



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

El presente documento
que figura en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	12 A1
21	479833	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	23. ABR. 1979	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
879.032	21-2-78	EE. UU.
939.147	1-9-78	" "
939.148	1-9-78	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 207/16 // A 61K31/40	No 477.878

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR MERCAPTOACILAMINOACIDOS SUSTITUIDOS CON HALOGENO"

71 SOLICITANTE (S)

E. R. SQUIBB & SONS, INC. (CASE N-879.032-5- Div. II)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, Nueva Jersey, 08540, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)

MIGUEL A. ONDETTI y PETER W. SPRAGUE

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DRN ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 71.412)

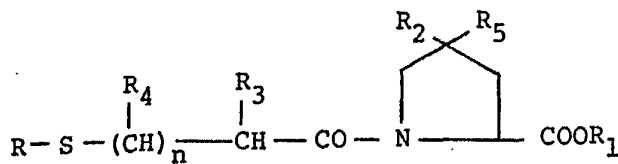
lfg

**POOR
QUALITY**

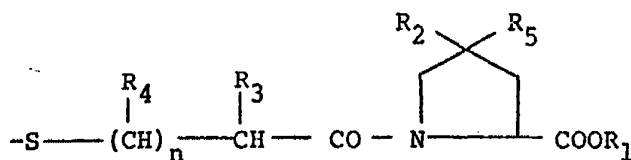
ácidos mercaptoacil-pipecólicos que tienen la fórmula I anterior.

Con respecto a las prolinas (cuando m es 1), dos grupos preferentes de compuestos dentro de la fórmula I son aquéllos que tienen las fórmulas siguientes

(II)



en la que R es hidrógeno, alcanoilo inferior o



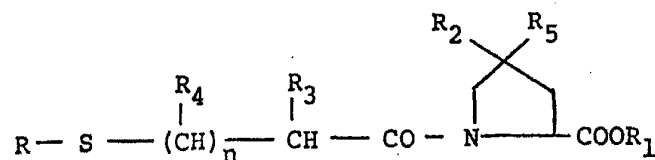
R_1 es hidrógeno o alcoholo inferior;

R_2 y R_5 son cada uno hidrógeno o flúor;

R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno o trifluorometilo, siendo uno de ellos hidrógeno y el otro trifluorometilo; y

n es 0 ó 1;

(III)



en la que R y R_1 tienen el mismo significado que

se ha definido arriba para la fórmula II;
 R_2 y R_5 son cada uno hidrógeno o halógeno;
 R_3 es hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior,
siendo R_3 halógeno cuando R_2 y R_5 son ambos hi-
5 drógeno, siendo R_3 diferente de halógeno cuando
 R_2 ó R_5 es halógeno;
 R_4 es hidrógeno; y
 n es 0 ó 1;

y sales básicas de dichos compuestos de fórmula II y III,
10 respectivamente.

Así, en el caso de la fórmula II, cuando n es 0
y R_2 y R_5 son ambos hidrógeno, R_3 es trifluorometilo. Cuan-
do n es 1, uno cualquiera de R_3 ó R_4 es trifluorometilo y
el otro es hidrógeno. Es decir, que existe un grupo tri-
15 fluorometilo en la cadena lateral de acilo de la molécula.
Dicho grupo está situado en el carbono α con respecto al
grupo carbonilo ($R = CF_3$) cuando n es 0. Está situado en
el carbono α con respecto al grupo carbonilo ($R_3 = CF_3$,
 $R_4 = H$) o en el carbono β con respecto al grupo carbonilo
20 ($R_3 = H$, $R_4 = CF_3$) cuando n es 1, en cuyo caso el otro del
par de símbolos (R_3 , R_4) es hidrógeno. Cuando uno cualquie-
ra de R_3 ó R_4 es trifluorometilo, cada uno de R_2 y R_5 es
hidrógeno o halógeno.

En el caso de la fórmula III, preferiblemente
25 uno o los dos de R_2 y R_5 son halógeno y cada uno de R_3 y
 R_4 es hidrógeno o alcoholo inferior, o tanto R_2 como R_5
son hidrógeno, R_3 es halógeno, preferiblemente cloro o
bromo, y R_4 es hidrógeno.

Son particularmente preferidos aquellos compues-
30 tos de fórmula I en la que R es hidrógeno o alcanóilo in-

ferior, especialmente hidrógeno o acetilo; R_1 es hidrógeno o alcoholo inferior, especialmente hidrógeno; R_2 y R_5 son cada uno hidrógeno o halógeno, especialmente hidrógeno o flúor; R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno, trifluorometilo o alcoholo inferior, siendo uno de R_3 ó R_4 trifluorometilo y el otro hidrógeno cuando R_2 , R_5 y R_6 son todos hidrógeno; y n es 0 ó 1, especialmente 1.

Pueden estar presentes uno o dos halógenos en el anillo de pirrolidina. Un solo halógeno puede estar bien sea en el carbono de la posición 3 o en el carbono de la posición 4. Pueden estar presentes dos halógenos en la posición 4, y preferiblemente serán iguales. Se prefiere el flúor en este anillo, especialmente uno o dos átomos de flúor en el carbono de la posición 4.

En el caso de los ácidos piperídicos (m es 2), se prefieren aquellos compuestos de fórmula I en la que R es hidrógeno o alcoholo inferior, especialmente hidrógeno o acetilo; R_1 es hidrógeno o alcoholo inferior, especialmente hidrógeno; R_2 y R'_2 son cada uno hidrógeno o halógeno, especialmente hidrógeno o flúor; uno de R_3 y R_4 es CF_3 y el otro es hidrógeno; n es 0 ó 1, especialmente 1. R_2 y R'_2 pueden ser independientemente hidrógeno o halógeno, especialmente flúor. Cuando R_3 ó R_4 es CF_3 , tanto R_2 como R'_2 son preferiblemente hidrógeno.

Es especialmente preferida la configuración L para las prolinas o los ácidos piperídicos.

Los grupos alcoholo inferior representados por cualquiera de las variables incluyen radicales hidrocarburos de cadena recta y ramificada desde metilo a heptilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, bu

tilo, isobutilo, terc.butilo, pentilo, isopentilo y análogos. Se prefieren especialmente los miembros C_1 a C_4 , especialmente los miembros C_1 y C_2 .

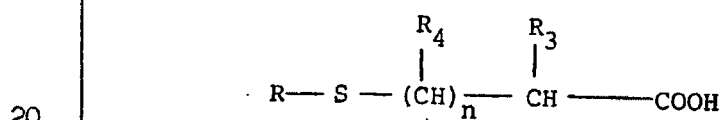
5 Los grupos alcanóilo inferior son aquéllos que tienen los radicales acilo de los ácidos grasos inferiores (C_2 - C_7), por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo y análogos. Del mismo modo, se prefieren aquellos grupos alcanóilo inferior que tienen hasta cuatro carbonos, y especialmente acetilo.

10 Los halógenos son los cuatro halógenos comunes, siendo preferidos cloro, bromo y flúor, especialmente el flúor.

Los productos de fórmula I pueden producirse por diversos métodos de síntesis.

15 En general, estos compuestos pueden sintetizarse por copulación del ácido de la fórmula

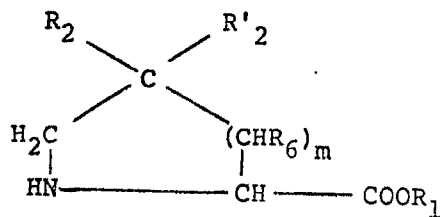
(IV)



al aminoácido de la fórmula

25

(V)



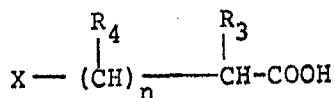
30

por cualquier método que pueda utilizarse para formar uniones de amida. Véase, por ejemplo, "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weyl) parte I, p. 376 y sigs., parte III, p. 1 y sigs. (1974).

5 Los ácidos de fórmula IV, cuando n es 1, pueden obtenerse por adición de un tioácido R-SH a un ácido acrílico adecuadamente sustituido. Como una protección temporal del grupo mercapto en los compuestos de fórmula IV, R puede ser un grupo p-metoxibencilo. Este grupo se separa después con ácido trifluoroacético y acetato mercurico. 10 Los ácidos de fórmula IV, cuando n es 0, se obtienen por una reacción de desplazamiento utilizando un tioácido R-SH y un ácido halogenado en posición 2.

De acuerdo con un método, preferido cuando n es 15 0, un ácido de fórmula V se copula con un ácido haloalcanoico de la fórmula

(VI)



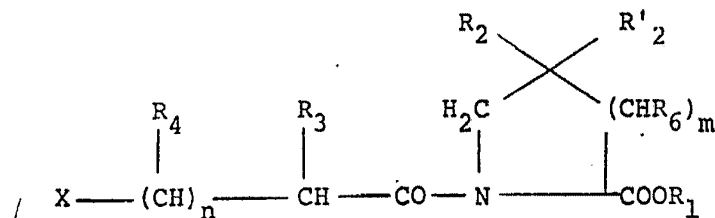
20 en la que X es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, por uno de los procedimientos conocidos en el que el ácido VI se activa, antes de la reacción con el ácido V, que implica la formación de un anhídrido mixto, anhídrido simétrico, cloruro de ácido, éster activo, o el uso del reactivo K de Woodward, EEDQ (N-etoxi-carbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína) o análogos.

25

El producto de esta reacción es un compuesto de la fórmula

(VII)

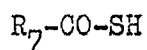
5



Este producto se somete a una reacción de desplazamiento con el anión de un tioácido de la fórmula

10

(VIII)

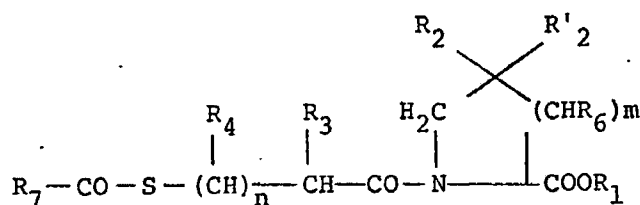


en la que R_7 es alcoholo inferior, obteniéndose un producto de la fórmula

15

(IX)

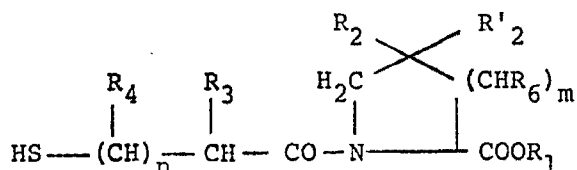
20



que puede convertirse luego en el producto

25

(X)



30

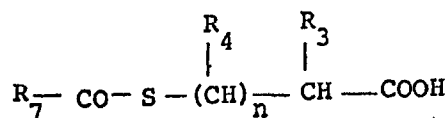
por hidrólisis alcalina convencional o amonolisis. Cuando

R_1 es un grupo éster (es decir, R_1 es alcohol inferior, obtenido cuando se utiliza un éster del ácido V de partida), el grupo éster puede separarse por técnicas convencionales. Por ejemplo, cuando R_1 es terc.butoxi o terc.amiloxi, el tratamiento del éster de fórmula IX ó X con ácido trifluoroacético y anisol dará el correspondiente ácido libre. Cuando están presentes otros grupos alcoxi, la hidrólisis alcalina producirá el ácido correspondiente.

Cuando se utiliza un ácido de fórmula V como material de partida, o se obtiene el producto final como el ácido carboxílico libre, este ácido puede convertirse en su éster, por ejemplo, por esterificación con un diazoalcano, tal como diazometano, 1-alcohol-3-p-tolil-triaceno, tal como 1-n-butil-3-p-toliltriáceno o similares.

De acuerdo con otra variación, un éster, preferiblemente el éster metílico ó terc.butílico, de fórmula V, en un medio anhidro tal como diclorometano, tetrahydrofurano, dioxano o similares, se trata con un ácido acil-tioalcanoico de la fórmula

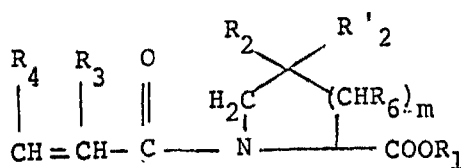
(XI)



en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonil-bisimidazol, etoxiacetileno, difenilfosforil-azida o agentes de copulación similares a una temperatura comprendida en el intervalo que va desde aproximadamente 0 a 100°C. El grupo éster puede separarse, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoroacético y anisol a aproximadamente la temperatura ambiente para dar el ácido libre ($R_1 = H$).

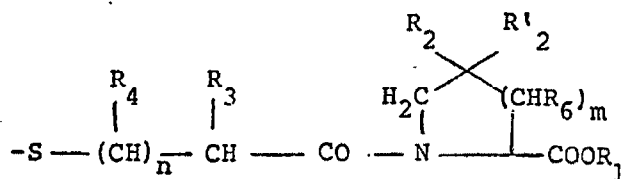
Una variación, preferida cuando n es 1, R₄ es CF₃ y R₃ es H, consiste en hacer reaccionar un tioácido de fórmula VIII con un derivado de ácido acrílico de la fórmula

(XII)/



en lugar de con el compuesto de fórmula VII, y continuar luego como se describe arriba. Los compuestos de fórmula XII se obtienen a partir de ácido 3-trifluorometilacrílico y un éster de fórmula V por el método descrito en el Ejemplo 14 más adelante.

Los compuestos de fórmula I en la que R es



se producen por oxidación directa de un compuesto de fórmula I en la que R es hidrógeno, p.ej., con yodo, para obtener el compuesto bis simétrico.

Los compuestos halogenados de fórmula V que se utilizan como materiales de partida pueden producirse por métodos conocidos en la técnica, p.ej. Biochemistry 4,

2509 (1965), Aust. J. Chem. 20, 1493 (1967), J. Amer. Chem. Soc. 86, 4709 (1964), J. Med. Chem. 20, 1176 (1977).

Los productos de fórmula I tienen uno o más centros asimétricos, siendo indicado el básico por un asterisco en la fórmula I. Los compuestos existen, de acuerdo con
5 ello, en formas estereoisómeras o en mezclas racémicas de las mismas. Todas ellas están dentro del alcance de la invención. La síntesis arriba descrita puede utilizar el racemato o uno de los enantiómeros como material de partida.
10 Cuando se utiliza el material de partida racémico en el procedimiento de síntesis, los estereoisómeros obtenidos en el producto pueden separarse por métodos convencionales de cromatografía o cristalización fraccionada. En general, el isómero I con respecto al carbono asimétrico básico
15 constituye la forma isómera preferida.

Los compuestos de esta invención forman sales básicas con diversas bases inorgánicas y orgánicas que están también dentro del alcance de la invención. Tales sales incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos
20 como sales de sodio y de potasio (que son las preferidas), sales de metales alcalinotérreos como las sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, p.ej. sales de diciclohexilamina, benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, sales con aminoácidos como arginina, lisina
25 y análogos. Se prefieren las sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables, aunque otras sales son también útiles, p.ej., en el aislamiento o purificación del producto.

Las sales se forman de manera convencional por reacción de la forma de ácido libre del producto con uno
30 o más equivalentes de la base apropiada que proporciona el

ion de la sal deseada, en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en agua y con separación posterior del agua por liofilización. Por neutralización de la sal con un ácido insoluble como una resina cambiadora de catión en la forma hidrógeno (p.ej. resina de ácido poliestirenosulfónico como Dowex 50) o con un ácido acuoso y extracción con un disolvente orgánico, p.ej. acetato de etilo, diclorometano o similares, puede obtenerse la forma de ácido libre, y, si se desea, formarse otra sal.

Detalles experimentales adicionales se encuentran en los ejemplos que son realizaciones preferidas y sirven también como modelos para la preparación de otros miembros del grupo.

Los compuestos de esta invención son útiles como agentes hipotensores. Dichos compuestos inhiben la conversión del decapeptido angiotensina I en angiotensina II y por esta razón son útiles para reducir o aliviar la hipertensión relacionada con las angiotensinas. La acción de la enzima renina sobre el angiotensinógeno, una pseudoglobulina existente en el plasma sanguíneo, produce angiotensina I. La angiotensina I es convertida por la enzima convertidora de las angiotensinas (ECA) en angiotensina II. Esta última es una sustancia presora activa que ha sido considerada como el agente causal en diversas formas de hipertensión en diversas especies de mamíferos, p.ej. ratas y perros. Los compuestos de esta invención intervienen en la secuencia angiotensinógeno \rightarrow (renina) \rightarrow angiotensina I \rightarrow (ECA) \rightarrow angiotensina II al inhibir la enzima convertidora de las angiotensinas y reducir o eliminar la formación de la sustancia presora angiotensina II. Así, por la admi-

nistración de una composición que contiene uno o una combinación de compuestos de fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, se alivia la hipertensión dependiente de las angiotensinas en las especies de mamíferos que padecen aquélla. Una sola dosis, o preferiblemente de dos a cuatro dosis diarias divididas, proporcionadas sobre una base de aproximadamente 0,1 a 100 mg por kilogramo y por día, preferiblemente aproximadamente 1 a 50 mg por kilogramo y por día, es apropiada para reducir la tensión sanguínea como se indica en los experimentos con modelos animales descritos por S.L. Engel, T.R. Schaeffer, M.H. Waugh y B. Rubin, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143 (1973). La sustancia se administra preferiblemente por vía oral, pero pueden emplearse también vías parenterales tales como las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa o intraperitoneal.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse para conseguir la reducción de la tensión sanguínea por formulación en composiciones tales como tabletas, cápsulas o elixires para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral. Aproximadamente 10 a 500 mg de un compuesto o mezcla de compuestos de fórmula I o de una sal fisiológicamente aceptable se mezcla con un vehículo, soporte, excipiente, aglutinante, agente de conservación, estabilizador, aromatizante, etc., fisiológicamente aceptables, en una forma de dosificación unitaria como las requeridas por la práctica farmacéutica aceptada. La cantidad de sustancia activa en estas composiciones o preparaciones es tal que se obtenga una dosificación adecuada comprendida dentro del intervalo

indicado.

Como ejemplos ilustrativos de los coadyuvantes que pueden incorporarse en tabletas, cápsulas y similares pueden citarse los siguientes: un aglutinante tal como
5 goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; un excipiente tal como fosfato dicálcico o celulosa micro cristalina; un agente desintegrador tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares, un
10 lubricante tal como estearato de magnesio; un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria o cereza. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula puede contener además de los materiales del tipo arriba
15 indicado un vehículo líquido tal como un aceite graso. Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de algún otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las ta
20 bletas pueden recubrirse con goma laca, azúcar común o ambas sustancias. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propil-parabenes como agentes conservadores, un colorante y un aromatizante tal como aromatizante de cereza o de na
ranja.

Las composiciones estériles para inyección pue
25 den formularse de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional por disolución o suspensión de la sustancia activa en un vehículo tal como agua para inyecciones, un aceite vegetal de origen natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de
30 algodón, etc.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la invención y constituyen realizaciones especialmente preferidas. Todas las temperaturas están dadas en grados Celsius.

5

Ejemplo 1

Acido 3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoico

Una mezcla de ácido tiolacético (50 g) y ácido 2-(trifluorometil)acrílico [M.W. Buxton y otros, J. Chem. Soc., 366 (1954)] (66 g) se calienta en el baño de vapor durante 1 hora y luego se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se destila en vacío para dar ácido 3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoico.

15

Ejemplo 2

Ester 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-

20 -L-prolina-terc.butílico

Se disuelve éster L-prolina-terc.butílico (5,1 g) en diclorometano (40 mg) y la solución se agita y se enfría en un baño de hielo. Se añade dicitclohexilcarbodiimida (6,2 g) disuelta en diclorometano (15 ml) seguida inmediatamente por una solución de ácido 3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoico (6,5 g) en diclorometano (5 ml). Después de 15 minutos de agitación en el baño de hielo y 16 horas a la temperatura ambiente, el precipitado formado se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad a vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y

30

se lava hasta reacción neutra. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a vacío para dar el éster 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina-terc.butílico.

5

Ejemplo 3

1-(3-Acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina

10 Se disuelve el éster 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina-terc.butílico (8 g) en una mezcla de anisol (55 ml) y ácido trifluoroacético (110 ml). Después de una hora de reposo a la temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se precipita el residuo 15 varias veces en éter-hexano para dar 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 4

20 1-(3-Mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina

Se disuelve 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina (4 g) en una mezcla de agua (8 ml) y amoníaco concentrado (8 ml) en atmósfera protectora de nitrógeno. Después de 25 minutos de agitación a la temperatura 25 ambiente, la mezcla de reacción se enfría, se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra a sequedad a vacío para dar 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina.

30

Ejemplo 5

Acido 2-bromo-3,3,3-trifluoropropanoico

Se disuelve 3,3,3-trifluoroalanina (88 g) en una mezcla de bromuro de potasio (250 g) y ácido sulfúrico 2,5 N (1,240 ml). La solución se enfría a 0°C con un baño de hielo y sal común, y se añade nitrito de sodio (65,5 g) en pequeñas porciones durante un período de 1 hora con agitación enérgica. La mezcla de reacción se agita en el baño de enfriamiento durante otra hora y luego se extrae con éter. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a vacío para dar ácido 2-bromo-3,3,3-trifluoropropanoico.

Ejemplo 6Cloruro del ácido 2-bromo-3,3,3-trifluoropropanoico

Una solución de ácido 2-bromo-3,3,3-trifluoropropanoico ((5 g) en cloruro de tionilo (5 ml) se calienta a reflujo en el baño de vapor durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se separa a vacío, y el residuo se destila a presión reducida para dar cloruro del ácido 2-bromo-3,3,3-trifluoropropanoico.

Ejemplo 71-(2-Acetiltio-3,3,3-trifluoropropanoil)-L-prolina

A una solución de L-prolina (5,75 g) en hidróxido de sodio 1N (50 ml), enfriada en un baño de agua y hielo, se añade cloruro del ácido 2-bromo-3,3,3-trifluoropropanoico (12 g) y la mezcla se agita enérgicamente a la tem

peratura ambiente durante 3 horas. Se añade una solución de ácido tiolacético (4 ml) y carbonato de potasio (4,8 g) en agua (50 ml), y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después de extracción con acetato de etilo, la capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae de nuevo con acetato de etilo. Esta última fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad en el vacío. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con una mezcla de benceno-ácido acético (7:2) para dar 1-(2-acetil-3,3,3-trifluoropropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 8

15 1-(2-Mercapto-3,3,3-trifluoropropanoil)-L-prolina

Se disuelve 1-(2-acetil-3,3,3-trifluoropropanoil)-L-prolina (4 g) en una mezcla de agua (8 ml) y amoníaco concentrado (8 ml) en atmósfera protectora de nitrógeno. Después de 30 minutos a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a vacío para dar 1-(2-mercapto-3,3,3-trifluoropropanoil)-L-prolina.

25

Ejemplo 9

1,1'-[Ditiobis-(2-trifluorometil-3-propanoil)]-bis-L-prolina

Se disuelve 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina (1 g) en agua ajustada a pH 7 con hidróxi-

do de sodio N. Se añade gota a gota una solución etanólica de yodo mientras que se mantiene el pH entre 6 y 7 por adición cuidadosa de hidróxido de sodio N. Cuando se obtiene un color amarillo permanente, se interrumpe la adición de yodo y se reduce el color con tiosulfato de sodio. Se acidifica la mezcla de reacción, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad para dar 1,1'-[ditiobis-(2-trifluorometil-3-propanoil)]-bis-L-prolina.

10

Ejemplo 10

Sal de sodio de 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina

15

Una suspensión de 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina (1 g) en agua (10 ml) se ajusta a pH 8 por adición de hidróxido de sodio normal. La solución resultante se liofiliza para dar la sal de sodio de 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina.

20

Ejemplo 11

1-(3-Acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-4,4-difluoro-L-prolina

25

A una solución de 4,4-difluoro-2-prolina (7,5 g) en hidróxido de sodio N (50 ml) enfriada en un baño de agua y hielo, se añade cloruro del ácido 3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoico (preparado a partir de ácido 3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoico y cloruro de tionilo por el procedimiento del Ejemplo 6) (12 g), y la mezcla se agi

30

ta enérgicamente a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de acidificación con ácido clorhídrico concentrado, la mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad para dar 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-4,4-difluoro-L-prolina.

Ejemplo 12

10 1-(3-Mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-4,4-
-difluoro-L-prolina

Empleando 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-4,4-difluoro-L-prolina en sustitución de la 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 4, se obtiene 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-4,4-difluoro-L-prolina.

Ejemplo 13

20 1,1'- [Ditiobis-(2-trifluorometil-3-propanoil)]-
-bis-4,4-difluoro-L-prolina

Empleando 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-4,4-difluoro-L-prolina en sustitución de la 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 9, se obtiene 1,1- [ditiobis-(2-trifluorometil-3-propanoil)] -bis-4,4-difluoro-L-prolina.

Ejemplo 14

30 1-(4,4,4-Trifluoro-2-butenoil)-L-prolina

Se combina anhídrido bórico (7,0 g, 0,1 mol) (preparado por fusión de ácido bórico en un crisol de platino y trituración en atmósfera de nitrógeno) con 3-hidrox-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo (32,2 g, 0,173 moles) en un matraz de 50 ml equipado con un colector Dean-Stark y la mezcla se calienta a 180° con un baño de sal común hasta que se disuelve la totalidad del anhídrido (6 horas). Se incrementa el calor a 350° durante cuyo período se acumulan en el colector 23 ml de destilado. El destilado se devuelve al matraz de reacción y se repite la etapa de calentamiento. Se repite este procedimiento 4 veces para asegurar la deshidratación completa del hidroxíster. El destilado se disuelve en éter de petróleo, se seca sobre pentóxido de fósforo y se destila, obteniéndose 10 g de éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-2-butenico (p.eb. 115-120°) y 650 mg de ácido 4,4,4-trifluoro-2-butenico (p.eb. 150°; p.f. 53-55° por recristalización en pentano).

El éster se combina con hidróxido de sodio acuoso al 10% (24 ml) y se agita a 25° durante 6 horas. La mezcla se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno para separar el material que no ha reaccionado. La capa acuosa se ajusta a pH con ácido clorhídrico concentrado y esta mezcla se extrae con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran y el residuo se destila dando ácido 4,4,4-trifluoro-2-butenico cristalino (p.eb. 145-153°). Recristalizado en pentano, el ácido funde a 54-55°, rendimiento 4,6 g.

Una mezcla del ácido 4,4,4-trifluoro-2-butenico (4,91 g, 35 milimoles), hidroxibenzotriazol (4,73 g, 35 mi

limoles), éster terc.butílico de L-prolina (6,00 g, 35 milimoles) y dicitclohexilcarbodiimida (7,22 g, 35 milimoles) en cloruro de metileno (200 ml) se agita en atmósfera de nitrógeno durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla se filtra, el filtrado se lava con bisulfato de sodio al 5% (2 x 50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar un aceite. Este se disuelve en éter y la solución se enfría y se filtra para separar por completo el precipitado. El filtrado se concentra, dando un sólido (p.f. 95-100°, 8,7 g) que muestra una sola mancha por cromatografía en capa delgada (gel de sílice EM 50/50, EtOAc/CH₂CL₂, Rf = 0,85).

Una mezcla del éster terc.butílico de 1-(4,4,4-trifluoro-2-butenoil)-L-prolina arriba obtenido (4,0 g, 13,6 milimoles) se mezcla con ácido trifluoroacético (60 ml) y anisol (13 ml) y se agita bajo nitrógeno durante 1 hora. Los disolventes se separan a vacío y el residuo, disuelto en éter (10 ml), se vierte en pentano (500 ml). Se repite esta técnica de precipitación, y el residuo se deja en reposo a 0° durante 72 horas, en el transcurso de cuyo tiempo se produce la cristalización. La 1-(4,4,4-trifluoro-2-butenoil)-L-prolina se recrystaliza en acetato de etilo-hexano; rendimiento, 2,48 g, p.f. 119-120°.

Ejemplo 15

1-(3-Mercapto-4,4,4-trifluorobutenoil)-L-prolina

Se combina ácido tiolacético (1,5 ml) con 1-(4,4,4-trifluoro-2-butenoil)-L-prolina (720 mg, 3 milimoles) ba

jo argón, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. El exceso de ácido tiolacético se separa a vacío y la 1-(3-acetiltio-4,4,4-trifluorobutanoil)-L-prolina residual se mezcla con amoníaco acuoso (15 ml de 5 NH₃ concentrado + 15 ml de agua) y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se diluye después con hielo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla ácida se extrae con cloruro de metileno (3 x 50 ml), los extractos se secan sobre sulfato de sodio y se concen 10 tran para dar un aceite. Este se purifica por disolución en agua (bidestilada), tratamiento de la solución con carbono y filtración a través de un filtro "millipore" (0,4 m seguido por 0,08 m). La liofilización de esta solución da 700 mg de 1-(3-mercapto-4,4,4-trifluorobutanoil)-L-pro 15 lina como un vidrio incoloro. Rf (benceno: ácido acético 7:1) 0,24.

Ejemplo 16

20 Cloruro del ácido 3-acetiltio-4,4,4-trifluoro-
butanoico

Empleando ácido 4,4,4-trifluoro-2-butenico en sustitución del ácido 2-trifluorometil-acrílico en el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene ácido 3-acetiltio-4, 25 4,4-trifluorobutanoico, y por cloración posterior con cloruro de tionilo como en el Ejemplo 6, se obtiene cloruro del ácido 3-acetiltio-4,4,4-trifluorobutanoico.

Ejemplo 17

1-(3-Mercapto-4,4,4-trifluorobutanoil)-4,4-difluoro-L-prolina

Empleando cloruro del ácido 1-(3-acetiltio-4,4,4-trifluorobutanoico en sustitución del cloruro del ácido 3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 11 y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 4, se obtiene 1-(3-mercapto-4,4,4-trifluorobutanoil)-4,4-difluoro-L-prolina.

5

Ejemplo 18

1,1'- [Ditiobis-(4,4,4-trifluoro-3-butanoil)]-bis-L-prolina

Empleando 1-(3-mercapto-4,4,4-trifluorobutanoil)-L-prolina en sustitución de la 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 11, se obtiene 1,1'- [ditiobis-(4,4,4-trifluoro-3-butanoil)]-bis-L-prolina.

10

15

Ejemplo 19

Bromhidrato de cis-4-fluoro-L-prolina

a) Ester metílico de N-carbobenciloxi-4-hidroxi-L-prolina

Se esterifica N-carbobenciloxi-4-hidroxi-L-prolina [12,4 g (0,047 moles)] con diazometano en dioxano-éter como se describe en JACS, 79, 191 (1957). Para evitar la congelación del dioxano, la adición de la solución de diazometano se comienza a 10° y se completa a 0-2°. El rendimiento de aceite viscoso casi incoloro es 14,6 g (100%).

20

b) Ester metílico de N-carbobenciloxi-4-tosiloxi-L-prolina

Una solución agitada de 14,5 g (0,052 moles) de éster metílico de N-carbobenciloxi-4-hidroxi-L-prolina en 30 ml de piridina se trata gota a gota a temperatura comprendida entre -5º y -8º con una solución de 11 g (0,058 moles) de cloruro de tosilo en 15 ml de piridina. La solución de color amarillo pálido se deja en reposo en frío durante 3 días, después de lo cual se añade con agitación a 300 ml de ácido clorhídrico 2N enfriado con hielo. La goma que precipita se extrae con 200 ml de cloroformo. La fase acuosa se extrae con cloroformo adicional (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se reúnen, se secan ($MgSO_4$), y el disolvente se evapora para dar un aceite viscoso de color amarillo pálido. El aceite se disuelve en 100 ml de metanol y se diluye a 400 ml con agua para precipitar el producto en forma de un aceite que cristaliza gradualmente por siembra, rascado y enfriamiento; rendimiento, 17,4 g (77%); p.f. 62-65º. Después de cristalización en 85 ml de isopropanol, el éster metílico de N-carbobenciloxi-4-tosiloxi-L-prolina, sólido incoloro, pesa 15,9 g (70%); p.f. 67-69º; $[\alpha]_D^{26} -30^\circ$ (c = 1; metanol).

c) Ester metílico de cis-N-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina

Una suspensión agitada de 19,1 g (0,044 moles) de éster metílico de N-carbobenciloxi-4-tosiloxi-L-prolina en 100 ml de dietilenglicol redestilado se trata a 42º (bajo argón) con 19,1 g (0,33 moles) de fluoruro de potasio anhidro y la solución resultante se calienta a 81-84º durante 20 horas. Después de enfriar, la solución amarilla clara se trata para dar 18,6 g (100%) de éster metílico de

cis-N-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina en forma de un aceite amarillo claro.

d) Cis-N-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina

El éster metílico de cis-N-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina (18,4 g, aproximadamente 0,044 moles) se disuelve en 140 ml de metanol, se trata gota a gota a temperatura de -12 a 42 con 33 ml (0,066 moles) de hidróxido de sodio 2N, y se deja luego en reposo a 02 durante 1 hora y a la temperatura ambiente durante la noche. Después de separar aproximadamente la mitad del disolvente en un evaporador rotativo, la solución se diluye con 300 ml de agua, se lava con éter (se desecha el líquido de lavado), se acidifica mientras que se enfría con 12,5 ml de ácido clorhídrico 1:1 hasta pH 2, y se extrae con acetato de etilo (4 x 150 ml). Los extractos se reúnen, se lavan con 100 ml de solución de cloruro de sodio saturada, se secan (MgSO₄) y el disolvente se evapora para dar 13,8 g de un aceite viscoso amarillo pálido. Este último se disuelve en 60 ml de etanol, se trata con 5,1 g de ciclohexilamina en 10 ml de etanol y se diluye a 900 ml con éter. Por siembra y rasgado, se separa la sal de ciclohexilamina de cis-N-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina, cristalina; peso después de enfriamiento durante la noche, 11,0 g; p.f. 180-1832 (s. 1752). Después de cristalización en 70 ml de etanol, el sólido incoloro pesa 7,6 g, p.f. 185-1872, $\left[\alpha \right]_D^{25} -402$ (c = 1; metanol).

La sal de ciclohexilamina se suspende en 75 ml de acetato de etilo, se agita, y se trata con 45 ml de ácido clorhídrico. Se separan las capas, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo adicional (2 x 75 ml), se se-

can luego las capas orgánicas reunidas (HgSO_4), y se evapora el disolvente. El ácido libre residual, cis-N-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina, cristaliza cuando se seca finalmente a 0,2 mm y 45°; rendimiento, 5,7 g (49%); p.f. 116-118°.

e) Bromhidrato de cis-4-fluoro-L-prolina

La cis-N-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina (5,5 g, 0,021 moles) se trata con 28 ml de bromuro de hidrógeno en ácido acético (30-32%), se tapa sin apretar, y se agita durante 1 hora. Se añade éter (300 ml) a la mezcla amarilla, y cuando el producto cristalino se ha sedimentado, se decanta el líquido etéreo y se lava el material con 300 ml de éter de nueva aportación por decantación. El producto se calienta finalmente en el baño de vapor con 70 ml de metil-etil-cetona, se enfría durante 2 horas, se lava con metil-etil-cetona fría y con éter, y se seca a vacío. El rendimiento de bromhidrato de cis-4-fluoro-L-prolina sólido, prácticamente incoloro, es 3,8 g (86%), p.f. 189-191° (descomposición), $[\alpha]_D^{26} -19^\circ$ (c = 1, metanol).

Una porción de la sal bromhidrato bruta se convierte en el ácido libre haciéndola pasar a través de una columna de resina cambiadora de ion Dowex 1-X8.

Ejemplo 20

Cis-1-[D-3-(acetiltio)-2-metilpropanoil]-4-fluoro-L-prolina

Se hacen reaccionar bromhidrato de cis-4-fluoro-L-prolina (4,5 g, 0,021 moles) y 4,2 g (0,023 moles) de

cloruro del ácido D-3-acetiltio-2-metilpropanoico en 50 ml de agua en presencia de carbonato de sodio para estabilizar el pH a 8,0-8,2 durante la acilación (aproximadamente 20 minutos). La mezcla se trata después de 1 hora
5 adicional por lavado con acetato de etilo (2 x 50 ml), separación por capas con acetato de etilo, acidificación con ácido clorhídrico a pH 2, saturación con cloruro de sodio y separación posterior de las capas. La fase acuosa se extrae con más acetato de etilo y las capas orgánicas se
10 reúnen, se secan y se evaporan. El residuo sólido procedente de la evaporación del acetato de etilo se frota bajo éter y se repite la evaporación; peso de producto incoloro, 5,4 g (93%), p.f. 146-148° (s. 133°) $[\alpha]_D^{26} -132°$ (c = 1; metanol). La sal de dicitclohexilamina se prepara por adición de dicitclohexilamina a la cis-1-[D-3-(acetiltio)-2-metilpropanoil]-4-fluoro-L-prolina en 70 ml de acetato de etilo. Se obtienen 8,1 g de sal, que cristaliza; p.f. 202-204° (s. 187°); $[\alpha]_D^{26} -72°$ (c = 1; metanol). La cristalización en 90 ml de isopropanol da 7,0 g, p.f. 205-207° (s. 190°); $[\alpha]_D^{26} -74°$. Una muestra recristalizada en etanol no experimenta cambio alguno en p.f. ni $[\alpha]_D$.

La sal de dicitclohexilamina (16,9 g) se convierte en el ácido libre por distribución entre bisulfato de potasio al 10% y acetato de etilo (60 ml de KHSO_4 al 10%;
25 4 extracciones con 50 ml de acetato de etilo cada vez). Se reúnen las capas orgánicas y se evaporan a sequedad para obtener 4,1 g (71%) de ácido libre incoloro, p.f. 154-156° (s. 140°); $[\alpha]_D^{26} -142°$ (c = 1; metanol).

Ejemplo 21Cis-4-fluoro-1-(D-3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina

5 Se hidroliza cis-1-[D-3-acetiltio)-2-metilpropanoil]-4-fluoro-L-prolina (3,9 g, 0,014 moles) en 22 ml de agua que contiene 9 ml de hidróxido de amonio concentrado. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra a sequedad para dar 3,3 g de un producto semejante al vidrio que cristaliza lentamente cuando se seca a 0,2 mm y 50°. El material se tritura con 20 ml de acetato de etilo (con ligero calentamiento bajo argón), se diluye con 25 ml de hexano, se rasca, y se enfría durante una noche (bajo argón). Después de filtración bajo argón, lavado con hexano, y secado a vacío, la cis-4-fluoro-1-(D-3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina sólida incolora pesa 2,8 g (85%), p.f. 135-137° (s. 129°), $[\alpha]_D^{26} -116°$ (c = 1; metanol).

10

15

20

Ejemplo 221-[3-(Acetiltio)-2-cloropropanoil]-L-prolina (Isómero A)

25 Se disuelven L-prolina (1,44 g) y carbonato de sodio (667 mg) en 17 ml de agua y se agitan en un baño de hielo. Se añade a lo anterior carbonato de sodio (2 g) en 8,5 ml de agua, seguido inmediatamente por cloruro del ácido 3-acetiltio-2-cloropropanoico (2,5 g). Se retira el baño de hielo. Después de 30 minutos se forma un precipitado

30

que se solubiliza con adición de 17 ml de agua. Después de un total de 1,5 horas, la mezcla de reacción se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se enfría la capa acuosa, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se satura con cloruro de sodio, se extrae en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a vacío para obtener el producto en forma de un aceite bruto; rendimiento 3,3 g.

El aceite se aplica a una columna de gel de sílice y se eluye con benceno/ácido acético 7:1 para dar 2 g de producto que se cristaliza en agua para dar 450 mg de 1- [3-(acetiltio)-2-cloropropanoil] -L-prolina, p.f. 111-113°; $[\alpha]_D^{25}$ -170° (c = 1; etanol).

15

Ejemplo 23

1- [3-(Acetiltio)-2-cloropropanoil] -L-prolina
(Isómero B)

Las aguas madres procedentes del Ejemplo 22 se liofilizan y se someten a cromatografía sobre gel de sílice con benceno/ácido acético 7:1. Las fracciones que contienen el material absorbente en ultravioleta y que por cromatografía en capa delgada resultan ser homogéneas se reúnen, se concentran a sequedad y se cristalizan en agua, obteniéndose un rendimiento de 800 mg, p.f. 90-109°; $[\alpha]_D^{25}$ -4° (c = 2,1; etanol). Las aguas madres se concentran a sequedad por liofilización y la 1- [3-(acetiltio)-2-cloropropanoil] -L-prolina residual (isómero B) se cristaliza en éter-hexano; rendimiento 380 mg, p.f. 108-110°; $[\alpha]_D^{25}$ +17,6° (c = 1,25; etanol).

30

Ejemplo 241-[3-(Acetiltio)-2-bromopropanoil]-L-prolina

5 Empleado cloruro del ácido 3-acetiltio-2-bromo-
propanoico en sustitución del cloruro del ácido 3-acetil-
tio-2-cloropropanoico en el procedimiento del Ejemplo 22,
se obtiene 1-[3-(acetiltio)-2-bromopropanoico]-L-prolina,
p.f. 109-110°, $[\alpha]_D^{20} -162^\circ$ (c = 1,39; etanol).

10

Ejemplo 25Cis-4-cloro-1-(D-3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-
-prolina

15 Empleado cis-4-cloro-L-prolina [Aust. J. Chem.
20, 1493 (1967)] en sustitución del bromhidrato de cis-4-
-fluoro-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 20, y so-
metiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 21,
se obtienen cis-1-[D-3-(acetiltio)-2-metilpropanoil]-4-clo-
roprolina y cis-4-cloro-1-(D-3-mercapto-2-metilpropanoil)-
20 -L-prolina.

Ejemplo 2625 -L-prolina

Empleado trans-4-bromo-L-prolina [Aust. J. Chem.
20, 1493 (1967)] en sustitución del bromhidrato de cis-4-
-fluoro-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 20, y
sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo
30 21, se obtienen trans-1-[D-3-(acetiltio)-2-metilpropanoil]-

-4-bromo-L-prolina y trans-4-bromo-1-(D-3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 27

5

Cis-4-yodo-1-(D-3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina

Empleando cis-4-yodo-L-prolina en sustitución del bromhidrato de cis-4-fluoro-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 20, y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 21, se obtienen cis-1- [D-3-(acetiltio)-2-metilpropanoil] -4-yodo-L-prolina, y cis-4-yodo-1- [D-3-mercapto-2-metilpropanoil] -L-prolina.

15

Ejemplo 28

Cis-4-fluoro-1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina

Empleando cloruro del ácido 3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoico en sustitución del cloruro del ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 20 y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 21, se obtienen, respectivamente, cis-1- [3-(acetiltio)-2-trifluorometilpropanoil] -4-fluoro-L-prolina y cis-4-fluoro-1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina.

25

Ejemplo 29

30

Bromhidrato de cis-3-fluoro-DL-prolina

Empleando N-carbobenciloxi-3-hidroxi-DL-prolina
[J. Am. Chem. Soc. 85, 2824 (1963)] en sustitución de la
N-carbobenciloxi-4-hidroxi-L-prolina en el procedimiento
del Ejemplo 19, se obtiene bromhidrato de cis-3-fluoro-DL-
5 -prolina.

Ejemplo 30

Cis-3-fluoro-1-(D-3-mercapto-2-metilpropanoil-
10 -DL-prolina

Empleando bromhidrato de cis-3-fluoro-DL-prolina
en sustitución de la cis-4-fluoro-DL-prolina en el proce-
dimiento del Ejemplo 20 y sometiendo luego el producto al
procedimiento del Ejemplo 21, se obtienen cis-1-[D-3-(ace-
15 tilitio)-2-metilpropanoil]-3-fluoro-DL-prolina y cis-3-fluo-
ro-1-(D-3-mercapto-2-metilpropanoil)-DL-prolina.

Ejemplo 31

Cis-3-cloro-1-(D-3-mercapto-2-metilpropanoil-L-
20 -prolina

Empleando cis-3-cloro-L-prolina [obtenida a par-
tir de 3-hidroxiprolina por el procedimiento descrito en
Aust. J. Chem. 20, 1493 (1967)] en sustitución del brom-
25 hidrato de cis-4-fluoro-L-prolina en el procedimiento del
Ejemplo 20 y sometiendo luego el producto al procedimien-
to del Ejemplo 21, se obtienen cis-1-[D-3-(acetilitio)-2-
-metilpropanoil]-3-cloro-L-prolina y cis-3-cloro-1-(D-3-
-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 324,4-Dicloro-1-(D-3-mercaptopropanoil)-L-prolina

5 Empleando 4,4-dicloro-L-prolina [preparada a partir de 4-ceto-L-prolina-dicetopiperazina y pentacloruro de fósforo por el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 20, 1176 (1977)] en sustitución del bromhidrato de cis-4-fluoro-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 20, y
10 sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 21, se obtienen 1-[D-3-(acetiltio)-2-metilpropanoil]-4,4-dicloro-L-prolina y 4,4-dicloro-1-(D-3-mercaptopropanoil)-L-prolina.

15

Ejemplo 331,1'-[Ditiobis-(2-D-metilpropanoil)]-bis-[(cis-4-fluoro)-L-prolina]

20 Empleando cis-4-fluoro-1-(D-3-mercaptopropanoil)-L-prolina en sustitución de la 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 9, se obtiene 1,1'-[ditiobis-(2-D-metilpropanoil)]-bis-[(cis-4-fluoro)-L-prolina].

25

Ejemplo 344,4-Difluoro-1-(3-mercaptobutanoil)-L-prolina

30 Empleando cloruro del ácido 3-acetiltiobutanoico en sustitución del cloruro del ácido 3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 11 y so

metiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 12, se obtienen 1-(3-acetiltiobutanoil)-4,4-difluoro-L-prolina y 4,4-difluoro-1-(3-mercaptoputanoil)-L-prolina.

5

Ejemplo 35

1-(3-Propanoiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina

Empleando ácido tiopropanoico en sustitución del ácido tioacético en el procedimiento del Ejemplo 1 y sometiendo luego el producto a los procedimientos de los Ejemplos 2 y 3, se obtienen, respectivamente, ácido 3-propanoiltio-2-trifluorometilpropanoico, éster terc.butílico de 1-(3-propanoiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina, y 1-(3-propanoiltio-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina.

15

Ejemplo 36

Acido 3-(4-metoxibencil) tio-2-trifluorometilpropanoico

20

Una mezcla pura de ácido 1-trifluorometilacrílico (3,9 g) y 4-metoxibenciltiol (4,3 g) se agita a 100-110° durante 1 hora. La mezcla se deja enfriar a la temperatura ambiente y el sólido se recristaliza en ciclohexano, p.f. 72-74°.

25

Ejemplo 37

Ester terc.butílico de 1-[3-(4-metoxibencil)tio-2-trifluorometilpropanoil]-L-prolina

30

Una solución de ácido 3-(4-metoxibencil)tio-2-trifluorometilpropanoico (6,5 g) y éster terc.butílico de prolina (3,76 g) en diclorometano (500 ml) se agita a 0° y se trata con dicitclohexilcarbodiimida (4,53 g). Al cabo de 30 minutos a 0° y después de una noche a la temperatura ambiente, la mezcla se filtra y el filtrado se lava hasta neutralidad. La capa orgánica se seca y se concentra a sequedad a vacío. La cromatografía en capa delgada [gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo (95:5)] muestra dos manchas principales, Rf 0,46 y 0,51, correspondientes a los dos diastereoisómeros.

Ejemplo 38

1-(3-Mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina

Una solución de éster terc.butílico de 1-[3-(4-metoxibencil)tio-2-trifluorometilpropanoil]-L-prolina (4,47 g) obtenido en el Ejemplo 37 y anisol (10 ml) se enfría a 0° y se añade ácido trifluoroacético (100 ml), seguido por acetato mercúrico (3,18 g). Se retira el baño, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra a sequedad a vacío y el residuo se tritura con éter-hexano. El material insoluble se suspende en agua y se borbotea sulfuro de hidrógeno a su través, durante 10 minutos. El precipitado se separa por filtración y el filtrado se liofiliza para dar el producto, 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina como un sólido amorfo; Rf 0,29-0,31 (gel de sílice - benceno:-ácido acético 7:1).

Ejemplo 39Cloruro del ácido 3-acetiltio-2-cloropropanoico

5 Empleando ácido 2-cloroacrílico en sustitución del ácido 2-trifluorometilacrílico en el procedimiento del Ejemplo 1 y dejando luego que el producto reaccione con cloruro de tionilo, se obtienen ácido 3-acetiltio-2-cloropropanoico y cloruro del ácido 3-acetiltio-2-cloropropanoico.

10

Ejemplo 40Cloruro del ácido D-3-acetiltio-2-metilpropa oico

15 Una suspensión de 1-(D-3-mercaptopropanoico)-L-prolina (150 g, 690 milimoles), en 1274 ml de agua y 426 ml de ácido clorhídrico concentrado (5,526 moles) se calienta a reflujo bajo nitrógeno con agitación durante 8 horas. La solución resultante se mantiene a la temperatura ambiente durante la noche y se extrae después con 400 ml
20 de cloroformo (10 veces). Los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio bajo nitrógeno y luego se evaporan. Se añaden al residuo, 81,2 g, anhídrido acético (176 ml, 1,809 moles), y piridina, 180 ml, y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 20
25 horas. La mezcla se evapora luego y el residuo aceitoso se disuelve en 1000 ml de acetato de etilo y la solución se lava en secuencia con 200 ml de cloruro de sodio saturado con ácido clorhídrico al 5% (pH de lavado, 2), 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio (2 veces, pH del segundo lavado, 7) y luego se separa el disolvente por des-

30

05039

tilación. Al residuo aceitoso claro [96,9 g, 86,5%, $[\alpha]_D^{25} = -61,8^\circ$ (CHCl₃)] se añade cloruro de tionilo recientemente destilado (83 ml, 1,173 moles) y la solución resultante se agita a la temperatura ambiente con desprendimiento de gas durante 18 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evapora a vacío y en un baño a 50°, y el residuo se destila a presión reducida para obtener 56,9 g de cloruro del ácido D-3-acetiltio-2-metilpropanoico, p.eb. 40-42 (0,17-0,2 mm Hg) $[\alpha]_D^{25} = -42,5^\circ$ (c = 2; metanol).

10

Ejemplo 41Cloruro del ácido 3-acetiltio-2-bromopropanoico

Empleando ácido 2-bromoacrílico en sustitución del ácido 2-trifluorometilacrílico en el procedimiento del Ejemplo 1 y dejando luego que el producto reaccione con cloruro de tionilo, se obtienen ácido 3-acetiltio-2-bromopropanoico y cloruro del ácido 3-acetiltio-2-bromopropanoico.

20

Ejemplo 42Trans-1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-4-fluoro-L-prolina

25

A) Trans-1-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina

Una solución de 6,2 gramos de éster metílico de trans-1-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina en 50 ml de metanol se trata gota a gota a 0-5°, con 11,5 ml de solución de hidróxido de sodio 2N, y después de 1 hora a 0°, se deja que se caliente a la temperatura ambiente durante 1 no-

30

che. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida hasta aproximadamente la mitad de su volumen original y se diluye luego con 100 ml de agua. La mezcla de reacción acuosa se extrae con éter y se desechan los extractos etéreos. La solución acuosa se acidifica, con enfriamiento, con ácido clorhídrico diluido a pH 2 y se extrae después con acetato de etilo (4 x 50 ml). Los extractos de acetato de etilo reunidos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentran luego a presión reducida para dar el producto deseado. Se purifica éste por conversión en la sal de ciclohexilamina, p.f. 194-196°, $[\alpha]_{25}^D -44^\circ$ (c = 1% en metanol).

El ácido libre se obtiene por suspensión de la sal de ciclohexilamina en 25 ml de acetato de etilo con 22 ml de ácido clorhídrico N y extracción de la capa acuosa con 4 x 35 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo reunidos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se concentra a presión reducida para dar la trans-1-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina deseada.

B) Bromhidrato de trans-4-fluoro-L-prolina

Una mezcla de 3 gramos de trans-1-carbobenciloxi-4-fluoro-L-prolina y 15 ml de bromuro de hidrógeno en ácido acético (30-32%) se agita durante 1 hora, y se añaden luego 150 ml de éter anhidro. Se separa por decantación el disolvente del precipitado, el cual se tritura luego con éter de nueva aportación y finalmente con metil-etil-cetona. El bromhidrato de trans-4-fluoro-L-prolina funde a 162-164° (descomposición), $[\alpha]_{25}^D -30^\circ$ (c = 1% en metanol).

C) Trans-1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-4-fluoro-

-L-prolina

A una solución agitada de 1,9 gramos de bromhidrato de trans-4-fluoro-L-prolina en 25 ml de agua fría se añade 1 gramo de carbonato de sodio para ajustar el pH a 8,2. Después de ello, con enfriamiento continuado (5°) y agitación se añaden gota a gota 1,8 gramos de cloruro de D-3-acetiltio-2-metilpropionilo en 2,5 ml de éter, mientras que se mantiene el pH a aproximadamente 8,2-8,3 por adición gota a gota de una solución acuosa de carbonato de sodio. Se continúan la agitación y el enfriamiento durante 1 hora después de haberse completado la adición. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml) y se desechan los extractos. Se añaden a la capa acuosa 50 ml de acetato de etilo y se añade gota a gota, con agitación y enfriamiento, ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 2,0. Se satura la capa acuosa con cloruro de sodio y se separa la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo adicional (3 x 25 ml), los extractos de acetato de etilo reunidos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran a presión reducida para dar el producto deseado. Se prepara la sal de dicitclohexilamina por disolución del producto en 25 ml de acetato de etilo y adición de una solución de 1,8 gramos de dicitclohexilamina en 35 ml de acetato de etilo. La sal precipitada se filtra y se recristaliza en isopropanol para dar la sal de dicitclohexilamina de trans-1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-4-fluoro-L-prolina; p.f. 209-211°, $[\alpha]_D^{25} -85^\circ$ (c=1%, metanol).

El ácido libre se recupera por disolución de la sal de dicitclohexilamina en sulfato ácido de potasio acuoso

al 5% y extracción con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra a presión reducida para dar la trans-1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-4-fluoro-L-prolina deseada.

Ejemplo 43

Trans-4-fluoro-1-(D-3-mercato-2-metil-1-oxopropil)-L-prolina

Se hace pasar argón a través de una solución fría de 4,2 ml de hidróxido de amonio concentrado en 16 ml de agua. Se añaden a esta solución, con agitación en una atmósfera de argón, 1,8 gramos de trans-1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-4-fluoro-L-prolina. La mezcla de reacción se agita durante dos horas más y se extrae luego con acetato de etilo que se desecha. Se agita la capa acuosa, se añaden 30 ml de acetato de etilo, y la capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La capa acuosa se satura con cloruro de sodio y se separa la capa de acetato de etilo. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos de acetato de etilo reunidos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran a presión reducida para dar la trans-4-fluoro-1-[D-3-mercato-2-metil-1-oxopropil]-L-prolina; $[\alpha]_D^{26} -112^{\circ}$ (c=1% en metanol).

Ejemplo 44

1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-4,4-di-

fluoro-L-prolinaA) Ester metílico de 1-carbobenciloxi-4,4-difluoro-L-prolina

5 A una solución agitada fría de 3,3 gramos de éster metílico de 1-carbobenciloxi-4-ceto-L-prolina en 80 ml de dicloruro de metileno se añaden gota a gota 3,3 ml de dietilaminoazufretrifluoruro. La mezcla de reacción se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Se añaden aproximadamente 100 gramos de hielo triturado, con agitación, y la mezcla de reacción se agita durante 10 45 minutos. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae con cloruro de metileno (2 x 40 ml). Los extractos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran luego a presión reducida para dar el éster metílico de 1-carbobenciloxi-4,4-difluoro-L-prolina deseado. 15

B) 1-Carbobenciloxi-4,4-difluoro-L-prolina

Una solución de 5,6 gramos de éster metílico de 1-carbobenciloxi-4,4-difluoro-L-prolina en 50 ml de metanol se trata gota a gota con 11,5 ml de solución de hidróxido de sodio 2N a 0-5°. La mezcla de reacción se deja a 20 0° durante 1 hora y se deja que se caliente después a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida hasta aproximadamente la mitad de su volumen original y se diluye luego con 100 25 ml de agua. La mezcla de reacción acuosa se extrae con éster y se desechan los extractos etéreos. La solución acuosa se acidifica con enfriamiento con ácido clorhídrico diluido a pH 2 y se extrae luego con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos de acetato de etilo y se lavan con 30 solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sul

fato de magnesio anhidro y se concentran para dar el producto deseado, l-carbobenciloxi-4,4-difluoro-L-prolina. Se purifica por conversión en la sal de ciclohexilamina, p.f. 180-185°, $[\alpha]_D^{26} = -24^\circ$ (c=1% en etanol).

5 El ácido libre se obtiene por tratamiento de una solución acuosa de la sal de ciclohexilamina con ácido clorhídrico y extracción de la mezcla con acetato de etilo (4 x 30 ml). Los extractos de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran a presión reducida para dar la l-carbobenciloxi-4,4-difluoro-L-prolina deseada.

10 C) Bromhidrato de 4,4-difluoro-L-prolina

Una mezcla de 2,4 gramos de l-carbobenciloxi-4,4-difluoro-L-prolina y 12 ml de bromuro de hidrógeno en ácido acético (30-32%) se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente y luego se añaden 300 ml de éter anhidro. La mezcla se enfría y el sólido precipitado se separa por filtración y se seca a presión reducida. El bromhidrato de 4,4-difluoro-L-prolina deseado funde a 163-165° (descomposición); $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ (c=1% en metanol).

20 D) 1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-4,4-difluoro-L-prolina

A una solución agitada de 2,7 gramos de bromhidrato de 4,4-difluoro-L-prolina en 30 ml de agua, enfriada a 5°, se añade carbonato sólido para ajustar el pH a 8,4. Después de ello, con enfriamiento y agitación continuos, se añaden gota a gota 2,4 gramos de cloruro de D-3-acetiltio-2-metilpropionilo en 3 ml de éter anhidro, mientras que se mantiene el pH de la solución en 8,1-8,3 por adición de una solución acuosa de carbonato de sodio al 25%.

Se continúan la agitación y el enfriamiento durante 1 hora después de haberse completado la adición. Se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo (2 x 25 ml) y se desechan los extractos. Se añaden a la capa acuosa 50 ml de acetato de etilo y, con agitación y enfriamiento, se añade gota a gota ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 2,0. Se satura la capa acuosa con cloruro de sodio y se separa la capa de acetato de etilo. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos de acetato de etilo reunidos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran a presión reducida para dar el producto deseado. La sal de dicitclohexilamina se prepara por disolución del producto en 40 ml de acetato de etilo y adición de una solución de 2,3 gramos de dicitclohexilamina en 5 ml de acetato de etilo. La sal precipitada se filtra y se recristaliza en etanol. La sal de dicitclohexilamina de 1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-4,4-difluoro-L-prolina funde a 225-227°; $[\alpha]_D^{25} = -70^{\circ}$ (c=0,5% en metanol).

El ácido libre se recupera por disolución de la sal de dicitclohexilamina en sulfato ácido de potasio acuoso al 5% y extracción con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra a presión reducida para dar la 1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-4,4-difluoro-L-prolina deseada.

Ejemplo 45

4,4-Difluoro-1-(D-3-mercapto-2-metil-1-oxopro-

propil)-L-prolina

Se pasa argón a través de una solución fría de 4,6 ml de hidróxido de amonio concentrado en 11 ml de agua. Se añaden a esta solución, con agitación en una atmósfera de argón, 2,1 gramos de 1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-4,4-difluoro-L-prolina. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas más y se extrae luego con acetato de etilo, que se desecha. La capa acuosa se agita, se añaden 30 ml de acetato de etilo y la capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La capa acuosa se satura con cloruro de sodio y la capa de acetato de etilo se separa. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos de acetato de etilo reunidos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran a presión reducida para dar la 4,4-difluoro-1-(D-3-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-L-prolina.

Ejemplo 46

20 Acido 1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-5-fluoro-2-pipecólico

A) Ester metílico del ácido 1-carbobenciloxi-5-hidroxi-L-pipecólico

Una solución de 5 gramos de ácido 1-carbobenciloxi-5-hidroxi-L-pipecólico en 60 ml de dioxano se trata con una solución etérea de diazometano por porciones, hasta que el color amarillo persiste. La temperatura se mantiene a aproximadamente 5º durante la adición. El exceso de diazometano se destruye con ácido acético glacial y la solución resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La

solución se concentra a presión reducida para dar el éster metílico del ácido 1-carbobenciloxi-5-hidroxi-L-pipecólico deseado, en forma de un aceite viscoso amarillo pálido.

5 B) Ester metílico del ácido 1-carbobenciloxi-5-tosiloxi-L-pipecólico

A una solución agitada de 5,7 gramos de éster metílico del ácido 1-carbobenciloxi-5-hidroxi-L-pipecólico en 12 ml de piridina se añade gota a gota entre 5º y 8º una solución de 4 gramos de cloruro de tosilo en 6 ml de 10 piridina. La mezcla de reacción se mantiene a 5º durante 72 horas y se trata luego, con enfriamiento, con 200 ml de ácido clorhídrico 2N enfriado con hielo. El precipitado se disuelve en cloroformo y la solución acuosa se extrae con 15 cloroformo adicional (3 x 75 ml). Las soluciones clorofórmicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran a presión reducida para dar el éster metílico del ácido 1-carbobenciloxi-5-tosiloxi-L-pipecólico deseado, que funde a 74-76º, después de cristalización en 20 isopropanol, $[\alpha]_D^{26} = -5^\circ$, c=1% en metanol, $[\alpha]_D^{26} = -11^\circ$, c=1% en cloroformo.

C) Ester metílico del ácido 1-carbobenciloxi-5-fluoro-L-pipecólico

Una suspensión agitada de 5,2 gramos de éster metílico del ácido 1-carbobenciloxi-5-tosiloxi-L-pipecólico en 50 ml de dietilenglicol se trata con 5,2 gramos 25 de fluoruro de potasio anhidro y la mezcla se calienta a 80º con agitación durante 14 horas. La solución enfriada se diluye con 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos de acetato de etilo se reúnen, se lavan con una solución saturada de cloruro de so-

30

dio y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separa el disolvente a presión reducida para dar el éster metílico del ácido 1-carbobenciloxi-5-fluoro-L-pipecólico deseado, en forma de un aceite amarillo.

5 D) Acido 1-carbobenciloxi-5-fluoro-L-pipecólico

A una solución enfriada (0º) de 4,6 gramos de éster metílico del ácido 1-carbobenciloxi-5-fluoro-L-pipecólico en 32 ml de metanol, se añaden 7,3 ml de solución de hidróxido de sodio 2N. La mezcla de reacción se deja en reposo a 0-5º durante 1 hora y a la temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentra a aproximadamente la mitad de su volumen a presión reducida y se diluye con 20 ml de agua. La solución se extrae con éter, que se desecha. La solución acuosa se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos de acetato de etilo reunidos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran a presión reducida para dar el ácido 1-carbobenciloxi-5-fluoro-L-pipecólico deseado. Se purifica éste por conversión en la sal de ciclohexilamina, que funde a 158-161º, $[\alpha]_D^{26} = -11^\circ$ (c=1% en metanol).

10

15

20

El ácido libre se obtiene por tratamiento de una solución acuosa de la sal con ácido clorhídrico, extracción de la mezcla con acetato de etilo (4 x 25 ml) y concentración de los extractos secados a presión reducida.

25

E) Bromhidrato del ácido 5-fluoro-L-pipecólico

Una mezcla de 2,2 gramos de ácido 1-carbobenciloxi-5-fluoro-L-pipecólico y 12 ml de bromuro de hidrógeno en ácido acético (30-32%) se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente y luego se añaden 300 ml de éter

30

anhidro. Se filtra la mezcla enfriada y el sólido precipitado se seca a presión reducida para dar bromhidrato del ácido 5-fluoro-L-pipecólico.

5 F) Acido 1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-5-fluoro-L-pipecólico

A una suspensión de 5,1 gramos de bromhidrato del ácido 5-fluoro-L-pipecólico en 100 ml de dimetilacetónico se añaden 10 gramos de N-metilmorfolina. A esta mezcla se añaden después, lentamente, con agitación enérgica, 10 5,4 gramos de cloruro de D-3-acetil-2-metilpropionilo y la mezcla de reacción se calienta a 90° durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se trata con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo (3 x 150 15 ml). Los extractos de acetato de etilo se secan y se concentran luego a presión reducida para dar ácido 1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-5-fluoro-L-pipecólico.

El ácido se purifica por conversión en la sal de dicitclohexilamina seguida por cristalización de la sal en 20 acetónitrilo.

Ejemplo 47

25 Acido 5-fluoro-1-(D-3-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-L-pipecólico

Se borbotea nitrógeno a través de una solución (5g) de 11 ml de hidróxido de amonio concentrado en 25 ml de agua durante 30 minutos. Se añaden a esta solución 1,6 30 gramos de ácido 1-[D-3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-5-fluoro-L-pipecólico y la mezcla se agita durante 15 mi-

5 minutos a 50 y luego durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se enfría después la solución, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran a presión reducida para dar ácido 5-fluoro-1-(D-3-mercapto-2-
-metil-1-oxopropil)-L-pipecólico.

Ejemplo 48

10

Acido 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-
-L-pipecólico

15

Empleando éster terc.butílico del ácido L-pipecólico en sustitución del éster terc.butílico de L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 2, y sometiendo el producto a los procedimientos de los Ejemplos 3 y 4, se obtiene ácido 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-pipecólico.

Ejemplo 49

20

Acido 1-(2-mercapto-3,3,3-trifluoropropanoil)-
-L-pipecólico

25

Empleando ácido L-pipecólico en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 7, y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 8, se obtiene ácido 1-(2-mercapto-3,3,3-trifluoropropanoil)-L-pipecólico.

Ejemplo 50

Acido 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-
-5,5-difluoro-DL-pipecólico

5 Empleado ácido 5,5-difluoro-DL-pipecólico [obtenido a partir de ácido 5-ceto-DL-pipecólico por el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 20, 1176 (1977)] en sustitución de la 4,4-difluoro-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 11 y sometiendo el producto al procedimiento del Ejemplo 12, se obtiene ácido 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-5,5-difluoro-DL-pipecólico.

10

Ejemplo 51

Acido 1,1'-[ditiobis-(2-trifluorometil-3-propanoil)]
-bis-5,5-difluoro-DL-pipecólico

15 Empleado ácido 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-5,5-difluoro-DL-pipecólico en sustitución de la 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 9, se obtiene ácido 1,1'-[ditiobis-(2-trifluorometil-3-propanoil)]-bis-5,5-difluoro-

20 -DL-pipecólico.

Ejemplo 52

Acido 1-(3-mercapto-4,4,4-trifluorobutanoil)-
L-pipecólico

25 Empleado éster terc.butílico del ácido L-pipecólico en sustitución del éster terc.butílico de L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 14, y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 15, se obtiene

30 ácido 1-(3-mercapto-4,4,4-trifluorobutanoil)-L-pipecólico.

Ejemplo 53Acido 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-5,5-dicloro-DL-pipecólico

5 Empleando ácido 5,5-dicloro-DL-pipecólico [preparado a partir de ácido 5-ceto-DL-pipecólico y pentacloruro de fósforo por un procedimiento similar al descrito en J. Med. Chem. 20, 1176 (1977)] en sustitución de la 4,4-difluoro-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 11 y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejem
10 plo 12, se obtiene ácido 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-5,5-dicloro-DL-pipecólico.

Ejemplo 54

15

Acido 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-5,5-difluoro-DL-pipecólico

 Empleando cloruro del ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico en sustitución del cloruro del ácido 3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoico en el procedimiento del
20 Ejemplo 11 y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 12, se obtiene ácido 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-5,5-difluoro-DL-pipecólico.

25

Ejemplo 55Acido 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-5-fluoro-DL-pipecólico

 Empleando cloruro del ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico en sustitución del cloruro del ácido 3-acetil-
30

05039

5 -tio-2-trifluorometilpropanoico y ácido 5-fluoro-DL-pipecólico [preparado a partir de ácido 5-hidroxipipecólico por un procedimiento similar al descrito en Biochemistry, 4, 2507 (1965)] en sustitución de la 4,4-difluoro-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 11, y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 12, se obtienen ácido 1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-5-fluoro-DL-pipecólico y ácido 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-5-fluoro-DL-pipecólico.

10

Ejemplo 56Acido 1-(3-mercaptopropanoil)-5-bromo-DL-pipecólico

15

Empleando cloruro de 3-acetiltiopropanoilo en sustitución del cloruro del ácido 3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoico y ácido 5-bromo-DL-pipecólico [preparado a partir de ácido 5-hidroxipipecólico por un procedimiento similar al descrito en Aust. J. Chem., 20, 1493 (1967)] en sustitución de la 4,4-difluoro-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 11 y sometiendo el producto al procedimiento del Ejemplo 12, se obtienen ácido 1-(3-acetiltiopropanoil)-5-bromo-DL-pipecólico y ácido 1-(3-mercaptopropanoil)-5-bromo-DL-pipecólico.

25

Ejemplo 57Ester metílico del ácido 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-DL-pipecólico

30

Empleando éster metílico del ácido DL-pipecólico

en sustitución del éster terc.butílico de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 2, se obtiene éster metílico del ácido 1-(3-acetiltio-2-trifluorometilpropanoil)-DL-pipecólico.

5

Ejemplo 58

Ester metílico del ácido 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil-DL-pipecólico

10

Empleando éster metílico del ácido DL-pipecólico en sustitución del éster terc.butílico de la L-prolina y ácido 3-mercapto-2-trifluorometil-propanoico en sustitución del ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 2, se obtiene el éster metílico del ácido 1-(3-mercapto-2-trifluorometilpropanoil)-DL-pipecólico.

15

Ejemplo 59

20

Acido 1-(3-propanoiltio-2-trifluorometilpropanoil)-5-fluoro-DL-pipecólico

25

Empleando ácido tiopropanoico en sustitución del ácido tiolacético en el procedimiento del Ejemplo 1, y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 26, se obtiene ácido 1-(3-propanoiltio-2-trifluorometilpropanoil)-5-fluoro-DL-pipecólico.

Ejemplo 60

30

Sal de sodio del ácido 1-(3-mercapto-2-metilpro-

05039

panoil)-5-fluoro-DL-pipecólico

Una solución acuosa de ácido 1-(3-mercapto-2-
-metilpropanoil)-5-fluoro-DL-pipecólico se mezcla con una
cantidad equimolar de hidróxido de sodio N acuoso y la so
lución se liofiliza.

Ejemplo 61

Acido 1-(3-mercaptopropanoil)-5,5-dicloro-DL-
-pipecólico

Empleando cloruro del ácido 3-acetiltiopropanoi-
co en sustitución del cloruro del ácido 3-acetiltio-2-tri
fluorometilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 53,
se obtiene ácido 1-(3-mercaptopropanoil)-5,5-dicloro-DL-
-pipecólico.

Las formas racémicas de los productos finales
en cada uno de los ejemplos que anteceden se producen por
utilización de la forma DL del aminoácido de partida en
lugar de la forma L.

Análogamente, la forma D de los productos fina-
les en cada uno de los ejemplos que anteceden se produce
por utilización de la forma D del aminoácido de partida
en lugar de la forma L.

Ejemplo 62

Se producen 1000 tabletas, cada una de las cua-
les contiene 100 mg de 1-(D-3-mercaptopropanoil)-cis-4-
-fluoro-L-prolina, a partir de los siguientes ingredien-
tes:

	1-(3-mercaptopropanoil)-cis-4-	
	-fluoro-L-prolina	100 g
	almidón de maíz	50 g
	gelatina	7,5 g
5	Avicel (celulosa microcristalina)	25 g
	estearato de magnesio	2,5 g

La 1-(D-3-mercaptopropanoil)-cis-4-fluoro-L-prolina y el almidón de maíz se mezclan con una solución acuosa de la gelatina. La mezcla se seca y se muele para obtener un polvo fino. El Avicel y más tarde el estearato de magnesio se mezclan con el producto resultante de la granulación. El todo se comprime luego en una prensa de tabletas para formar 1000 tabletas, cada una de las cuales contiene 100 mg de ingrediente activo.

15

Ejemplo 63

Se producen 1000 tabletas, cada una de las cuales contiene 200 mg de 1-[D-3-(acetiltio)-2-metilpropanoil]-cis-4-fluoro-L-prolina a partir de los ingredientes siguientes:

	1-[D-3-(acetiltio)-2-metilpropanoil]-cis-	
	4-fluoro-L-prolina	200 g
	lactosa	100 g
25	Avicel	150 g
	Almidón de maíz	50 g
	estearato de magnesio	5 g

Se mezclan la 1-[D-3-(acetiltio)-2-metilpropanoil]-cis-4-fluoro-L-prolina, la lactosa y el Avicel, y se les incorpora luego el almidón de maíz. Se añade el es

30

05039

tearato de magnesio. La mezcla seca se comprime en una prensa de tabletas para formar 1000 tabletas de 505 mg, cada una de las cuales contiene 200 mg de ingrediente activo. Las tabletas se recubren con una solución de Methocel E 15 (metil-celulosa) incluyendo como colorante una laca que contiene amarillo nº 6.

Ejemplo 64

10 Cápsulas de dos piezas de gelatina nº 1, cada una de las cuales contiene 250 mg de l-(3-mercapto-4,4,4-trifluorobutanoil)-L-prolina se llenan con una mezcla de los ingredientes siguientes:

15	l-(3-mercapto-4,4,4-trifluorobutanoil)-L-prolina	250 mg
	estearato de magnesio	7 mg
	lactosa según Farmacopea de los EE.UU.	193 mg

Ejemplo 65

20 Se produce una solución inyectable como sigue:

	cis-1-[D-3-(mercapto)-2-metilpropanoil]cis-4-fluoro-L-prolina	500 g
	metil-parabén	5 g
25	propil-parabén	1 g
	cloruro de sodio	25 g
	agua para inyecciones, cantidad suficiente	5 litros

30 La sustancia activa, los agentes conservadores y el cloruro de sodio se disuelven en 3 litros de agua

5 para inyecciones y después se lleva el volumen hasta 5 litros. La solución se filtra a través de un filtro estéril y se introduce asépticamente en viales preesterilizados que se cierran luego con tapones de goma preesterilizados. Cada vial contiene 5 ml de solución en una concentración de 100 mg de ingrediente activo por ml de solución para inyecciones.

Los productos de cada ejemplo pueden formularse análogamente como en los Ejemplos 62 a 65.

1

REIVINDICACIONES

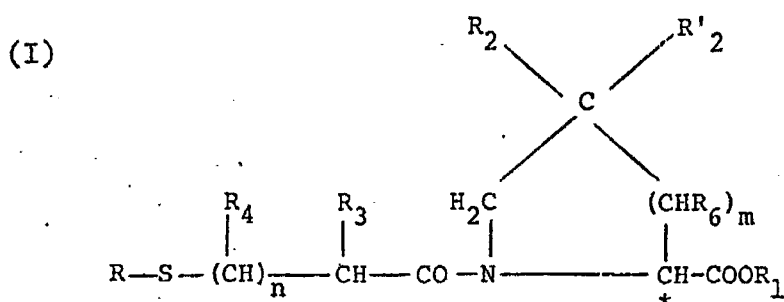
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1.^a.- Un procedimiento para preparar mercaptoacilaminoácidos sustituidos con halógeno que tienen la fórmula general

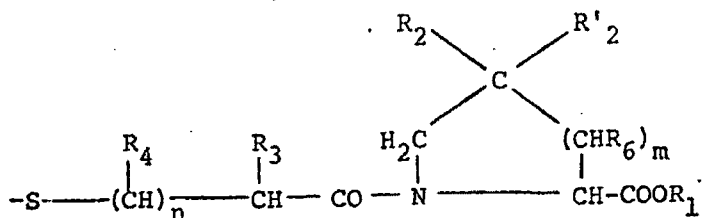
15



20

en la que R es hidrógeno, alcanoílo inferior o

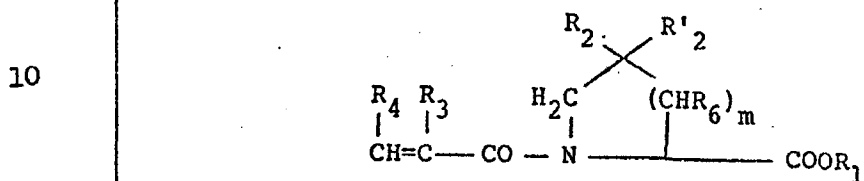
25



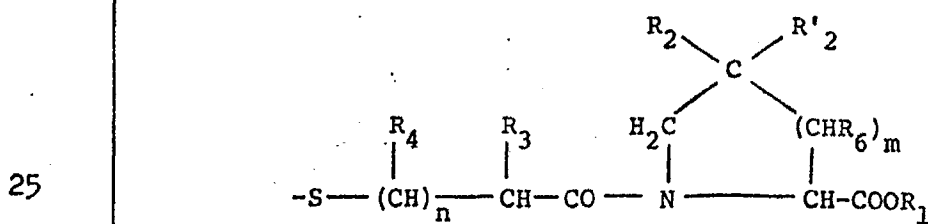
30

m es 1 ó 2; n es 1; R₁ es hidrógeno o alcoholo inferior; R₂ y R'₂ son cada uno hidrógeno o halógeno; R₃ es hidrógeno, alcoholo inferior ó CF₃, y también halógeno cuando n

1 es 1; R_4 es hidrógeno, alcoholo inferior o trifluorometi-
 lo; R_6 es hidrógeno, y también halógeno cuando m es 1;
 siendo al menos uno de R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 y R_6 halógeno ó CF_3
 como se representa por los símbolos y sólo R_2 y R'_2 pueden
 5 ser ambos halógeno al mismo tiempo; y sales básicas de
 aquéllos, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto
 de la fórmula



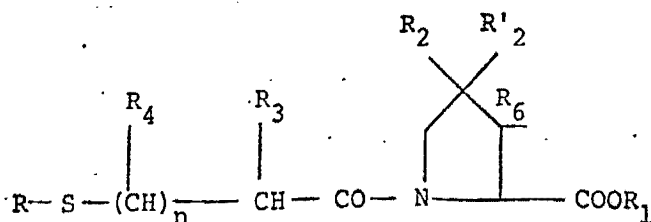
15 en la que los símbolos son como se define anteriormente,
 con un compuesto de la fórmula $R_7\text{-CO-SH}$ en la que R_7 es
 alcoholo inferior para formar un producto en el que R es
 alcanóilo inferior, e hidrolizar convencionalmente dicho
 producto para formar un producto en el que R es hidrógeno,
 y tratar dicho producto en el que R es hidrógeno con yodo
 20 para formar un producto en el que R es



30 2^a .- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
 vindicación 1^a , en el que el producto tiene la fórmula

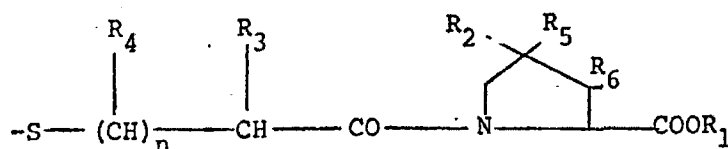
1

5



en la que R es hidrógeno, alcanoilo inferior o

10



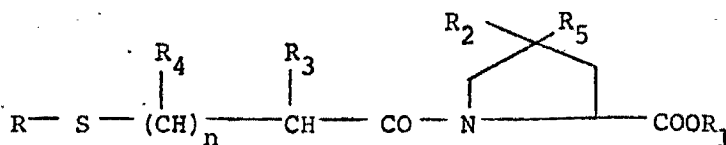
15

R_1 es hidrógeno o alcohilo inferior; R_2 , R'_2 y R_6 son cada uno de ellos hidrógeno o halógeno; R_3 es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno o trifluorometilo; R_4 es hidrógeno, alcoholo inferior o trifluorometilo; con las condiciones de que al menos uno de R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es un sustituyente halógeno representado por el símbolo, sólo R_2 y R'_2 pueden ser ambos halógeno y cuando R_3 es halógeno n tiene que ser 1; y sales básicas de aquélla.

20

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que el producto tiene la fórmula

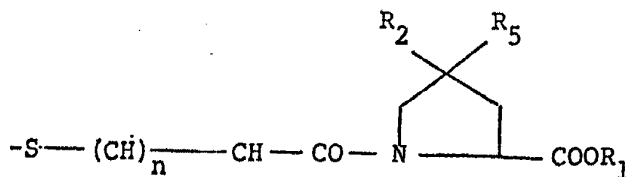
25



30

1 en la que R es hidrógeno, alcanóilo inferior o

5

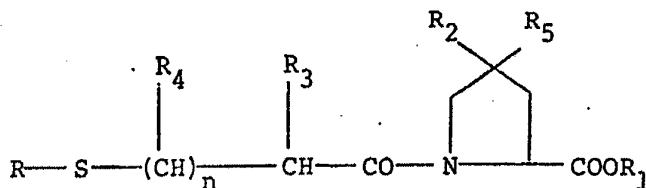


10

R_1 es hidrógeno o alcoholo inferior; R_2 y R_5 son cada uno hidrógeno o flúor; R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno o trifluorometilo, siendo uno de ellos hidrógeno y el otro trifluorometilo, y sales básicas de aquélla.

4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que el producto tiene la fórmula

15



20

en la que R y R_1 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1^a; R_2 y R_5 son cada uno de ellos hidrógeno ó flúor, R_3 es hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior; siendo R_3 halógeno cuando R_2 y R_5 son ambos hidrógeno y siendo R_3 distinto de halógeno cuando R_2 ó R_5 son halógeno; R_4 es hidrógeno, y sales básicas de aquélla.

25

5^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que R es hidrógeno o alcanóilo inferior; R_1 es hidrógeno o alcoholo inferior; R_2 y R'_2 son hidrógeno o halógeno; R_3 es hidrógeno o alcoholo inferior; R_4 es hidrógeno o alcoholo inferior.

30

1 6^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que R es hidrógeno o alcanoilo inferior; R₁ es hidrógeno o alcoholo inferior; R₂ y R'₂ son cada uno de ellos hidrógeno o flúor; R₃ es hidrógeno o alcoholo inferior y R₄ es hidrógeno o alcoholo inferior.

5 7^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que R es hidrógeno y R₂ y R'₂ son cada uno de ellos flúor.

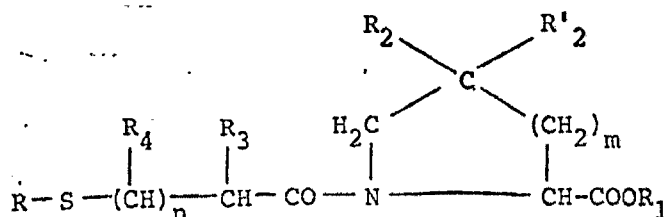
10 8^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que R y R₁ son cada uno de ellos hidrógeno, R₂ y R'₂ son cada uno de ellos flúor, y R₃ y R₄ son cada uno de ellos hidrógeno o alcoholo inferior.

15 9^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4^a, en el que R₂ es hidrógeno o flúor; R₅ es flúor; R es hidrógeno y R₁, R₃ y R₄ son cada uno de ellos hidrógeno o alcoholo inferior.

20 10^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4^a, en el que R₂ es hidrógeno, R₅ es flúor, R es hidrógeno y R₁, R₃ y R₄ son cada uno de ellos hidrógeno o alcoholo inferior.

 11^a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 9^a y 10^a, en el que R₁ y R₄ son cada uno de ellos hidrógeno y R₃ es metilo.

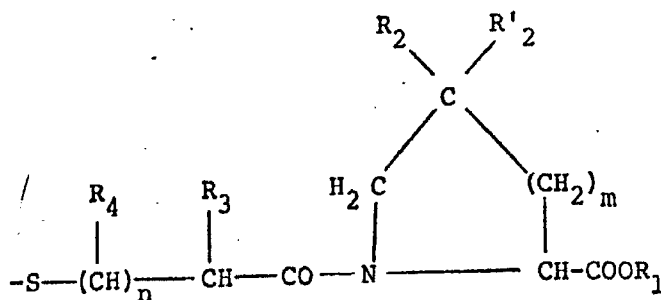
25 12^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que el producto tiene la fórmula



30

1 en la que R es hidrógeno, alcanoilo inferior o

5



10

m es 2; R_1 es hidrógeno o alcoholo inferior; R_2 y R'_2 son cada uno de ellos hidrógeno o halógeno; R_3 y R_4 son cada uno de ellos hidrógeno, alcoholo inferior o trifluorometilo, no siendo más que uno de ellos trifluorometilo, y al menos uno de R_2 , R'_2 , R_3 ó R_4 es un sustituyente halógeno representado por el símbolo; y sales básicas de aquella.

15

13^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12^a, en el que R, R_2 , R'_2 , y R_4 son todos ellos hidrógeno y R_3 es trifluorometilo.

20

14^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12^a, en el que R_2 es halógeno y R'_2 es hidrógeno.

15^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14^a, en el que el halógeno es flúor.

25

16^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12^a, en el que R es hidrógeno y R_2 y R'_2 son cada uno de ellos halógeno.

17^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16^a, en el que el halógeno es flúor.

30

18^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12^a, en el que R, R_1 es hidrógeno; R_2 es hidró

1 -geno o flúor; R'_2 es flúor; R_3 es metilo; R_4 es hidrógeno
y n es 1.

19^a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR MERCAP-
TOACILAMINOACIDOS SUSTITUIDOS CON HALOGENO".

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y tres hojas
escritas a máquina por una sola cara.

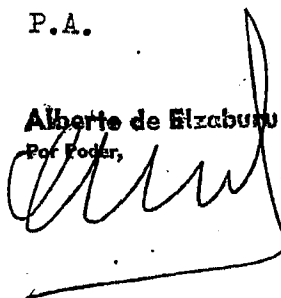
10

Madrid, 23.ABR.1979

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,

15



20

25

30