZ, AG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
CH-4002 Basilea, Suiza.

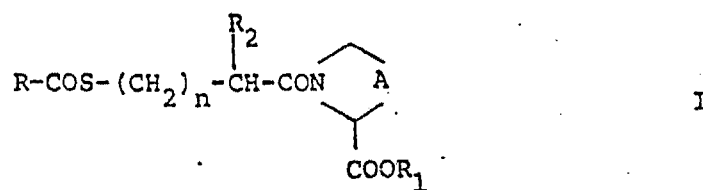
⑦② INVENTOR (ES)
Dr. Erik Wiskott

⑦③ TITULAR (ES)

⑦④ REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con derivados de 1-alcanoil-prolina y con homólogos de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I



en donde

R es a) hidrógeno,

~~b) cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,~~

~~c) alquilo de 2 a 5 átomos de carbono mono-~~

10 ~~substituído por hidroxí, con la condición de que el radical hidroxí esté separado por a lo menos 2 átomos de carbono de la parte carboníltio a la que está ligada R,~~

15 d) fenilo o fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, cada uno monosubstituído o disubstituído independientemente en el anillo

- fenílico por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno con número atómico de 9 a 35, o fenilo o fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, cada uno monosustituído o disustituído independientemente o trisustituído independientemente en el anillo fenílico por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o
- 5 e) furilo, benzo[b]furilo, tienilo, benzo[b]tienilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, 2- ó 3-pirrolilo o indolilo con excepción de 1-indolilo,
- 10 R_1 y R_2 , independientemente, son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- A es etileno facultativamente monosustituído por hidroxilo, o metileno o trimetileno, y
- 15 n es 0, 1 ó 2.

En un grupo de compuestos R tiene el significado a); en otro grupo R tiene el significado b); en otro grupo el significado c); en otro grupo el significado d); en otro grupo el significado e); en otro grupo R es furilo; en otro es benzo[b]furilo; en otro es tienilo; en otro es benzo[b]tienilo; en otro es piridilo; en otro es quinolilo; en otro es

20

isoquinolilo; en otro es pirrolilo; en otro es indolilo.

R preferentemente tiene el significado d) o e), especialmente e). R_1 preferentemente es hidrógeno. R_2 preferentemente es alquilo. A preferentemente es etileno facultativamente substituído, especialmente no substituído. n preferentemente es 1.

El cicloalquilo preferentemente es de 3, 5 ó 6 átomos de carbono, especialmente de 5 ó 6 átomos de carbono. El alquilo monosubstituído por hidroxipreferentemente es de 2 ó 3 átomos de carbono, especialmente de 2 átomos de carbono. Cuando R tiene el significado c), el grupo hidroxise encuentra preferentemente en la posición terminal distante del centro.

El fenilalquilo preferentemente es de 6 ó 7 átomos de carbono, y especialmente es bencilo. Cuando el grupo fenilalquilo es de más de 8 átomos de carbono, éste preferentemente es ramificado en la parte alquilénica del mismo, especialmente en la posición α con relación a la parte carbonilo a la que está ligada R, como en el grupo $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$. Cuando el grupo fenilo o fenilalquilo es monosubstituído, el substituyente preferentemente se encuentra en la posi-

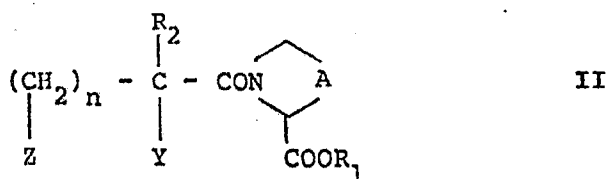
ción 4. Cuando éste es disubstituído, entonces los substituyentes preferentemente se encuentran en las posiciones 3 y 4. Cuando éste es trisubstituído, entonces los substituyentes preferentemente se encuentran en las posiciones 3, 4 y 5. Cuando es disubstituído o trisubstituído, entonces los substituyentes preferentemente son idénticos. Cuando R es fenilo, disubstituído o trisubstituído, preferentemente por lo menos una de las posiciones 2 y 6 no está substituída. El alquilo y el alcoxi preferentemente son de 1 ó 2 átomos de carbono, especialmente de un átomo de carbono. El halógeno preferentemente es cloro o bromo, especialmente cloro. El grupo fenilo o fenilalquilo convenientemente es disubstituído o trisubstituído.

El significado e) preferentemente es monocíclico. Cuando es bicíclico, entonces es preferible que el enlace con la parte carboníltio esté ligado al átomo de carbono del anillo de la parte heterocíclica. Cuando R contiene un heterociclo de 5 miembros, éste preferentemente está ligado a la parte carboníltio con un átomo de carbono en una posición contigua al heteroátomo. Cuando R contiene un heterociclo de 6 miembros, entonces preferentemente está ligado a la

parte carboníltio mediante un átomo de carbono del anillo en una posición contigua al heteroátomo o un átomo de carbono del anillo más apartado del mismo, especialmente el primero.

5. Cuando A es etileno monosustituído por hidroxilo, entonces el átomo de carbono sustituido por el radical hidroxilo preferentemente está separado por un radical metileno del radical carbonilo.

De acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II



en donde R_1 , R_2 y A tienen los significados previamente indicados, y

- 15 o i) n es 0, 1 ó 2, Y es hidrógeno y Z es un grupo que se separa,
- o ii) n es 1 é Y y Z, juntas, son un enlace,

con un compuesto de fórmula III,

R - COSH

III

en donde R tiene el significado previamente indicado.

El procedimiento de la invención puede efectuarse en forma de por sí conocida. Cuando Y es hidrógeno, puede efectuarse, por ejemplo, bajo condiciones análogas a las condiciones para la sustitución nucleofílica con un ácido tiocarboxílico que actúa sobre una amida de un ácido alquilcarboxílico que está substituída en la posición terminal distante del centro por un grupo que se separa. Las temperaturas de reacción adecuadas son de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferentemente la temperatura ambiente. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte, adecuado, tal como éter, cloruro de metileno, cloroformo, benceno o tolueno. Facultativamente puede usarse un exceso de un compuesto de fórmula III como disolvente. El ácido tiocarboxílico se reacciona especialmente en forma aniónica, por ejemplo en forma de sal de metal alcalino. Z es, por ejemplo, halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un grupo R_z-SO_2-O- , en donde R_z es fenilo, toliilo o

alquilo inferior. Z especialmente es cloro.

Cuando Y y Z, juntas, son un enlace,
es preferible usar condiciones de reacción análogas
a las condiciones conocidas para la adición 1,4 de
5 un ácido tiocarboxílico a un derivado acrilóico.

Los compuestos de fórmula III se reaccionan preferente-
mente en forma aniónica, por ejemplo en forma de sal
de metal alcalino.

Las formas de ácido libre de los compuestos
10 de fórmula I, en donde R_1 es hidrógeno, pueden ser
convertidas en formas de sal en forma de por sí conc-
cida y viceversa. Las bases adecuadas para la forma-
ción de sal incluyen: hidróxido de sodio, butilamina
terc. y dicitclohexilamina.

15 En los compuestos de fórmula I, el átomo
de carbono del anillo que está substituído por el ra-
dical carboniloxi está substituído asimétricamente.
Así, los compuestos pueden existir en forma racémica
o en forma de isómero óptico individual. El isómero
20 óptico preferido tiene la configuración S en dicho
átomo de carbono substituído asimétricamente.

Cuando A es etileno monosubstituído por
hidroxi, el átomo de carbono substituído por el radical

hidroxi también está substituído asimétricamente.

Los compuestos correspondientes pueden existir, por lo tanto, en forma de diastereoisómeros. Cuando el radical hidroxi es contíguo al radical carboniloxi, el diastereoisómero preferido tiene la configuración S en el átomo de carbono substituído por el radical hidroxi; cuando no es contíguo, el diastereoisómero preferido tiene la configuración R en dicho átomo de carbono.

Los isómeros ópticos o diastereoisómeros correspondientes de los compuestos de fórmula I pueden ser obtenidos en forma conocida, por ejemplo mediante el uso de stereoisómeros correspondientes, ópticamente puros, de los compuestos de fórmula II, los que a su vez pueden ser obtenidos a partir de los materiales de partida correspondientes, ópticamente activos.

Cuando R_2 es alquilo, el átomo de carbono substituído por el radical R_2 también está substituído asimétricamente. Por lo tanto, los compuestos correspondientes también pueden existir en forma de diastereoisómeros. El diastereoisómero preferido tiene la configuración indicada en la fórmula IV en el átomo de carbono substituído por el radical R_2 :

En cuanto no se describa particularmente la preparación de cualquier material de partida, la misma puede efectuarse en forma de por sí conocida.

5 En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

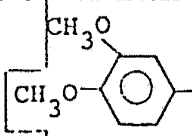


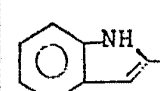
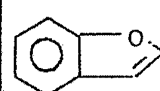
Quando se indica que el compuesto es una mezcla (RS) con respecto al átomo de carbono que sostiene al R_2 , dicha mezcla es de aproximadamente 1 : 1.

EJEMPLO 1: Acido (2S)-1-[(2RS)-3-(2-furancarboxil-
2-metilpropanoil)]-2-pirrolidin-carboxílico

11,4 g de ácido (2S)-1-(2-metil-2-propenoil)-
2-pirrolidin-carboxílico se disuelven en 16,5 cc de
5 etanol y se añaden, por gotas, 10 g de ácido furan-2-
tiocarboxílico en el transcurso de 15 minutos. La mez-
cla de la reacción se agita durante la noche a tempera-
tura ambiente, y luego se añaden cloruro de metileno y
agua (9:1). La fase orgánica así obtenida se decanta
10 y se extrae con NaOH 0,5 normal. Las fases acuosas
combinadas se ajustan a un pH de 4 y luego se extraen
dos veces con 0,5 litros de CH_2Cl_2 . Las fases orgáni-
cas combinadas se secan sobre SO_4Mg , se filtran y el
disolvente se evapora. El residuo se disuelve en
15 CH_2Cl_2 /éter (1:4) y se añaden 6 cc de butilamina terc.
disuelta en éter; la sal de butil terc. amonio del
compuesto del título precipita (P.F. 132-140°) ($[\alpha]_D^{20}$
-67,3°; c = 2,2 en H_2O).

Después de la recristalización ulterior
20 de la sal de butil terc. amonio o de la sal de dicitclo-
hexilamonio en forma de por sí conocida, se obtienen
las formas R y S individuales.

Los compuestos de fórmula I siguientes
pueden ser obtenidos en forma análoga al ejemplo 1,
usando los materiales de partida correspondientes de
fórmula III y de fórmula II (cuando n es 1, Y y Z,
5 juntas, son un enlace; cuando n es 0, 1 ó 2, Y es
hidrógeno y Z es cloro).

Ej. No.	R	a) R ₁	* R ₂	A	n	P.F.
2		-H (S)	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	1	dch ** 212-215°
3		-H (S)	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	1	
4		-H (S)	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	1	
5		-H (S)	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	1	
6	Ciclo- Butilo	-H (S)	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	1	
7		-H (S)	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	1	

dch = sal de diclicohexil-amonio

a) (R), (S) y (RS) se refieren a la configuración absoluta en el átomo de carbono al que está ligado el grupo -COOR₁.

* Cada uno de los compuestos de los ejemplos 2 a 7 se obtiene en la forma (RS), forma R y forma S.

** forma (RS).

Los compuestos de fórmula I exhibten actividad farmacológica.

Los compuestos poseen particularmente una actividad antihipertensiva, como puede comprobarse en los ensayos standard. Por ejemplo, la actividad antihipertensiva puede observarse en el ensayo de la rata Grollman [A. Grollman, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 57 (1944) 102] al administrarse por vía p.o. de aprox. 1 a 100 mg/kg.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes antihipertensivos, por ejemplo para la profilaxia y tratamiento de condiciones asociadas con una disfunción del sistema reninangiotensínico. Especialmente interesante para esta indicación es el compuesto del ejemplo 1.

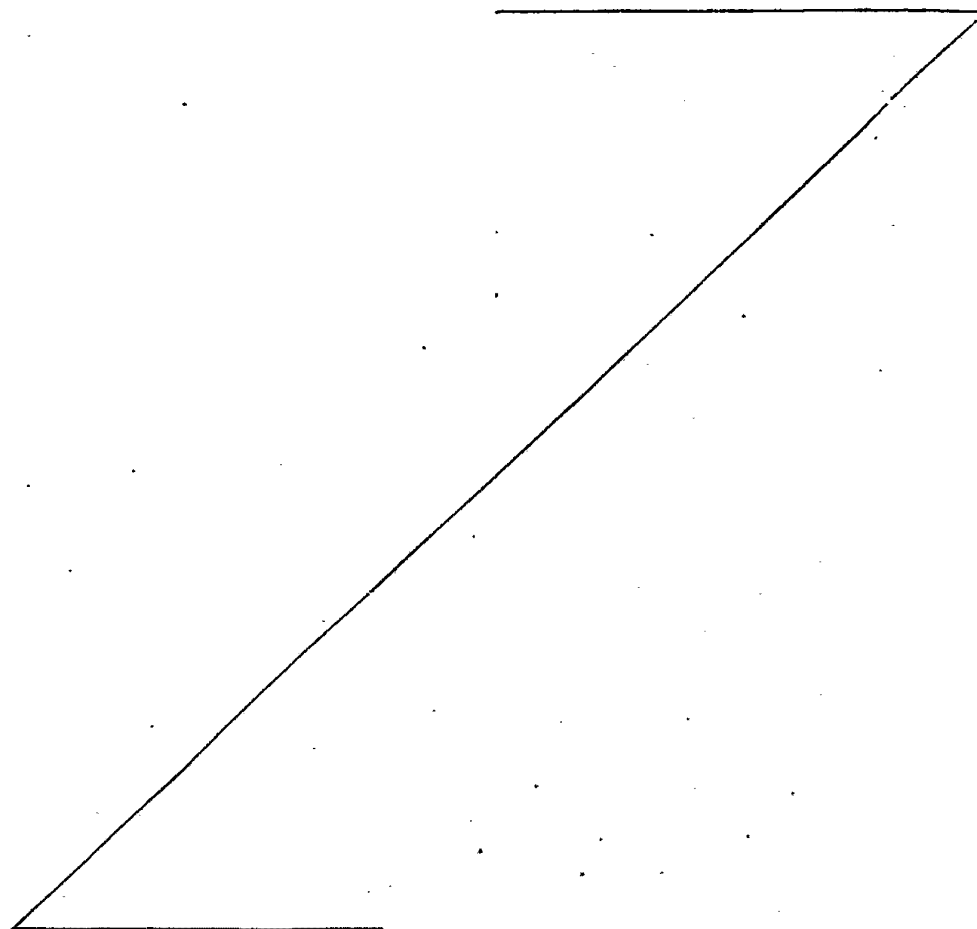
Para este uso, una dosificación diaria indicada es de aprox. 50 mg a aprox. 1000 mg, administrada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 1 mg a aprox. 100 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

Cuando R_1 es hidrógeno, los compuestos de fórmula I pueden administrarse en forma de sal farma-

céuticamente aceptable. Tales formas de sal exhiben el mismo grado de actividad como las formas libres.

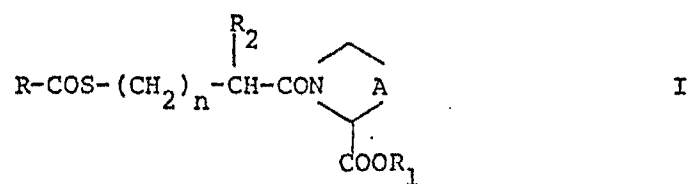
5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, en forma libre o, cuando R_1 es hidrógeno, alternativamente en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden presentarse, por ejemplo, en forma de una solución o de una tableta.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES:-

1. Procedimiento para la obtención de derivados de 1-alcanoil-prolina, de fórmula I



en donde

R es a) hidrógeno,

5 b) cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

c) alquilo de 2 a 5 átomos de carbono monosustituído por hidroxilo, con la condición de que el radical hidroxilo esté separado por a lo menos 2 átomos de carbono de la parte carbonílica a la que está ligada R,

10

d) fenilo o fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, cada uno monosustituído o disustituído independientemente en el anillo fenílico por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno con número atómico de 9 a 35, o fenilo o fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, cada uno monosustituído

15

o disubstituído independientemente o trisubstituído independientemente en el anillo fenílico por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o

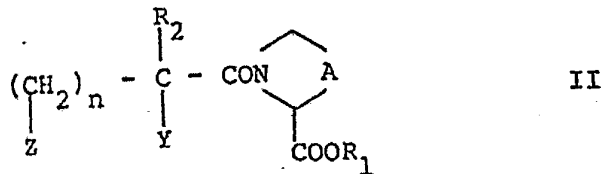
- e) furilo, benzo[b]furilo, tienilo, benzo[b]-
 5 tienilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo,
 2- ó 3-pirrolilo o indolilo con excepción de
 1-indolilo,

R_1 y R_2 , independientemente, son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- 10 A es etileno facultativamente monosubstituído por hidroxilo, o metileno o trimetileno, y

n es 0, 1 ó 2,

caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II



- 15 en donde R_1 , R_2 y A tienen los significados previamente indicados, y

o i) n es 0, 1 ó 2, Y es hidrógeno y Z es un grupo que se separa,

o ii) n es l é Y y Z, juntas, son un enlace, con un compuesto de fórmula III

R - COSH

III

en donde R tiene el significado previamente indicado.

5

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de l-alcanoil-prolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 MAR 1979

SANDOZ, AG.

J. M. GÓMEZ AGUDO y ROMERO
p. p. Encargados J. Sandoz

