MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

(19) ES (11) (21) NUMERO 483840 (10) A1

(22) FECHA DE PRESENTACION 3 SET. 1979

ESPAÑA PATENTE DE INVENCION

CADUCADO

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

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
939.564	5 de septiembre de 1.978	NORTEAMERICA
44.733	1 de junio de 1.979	NORTEAMERICA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 207/00 ; A61K 31/40	

(54) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS W-AROIL (PROPIONIL O BUTIRIL)--L-PROLINAS SUSTITUIDAS Y LOS ESTERES Y SALES CATIONICAS DE LAS MISMAS.

(71) SOLICITANTE (S)

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Wayne, New Jersey, EE.UU. de A.

(72) INVENTOR (ES)

FRANCIS JOSEPH McEVOY y JAY DONALD ALBRIGHT.

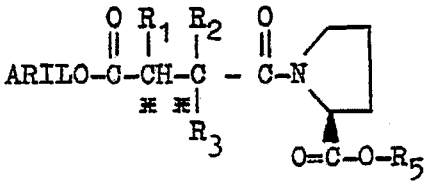
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

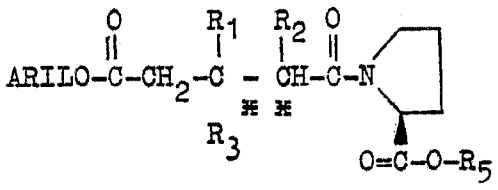
D. IGNACIO GOMEZ-ACEBO Y DUQUE DE ESTRADA.

La presente invención se relaciona con nuevas *W*-aroil(propionil o butiril)-L-prolinas sustituidas y los ésteres y sales catiónicas de las mismas que son útiles como agentes hipotensores en mamíferos.

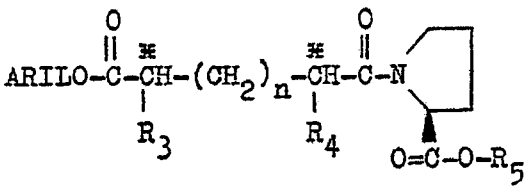
La presente invención se relaciona entonces con nuevos compuestos orgánicos y, más particularmente, se refiere a nuevas *W*-aroil(propionil o butiril)-L-prolinas sustituidas y ésteres de las mismas que pueden representarse mediante las siguientes fórmulas generales:



(I)

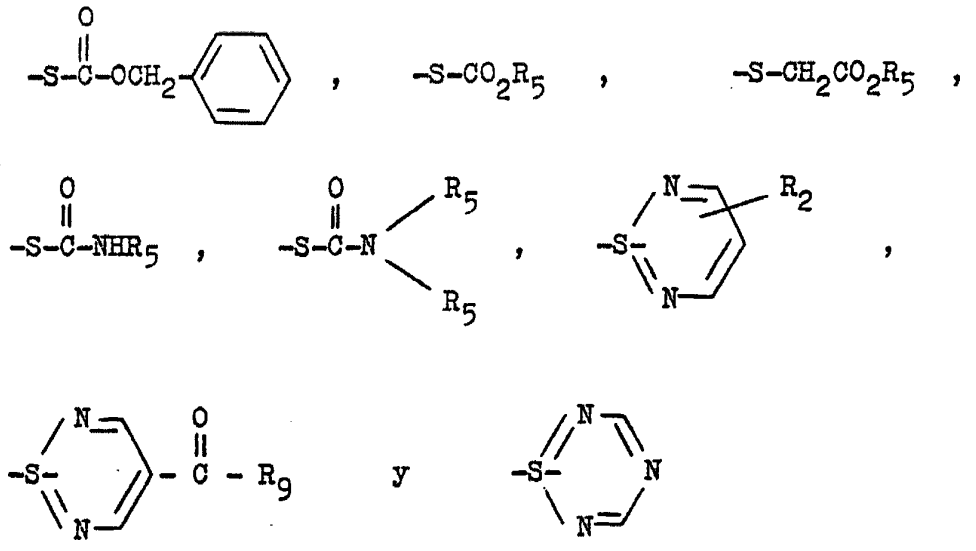


(II)

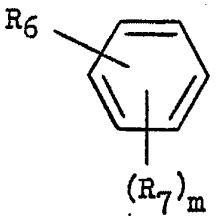


(III)

en donde n es cero o uno; R_1 es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono; R_2 es hidrógeno, fenilo o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; R_3 es mercapto, formiltio, benzoiltio, alcanoiltio que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o resíduos de las fórmulas:



en donde R_9 es fenilo o fenilo sustituido; R_4 es hidrógeno, fenilo o alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R_5 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y ARILO se selecciona del grupo que consiste en 1-naftilo, 2-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 4-metoxi-1-naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo, 4-bifenililo, 5-acenaftilo, 5-indanilo, 4-indanilo y resíduos de la fórmula:



en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluor, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, amino, fenoxi, halofenoxi, feniltio, halofeniltio, p-ciclohexilfenoxi, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilamino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; R_7 se selec-

ciona del grupo que consiste en cloro, fluor, bromo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y m es cero, uno o dos. Grupos alquilo y alcoxi adecuados contemplados por la presente invención son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, s-butoxi, etc., mientras que halo es ejemplificado por fluor, cloro y bromo y alcanoiltio es ejemplificado por acetiltio, propioniltio, butiriltio e isobutiriltio. Los nuevos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (que son indicados por asteriscos) y por lo tanto existen en formas diastereoisoméricas.

Las nuevas *w*-aroil(propionil o butiril)-L-prolinas sustituidas y ésteres de las mismas de la presente invención son obtenibles generalmente como materiales cristalinos blancos a amarillos que tienen característicos puntos de fusión y espectros de absorción o son obtenidos como vidrios blancos o amarillos con característicos espectros de absorción. Generalmente son solubles en muchos solventes orgánicos tales como alcanoles inferiores, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo y similares.

También incluidas dentro del alcance de la presente invención están las sales catiónicas de los compuestos de las fórmulas precedentes en donde R_5 es hidrógeno. Las útiles sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en donde R_5 es hidrógeno son aquellas con cationes de metales, de amonio, de cationes de amina, o de cationes de amonio cuaternarios farmacéuticamente aceptables. Cationes de metales preferidos son aquellos que derivan de metales alcalinos, por ejemplo litio, sodio, y potasio, y de los metales alcalinotérreos, por ejemplo magnesio y calcio, si bien formas catiónicas de otros me-

tales, por ejemplo aluminio, cobre, hierro y en particular cinc, están dentro del alcance de la invención. Cationes de amina farmacéuticamente aceptables son aquellas que derivan de aminas primarias, secundarias o terciarias tales como mono-, di- o trimetilamina, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, alilamina, ciclopentilamina, diciclohexilamina, mono- o dibencilamina, α - ó β-feniletilamina, etilendiamina, y aminas arilalifáticas que contienen hasta e incluyen 18 átomos de carbono, como así también aminas heterocíclicas, por ejemplo piperidina, morfolina, pirrolidina, piperazina y derivados de alquilo inferior de las mismas, por ejemplo 1-metilpiperidina, 4-etilmorfolina, 1-isopropilpirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, y similares, como así también aminas que contienen grupos hidrófilos o solubilizantes en agua, por ejemplo, mono-, di-, o trietanolamina, N--butiletanolamina, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propandiol, tris(hidroximetil)aminometano, N-feniletanolamina, galactamina, N-metilglucosamina, efedrina, fenileferina, epinefedrina, procaina, y similares. Ejemplos de útiles cationes de amonio cuaternario farmacológicamente aceptables son tetrametilamonio, tetraetilamonio, benciltrimetilamonio, feniltrietilamonio, y similares.

Angiotensina II es un poderoso agente vasoconstrictor que ha sido implicado como el principal agente causante en la etiología de hipertensión renovascular. Angiotensina II es formado a partir de angiotensina I mediante la acción de enzima convertidora de angiotensina. Angiotensina I es un decapéptido biológicamente inerte disociado de la proteina sanguínea angiotensionógena mediante la acción de la enzima renina (Oparil y otros. Nueva Inglaterra J. of Med., 291, 389-457

(1974)_7. Angiotensionógeno y renina son también biológicamente inertes. La enzima convertidora de angiotensinógeno es también responsable para la inactivación de bradiquinina, un agente vasodilator que ha sido implicado en la regulación de la función renal (Erdos, Circulation Research, 36, 247 (1975)). Agentes que inhiben la enzima convertidora de angiotensina pueden por lo tanto contrarrestar el efecto presor de angiotensina I dado que esto es debido solamente a su conversión a angiotensina II. Estos agentes pueden utilizarse terapéuticamente en el tratamiento de formas de hipertensión renovascular y maligna como así también otras formas de hipertensión que depende de angiotensina [Gavras y otros, Nueva Inglaterra J. of Med. 291, 817 (1974)].

Los nuevos compuestos de esta invención inhiben enzima convertidora de angiotensina y por lo tanto inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II y son por lo tanto útiles para reducir hipertensión, especialmente hipertensión relacionada con angiotensina en diversas espécies de mamíferos. La actividad de los nuevos compuestos de esta invención como agentes hipotensores se estableció en dos sistemas que miden su capacidad como inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; esencialmente, un ensayo espectrofotométrico de los compuestos in vitro y por la medición del efecto de los compuestos en disminuir la presión sanguínea en las ratas hipertensas renales con la aorta contraida.

Ensayo Espectrofotométrico de Inhibidores de enzima convertidora de Angiotensina.

La actividad in vitro para inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se midió mediante el método de Cushman, D. W. y Cheung, H.S., Biochem. Pharmacol. 20, 1637-

1648 (1971), utilizando benzoil-glicil-histidil-leucina como el substrato. La mezcla de reacción consistió en 50 ml de fosfato de potasio (500 nM., pH 10,2), 30 ml de cloruro de sodio (2500 nM.), 25 ml de substrato (50 nM), 30 a 50 ml de extracto crudo de ECA, 10 ml del compuesto de ensayo (2,5 nM) o vehículo y una cantidad apropiada de agua destilada para proporcionar un volumen total de 250 ml. Esta mezcla de reacción se incubó durante 30 minutos a 37°C y la reacción luego se determinó mediante la adición de 250 ml de ácido clorhídrico 1N. El ácido hipúrico luego se extrajo con 1,5 ml de acetato de etilo por mezclado de vórtice durante 15 segundos. Luego de centrifugación, se introdujo por pipeta un ml de la capa de acetato de etilo en un tubo nuevo y se evaporó hasta sequedad. El ácido hipúrico extraido luego se disolvió en 1 ml de agua y la cantidad de este ácido luego se midió por su absorbencia a 228 nm. La ECA se extrajo de polvo de acetano de pulmón de conejo (Pel-Freez, Biol. Inc.) mezclando 5 g del polvo en 50 ml de regulador de fosfato (50 nM., pH 8,3) y luego centrifugando a 40.000 y durante 30 minutos. El sobrenadante luego se mantuvo a 5°C y se utilizó como la fuente de enzima. La actividad del inhibidor de ECA se calculó como el porcentaje de inhibición de actividad de ECA en comparación con el valor de control para ese ensayo particular. Luego se realiza una curva inhibidora de respuesta de dosis total para determinar el valor de CI_{50} que puede definirse como la concentración molar de un compuesto que inhibirá la actividad de ECA en 50 %. Compuestos representativos de la presente invención y sus correspondientes valores de CI_{50} según se determinó por el procedimiento precedente se indican en la Tabla I siguiente.

T A B L A I

Inhibidores de Enzima Convertidora de Angiotensina

Compuesto	CI_{50} (10^{-7}M)
1-(2-Acetiltio-3-benzoilpropionil)-L-prolina	42,3
1-(3-Acetiltio-3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina	1,47
1-(3-Acetiltio-3-benzoilpropionil)-L-prolina	4,55
1-(3-Benzoiltio-3-benzoilpropionil)-L-prolina	5,13
1-[3-Acetiltio-3-(4-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina	4,73
1-[3-Benzoiltio-3-(4-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina	3,53
1-[3-(4-Bromobenzoil)-3-tiopropionil]--L-prolina	3,52
1-[3-Acetiltio-3-(4-bromobenzoil)propionil]-L-prolina	1,31
1-[3-(4-Bromobenzoil)-3-benzoiltiopropionil]-L-prolina	1,15
1-[3-Acetiltio-3-(4-t-butilbenzoil)propionil]-L-prolina	1,83
1-[3-Acetiltio-3-(3-trifluormetilbenzoil)propionil]-L-prolina	10,7
1-[3-Acetiltio-3-(3-fluor-4-metoxibenzoil)propionil]-L-prolina	6,0
1-[3-Acetiltio-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina	0,617
1-[3-Acetiltio-3-(4-bifenililcarbonil)-propionil]-L-prolina	0,86
1-3-Acetiltio-3-[4-(4-clorofenoxi)benzoil]propionil-L-prolina	3,58
1-[3-Acetiltio-3-(4-clorobenzoil)-2-metilpropionil-L-prolina	3,35
1-[3-Acetiltio-3-(3-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina	0,316

TABLA I (Continuación)

Compuesto	CI_{50} (10^{-7}M)
1-[3-Acetiltio-3-(4-clorobenzoil)propionil]-L-prolina	0,826
1-[3-Benzoiltio-3-(3-fluorbenzoil)-propionil]-L-prolina	17,6
[S-(R*, S*)]-1-[3-(Acetiltio)-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina	0,37
[S-(R*, R*)]-1-[3-Acetiltio)-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina	2,33
[R-(R*, R*)]-1-[3-(Acetiltio)-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina	160
[R-(R*, S*)]-1-[3-Acetiltio)-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina	2800
1-[3-Acetiltio-3-(2-naftoil)-propionil]-L-prolina	1,3
1-[3-Benzoil-2-(carboximetiltio)propionil]-L-prolina	316
1-[3-(5-Benzoil-2-pirimidiniltio)-3-p-clorobenzoilpropionil]-L-prolina	27,8
1-[3-(Acetiltio)-3-(5-indanilcarbonil)-propionil]-L-prolina	2,18
[S-(R*, S*)]-1-[3-(Acetiltio)-3-(4-bromobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina	0,985
[S-(R*, S*)]-1-[3-(Acetiltio)-3-(4-bromobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina	1,33
1-[3-(4-Clorobenzoil)-3-[5-(2-fenoil)-2-pirimidiniltio)propionil]-L-prolina	51,3
[S-(R*, S*)]-1-[3-(Acetiltio)-3-benzoil-2-metilpropionil]-L-prolina	0,515
[S-(R*, R*)]-1-[3-(Acetiltio)-3-benzoil-2-metilpropionil]-L-prolina	0,78

Medición de la Presión Sanguínea Arterial en Ratas Hipertensas renales con la Aorta contraida.

Ratas, normotensas macho de Sprague-Dawley, con un peso de 300-325 g (Charles River Breeding Lab. Inc., Wilming-

ton, Mass.) se mantuvieron con una comida de Laboratorio Purina y agua corriente a voluntad durante 1-7 días antes de utilizarse. La hipertensión se indujo por ligación completa de la aorta entre el origen de las artérias renales, de acuerdo con el método de Rojo-Ortega, J. M. y Genest, J., A Method for Production of Experimental Hypertension in Rats, in can. J. Physiol. Pharmacol. 46, 883-885 (1968), con modificaciones de los procedimientos quirúrgicos. Así, se anestesiaron ratas con sodio de metohexitol a 66 mg/kg de peso corporal, intraperitonealmente y se dispusieron sobre su lado derecho. Se hizo una incisión justo debajo de las costillas en su lado izquierdo. Con un trapo con punta de algodón, la grasa se empujó suavemente hacia atrás para exponer el riñón izquierdo. El riñón se mantuvo suavemente entre el pulgar y el dedo índice fuera de la cavidad del cuerpo. La aorta se ligó completamente entre el origen de las arterias renales con una sutura de seda Nº - 000. Debe tenerse cuidado de evitar la oclusión de la arteria renal derecha. La herida luego se cerró en dos capas utilizando una sutura de ácido poliglicólico 4-0 sobre el músculo y ganchos para heridas sobre la piel. La herida luego se roció con timerosal Nº 3 en aerosol. Siguiendo esta cirugía, las ratas se devolvieron a sua jaulas y se proporcionaron con comida de Laboratorio Purina y agua a libertad. Seis días después de la cirugía, las ratas conscientes se sujetaron en planchas para ratas con cinta elástica. El área del pescuezo se anestesió localmente por infiltración subcutánea de lidocaina 2 %. Luego de que la traquea se canuló y la rata respiró espontáneamente, la arteria de la carótida se aisló y se canuló con un catéter de nylon (diámetro interno de 0,381 mm, diámetro externo 0,762 mm) que se conectó a un transductor de

presión Stathamn P23Gb - Gold Brush recorder (Modelo 2400) para medir la presión sanguínea. Los compuestos de ensayo se disolvieron en una pequeña cantidad de etanol y luego se diluyó hasta la concentración deseada con solución salina. La solución del compuesto de ensayo y el vehículo solo se administraron oralmente y se probaron paralelamente en cada experimento. Compuestos representativos de la presente invención fueron considerados activos cuando se ensayaron mediante este procedimiento.

Los nuevos compuestos de la presente invención han demostrado ser altamente útiles para reducir elevada presión sanguínea en mamíferos cuando se administran en cantidades que varían de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por kilogramo de peso corporal por día. Un régimen de dosificación preferido para resultados óptimos sería de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg por kilogramo de peso corporal por día. El régimen de dosificación puede regularse para proveer la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse diariamente varias dosis divididas o la dosis puede reducirse proporcionalmente según queda indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Los compuestos activos son preferiblemente administrados oralmente pero pueden administrarse de cualquier manera conveniente tal como por vías intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención que tienen la deseada claridad, estabilidad y adaptabilidad para uso parenteral son obtenidas disolviendo o suspendiendo el compuesto activo en un vehículo que consiste en un alcohol alifático polihídrico o mezclas del mismo. Especialmente satisfactorios son glicerina, propilenglicol y polieti-

lenglicoles. Los polietilenglicoles consisten en una mezcla de polietilenglicoles no volátiles normalmente líquidos que son solubles en agua y líquidos orgánicos y que tienen pesos moleculares de aproximadamente 200 a 1.500. Si bien la cantidad de compuesto activo disuelto o suspendido en el vehículo puede variar la cantidad de sustancia activa en la composición es tal que se obtiene una dosificación en la gama de aproximadamente 10 a 500 mg del compuesto. Si bien pueden emplearse varias mezclas de los polietilenglicoles no volátiles precedentemente mencionados, se prefiere utilizar una mezcla que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 400.

Además del compuesto activo, las soluciones o suspensiones parenterales pueden también contener varios preservativos que pueden utilizarse para evitar contaminación bacteriana y fungosa. Los preservativos que pueden utilizarse para estos propósitos son, por ejemplo, cloruro de mistiril-gamma-picolinio, cloruro de benzalconio, alcohol fenetílico, éter de p-clorofenil-α-glicerol, metil o propil parabenos y timerosal. Como materia práctica, es también conveniente emplear antioxidantes, tales como por ejemplo, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfoxilato de formaldehido de sodio. Generalmente se emplean concentraciones de antioxidante de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 %.

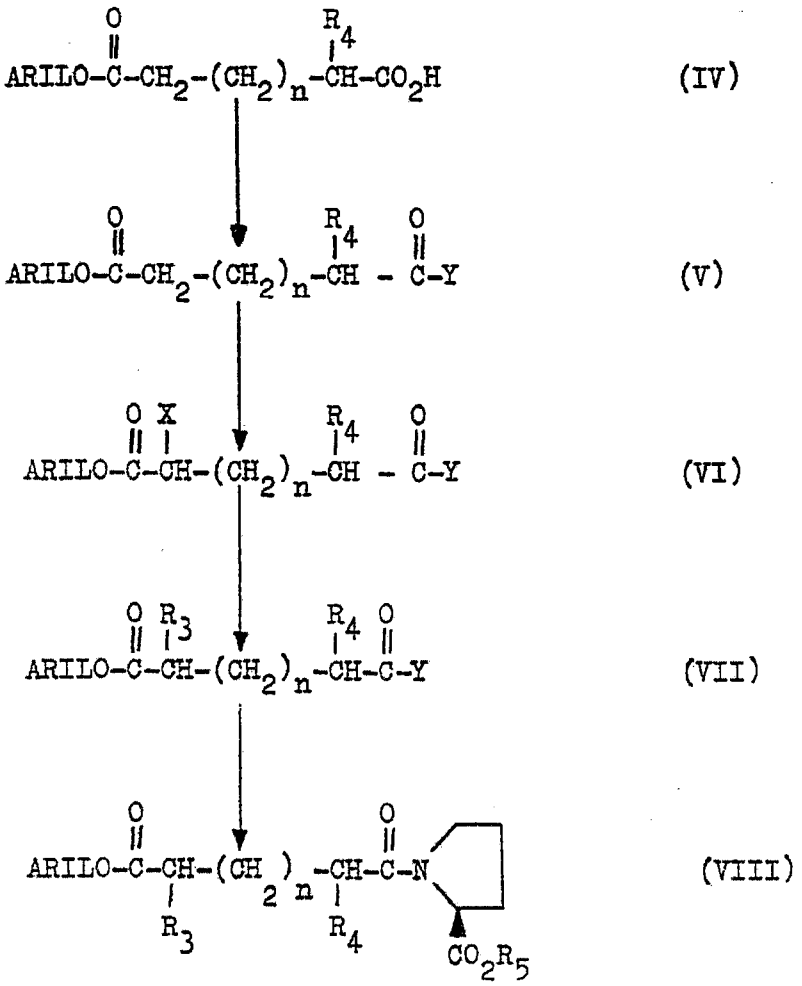
Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluente inerte o con un portador comestible asimilable, o pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de revestimiento duro o blando, o pueden comprimirse en tabletas, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para administración tera-

péutica oral, los compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en la forma de tabletas, grageas, cápsulas, suspensiones, jarabes, sellos y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, naturalmente, variarse y puede convenientemente estar entre aproximadamente 2 % a aproximadamente 60 % del peso de la unidad. La cantidad del compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosificación apropiada.

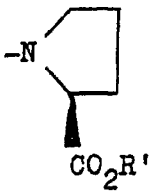
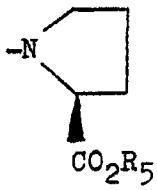
Las tabletas, grageas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante tal como tragacanto de goma, acacia, almidón de maíz o gelatina, excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; o pueden agregarse un agente edulcorante tal como sucrosa o lactosa o un agente saborizante tal como menta, aceite de pirola, saborizante de cereza. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo precedente, un portador líquido tal como un aceite graso. Pueden estar presentes varios otros materiales como recubrimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápculas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o suspensión puede contener el compuesto activo, sucrosa, un agente edulcorante, metil y propil parabenos como preservativos, un colorante y saborizante tal como sabor de cereza o naranja. Naturalmente, cualquier material utilizado para preparar cualquier forma de unidad de do-

sificación debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas.

Los nuevos compuestos de la fórmula (III) de la presente invención puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



donde n, R_3, R_4, R_5 y ARILO son como se han definido anteriormente aquí; X es cloro, bromo, iodo, -S-R ó $-SO_2R$; en donde R es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, p-tolilo, bencilo, p-metoxibencilo y similares; e Y es el residuo activador de carbonilo de un reactivo unidor de péptido o un grupo de las fórmulas:

-OR' ,  ó 

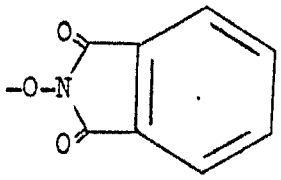
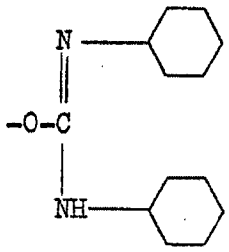
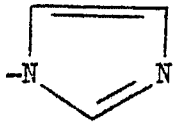
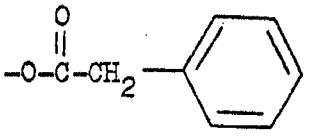
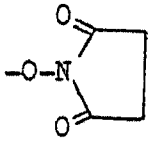
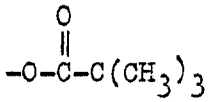
en donde R' es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, p-tolilo, p-metoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, trimetilsililo, 2-trimetilsililetilo, y similares o un grupo protector de carbonilo apropiado; y R_5 es como se ha definido anteriormente aquí.

De acuerdo con el esquema de reacción precedente, el grupo carboxilo de un ácido ω-aroilalcanóico apropiadamente sustituido (IV) se convierte en un derivado de carbonilo activado (V) o de acuerdo con el esquema de reacción, derivados (VI) (Y = OH) y (VII) (Y = OH) son convertidos en derivados de carbonilo activados. Los derivados de carbonilo activados de (V), (VI) y (VII) se preparan por reacción de los ácidos libres bajo condiciones de reacción normales para activar los grupos carboxilo de los aminoácidos N-protegidos. Por ejemplo, se preparan anhídridos mixtos <u>in situ</u> por tratamiento de los ácidos libres con bases tales como trialquilamina (trietilamina y similares), N-metilmorfolina, piridina, N-metilpiperidina, y similares para proporcionar las sales de amina que se hacen reaccionar con cloroformiato de alquilo inferior, tales como cloroformiato de etilo, cloroformiato de t-butilo, cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de bencilo, cloroformiato de tritilo y similares. Alternativamente, los ácidos libres se hacen reaccionar N,N'-carbonildiimidazol o reactivos unidores de péptido relacionados tales como N,N'-carbonil-1,2,4-triazol para formar derivados de carbonilo activados. Deriva

dos donde Y es O-hidroxisuccinimida ó O-hidroxiftalimida son preparados por reacción de los ácidos libres con N-hidroxisuccinimida ó N-hidroxiftalimida en presencia de una carbodiimida tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida. Derivados en donde Y es un residuo de un reactivo unidor de péptido o un éster activado se hacen reaccionar con L-prolina o derivados de L-prolina bajo condiciones de unión convencionales.

Las amidas se obtienen haciendo reaccionar un halogenuro de ácido de (IV) o preferiblemente un derivado de carbonilo activado (V) con L-prolina o un éster de L-prolina tal como un alquil(C_1-C_4)éster, bencil éster, 2,4,6-trimetilbencil éster y otros derivados de L-prolina con una función de ácido protegida que es eliminada en la siguiente etapa. Las condiciones de reacción para la formación de los derivados de carboxilo activados y condiciones para la unión a L-prolina o derivados de L-prolina, tales como tiempo, temperatura, solventes, etc., son bien conocidos en el arte. En general, las reacciones se llevan a cabo a 0°C-50°C en solventes tales como tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno y similares durante 1 a 24 horas.

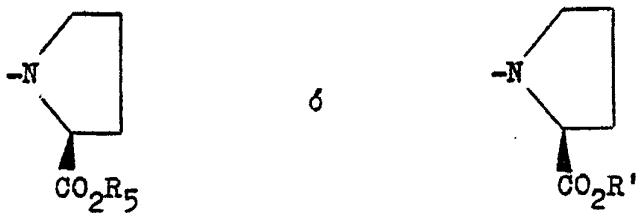
Mayor explicación del significado de los términos empleados aquí es proporcionada en la siguiente Tabla en donde se indican reactivos típicos de unión de péptido en la columna izquierda y los resíduos activadores de carbonilo correspondientes se indican en la columna derecha:

Reactivo	-Y
N-hidroxiftalimida	
diciclohexilcarbodiimida	
N,N'-carbonildiimidazol	
cloroformiato de bencilo	
N-hidroxisuccinimida	
éster activado	-S-Arilo
anhídrido mixto	 -O-C-O-alquilo $-SO_2$-Arilo

Numerosos otros reactivos unidores de péptido se encuentran disponibles y son bién conocidos en el arte tales como éteres insaturados, α-cloro-vinil etil éter, etoxiacetileno, cetenimínas, cetenonos, inaminas, iones de aciloxifosfonio, EEDQ, tetracloruro de silicio, sales de 1,2-oxazolio, y similares. Todos estos proveen un resíduo activador de carbonilo (-Y) y pueden fácilmente utilizarse para la conversión de (VI) en (V) cuando Y debe ser un "resíduo activador de carbonilo de un reactivo unidor de péptido". Las condiciones de reacción para tales conversiones son bién conocidas en el arte y pueden fácilmente hallarse en referencias bibliográficas tal como SYNTHESIS, Sept. 1972, páginas 453-463 por Klausner & Bodansky.

La conversión de los intermediarios (V) en los correspondientes derivados de ácido 3-(X-sustituidos)propiónico o 4-(X-sustituido)butírico (VI) en donde X consiste en los grupos salientes definidos anteriormente aquí es fácilmente lograda por métodos convencionales bien conocidos en el arte. Por ejemplo, los derivados de cloro, bromo y iodo pueden prepararse tratando un compuesto de la fórmula (V) con un agente halogenante tal como cloro, bromo, N-iodosuccinimida, y similares en un solvente tal como cloroformo, tetracloruro de carbono, ácido acético o dioxano a 25°-75°C durante 12-24 horas. Aquellos compuestos en donde X es -S-R pueden obtenerse a partir de los halo derivados por tratamiento con un mercáptido de metal alcalino bajo condiciones normales. Los correspondientes derivados en donde $X=SO_2R$ pueden obtenerse por oxidación de los correspondientes mercapto derivados con agentes oxidantes tales como ácido meta-periódico y similares en un solvente inerte a 10°-100°C, durante 1-24 horas. Según se desee, los

ácidos W-aroilalcanóicos (IV) pueden unirse a un derivado de L-prolina



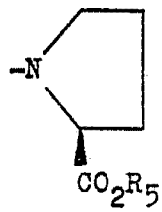
para proporcionar intermediarios (V) que luego son convertidos en productos (III) a través de los intermediarios (VI) y (VII). Alternativamente, los intermediarios (V) en donde Y es un grupo protector de carboxilo pueden convertirse en los intermediarios (VI) ó (VII) en cuyo momento del grupo protector puede eliminarse y los intermediarios (VI) ó (VII) unirse a L-prolina o derivados de L-prolina.

Los ácidos -aroilalcanóicos (IV) en donde R_4 es diferente a hidrógeno tienen un átomo de carbono asimétrico y los D y L isómeros pueden prepararse por desdoblamiento de la mezcla racémica. La activación del grupo carboxilo de los isómeros desdoblados luego proporcionan los compuestos de la estructura (V) en donde el átomo de carbono que lleva el grupo R_4 tienen ya sea la configuración D ó L. La conversión de los compuestos desdoblados de la estructura (V) en los intermediarios reactivos (VI) proporcionan compuestos que son diaestereoisómeros. Cada diaestereoisómero luego puede convertirse en compuesto de la estructura (VII) como se indica en el esquema de reacción. Alternativamente, compuestos racémicos de la estructura (IV) en donde R_4 es alquilo inferior pueden unirse a L-prolina o derivados de L-prolina para proporcionar compuestos de la estructura (V) que existen como forma diaestereoisómera y pueden separarse mediante medios convencionales, por

ejemplo, las formas diaestereoisómeras de 1-(3-benzoil-2-metil-propionil)-L-prolina pueden separarse mediante cristalización preferencial de un diaestereoisómero y aislación de los otros diaestereoisómeros de los licores madre. De esta manera pueden prepararse formas diaestereoisoméricas del tipo estructural (VI) y convertirse en los compuestos de la estructura (III) que son inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensión. Los intermediarios reactivos (VI) se hacen reaccionar con el anión de un tioácido de fórmula

$$R_8\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}SH$$

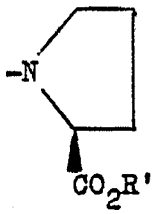
en donde R_8 es fenilo, alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono u otros reactivos tiolantes ($H\text{-}R_3$). Aniones adecuados de tioácidos y reactivos tiolantes útiles en la reacción de desplazamiento son aquellos a partir de metales alcalinos, metales alcalinotérreos (X^+, Na^+), tales como calcio y magnesio, y bases orgánicas tales como amoniaco, trialquilaminas, y similares. La eliminación del grupo acilo por reacción con hidroxilaminas, hidróxido de zmonio o bases inorgánicas diluidas proporcionan los compuestos de la estructura (III) en donde R_3 es mercapto. Bajo condiciones apropiadas los intermediarios (VI) y (VII) en donde X es -S-R e Y es



pueden convertirse directamente en productos (III) en donde R_3 es -SH por eliminación de un grupo protector de tio. Por ejemplo, derivados en donde R es un grupo protector tio tal como t-butilo, p-metoxibencilo, $PhCH_2O_2CS$- y similares pueden

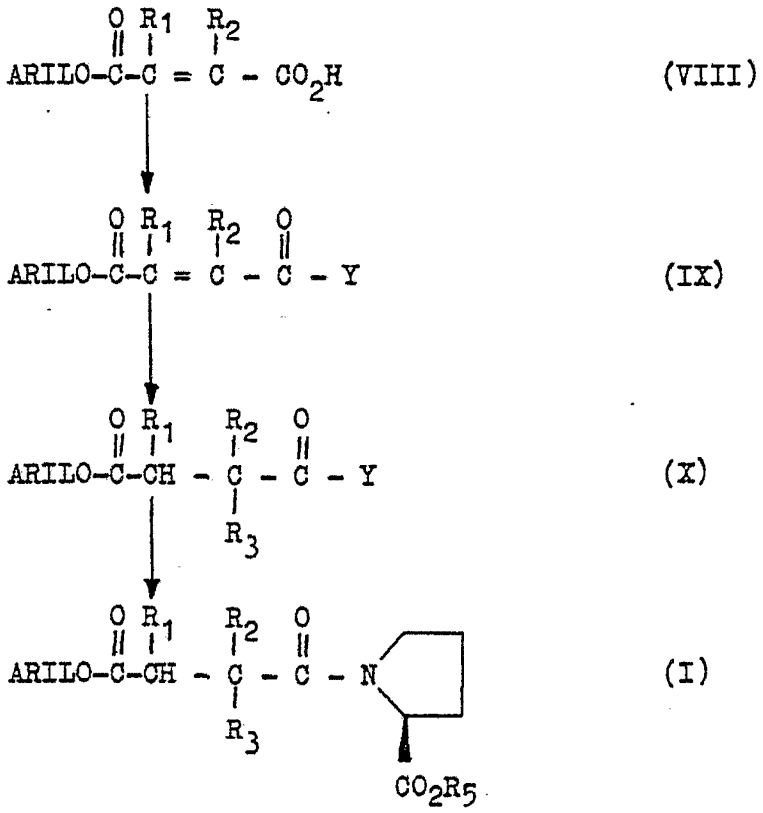
desbloquearse bajo condiciones ácidas [HBr-HOAc, CF_3CO_2H, $(CF_3CO_2)_2Hg$ y similares] conocidas en el arte.

Derivados (VII) en donde Y es

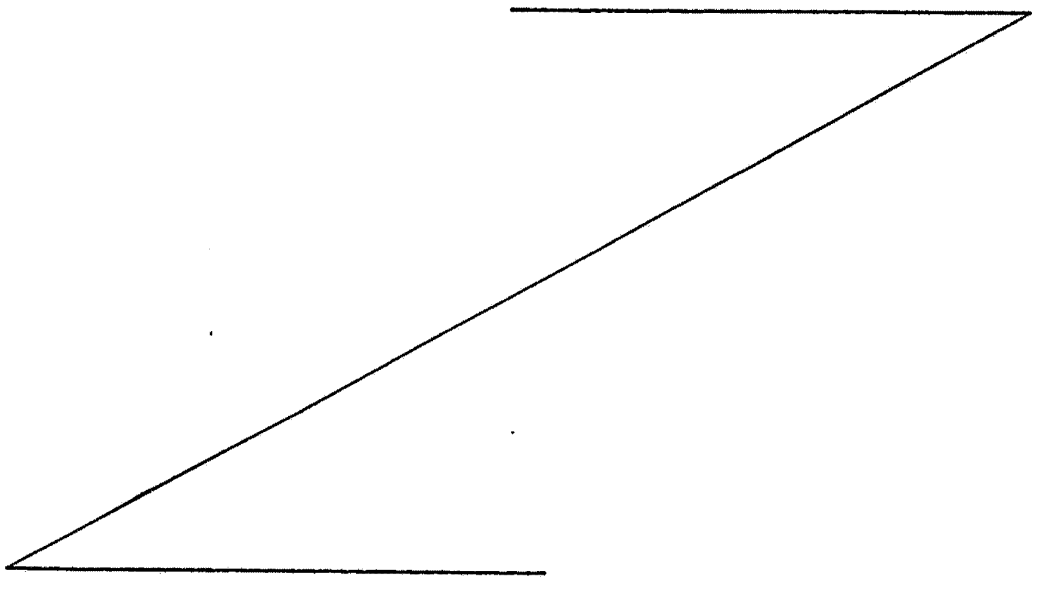


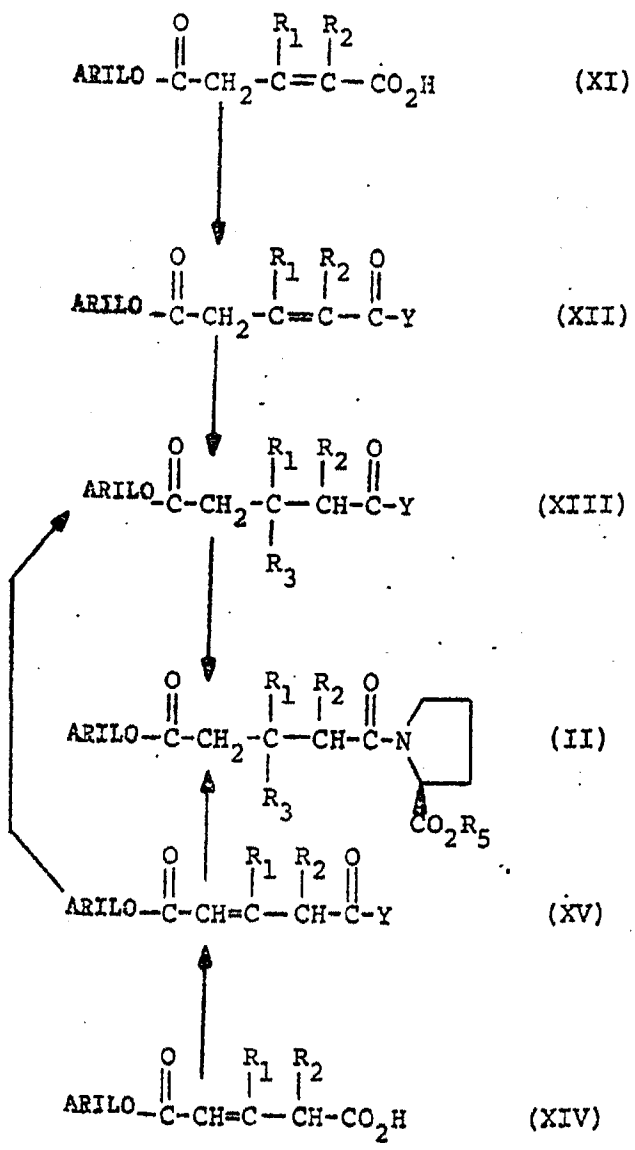
y R_3 es como se ha definido anteriormente y R' es un grupo protector de carboxilo pueden convertirse en productos (III) (R_5= H) por eliminación del grupo protector de carboxilo bajo condiciones convencionales. En general se prefieren grupos protectores de carboxilo que son eliminados bajo condiciones ácidas. Por ejemplo, t-butilésteres son disociados por tratamiento con ácido trifluoracético o ácido trifluoracético acuoso a 0°C-50°C durante 1 a 24 horas. Trimetilsililo y 2-trimetilsililetilo son eliminados bajo condiciones convencionales conocidas en el arte. Las reacciones ilustradas en el esquema de reacción pueden llevarse a cabo con ésteres (R_5 = alquilo inferior) para proporcionar productos (III) en donde R_5 es alquilo inferior. En los productos (III) en donde R_5 es t-butilo) el grupo éster puede eliminarse en presencia de ácido trifluoracético para proporcionar los derivados de ácido libre de (III).

Los nuevos compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



y los nuevos compuestos de fórmula (II) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

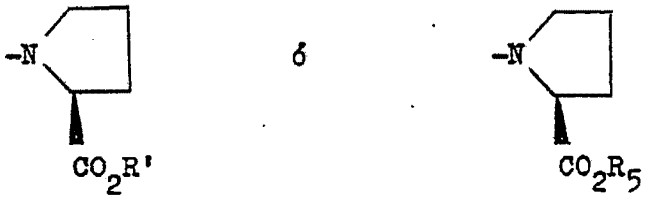




en donde R_1, R_2, R_3, R_5, ARILO e Y son como se han definido anteriormente aquí. De acuerdo con los esquemas de reacción precedentes, un ácido ω-aroilacrílico apropiadamente sustituido (VIII), ácido ω-aroilcrotónico (XI) o ácido 3-aroil-3-butenóico (XIV) se convierten en un derivado de carbonilo activado (IX), (XII) ó (XV). Las condiciones de reacción para la formación de tales derivados de carbonilo activados tales como

tiempo, temperatura, solvente, etc., son bién conocidas en el arte y se han descrito anteriormente aquí para la conversión de (IV) en productos (III). Los derivados de carboxilo activados (IX), (XII) y (XV) se preparan por tratamiento de los ácidos libres (VIII), (XI) ó (XIV) con reactivos unidores de péptidos como se ha descrito anteriormente aquí. (Ver tabla de resíduos activantes de carbonilo).

Los derivados (IX), (XII) ó (XV) en donde Y es un residuo de un reactivo unidor de péptido o un éster activado se hacen reaccionar con L-prolina o un derivado de L-prolina de las fórmulas:

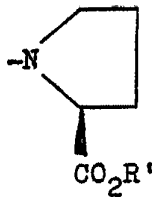


en donde R' y R_5 son como se han definido anteriormente para proporcionar intermediarios que contienen un doble enlace en combinación con un grupo carbonilo. Los intermediarios (IX), (XII) y (XV) se hacen reaccionar con un reactivo tiolante que proporciona los productos (I) ó (II) directamente o los intermediarios (X) ó (XIII) convertibles en los productos (I) ó (II). La posición del doble enlace determina la dirección de la 1,4--adición del reactivo tiolante como se indica en el esquema de reacción. Los reactivos tiolantes se agregan como 1,4- al carbonilo cetona de los intermediarios (VIII), (IX), (XIV) y (XV) que la adición ocurre en 1,4 respecto al grupo carboxilo en los derivados (XI) y (XII). Reactivos tiolantes apropiados son H_2S, $H\text{-}S\text{-}C(CH_3)_3$, y $H\text{-}R_3$ en donde R_3 es como se ha definido anteriormente aquí. Reactivos preferidos son sulfuro de hidrógeno o un agente tiolante de la fórmula:

$$R_8\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}SH$$

en donde R_8 es hidrógeno, fenilo o alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono.

Las condiciones preferidas para la adición de un reactivo tiolante son reacciones en solventes inertes tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, alcanoles inferiores y similares a 0°C hasta 100°C durante 1 a 24 horas. La conversión de los compuestos (X) y (XIII) en donde Y es un grupo de la fórmula



y R' es un grupo protector de carboxilo según se ha definido anteriormente y se lleva a cabo por eliminación del grupo protector para proporcionar productos (I) y (II) en donde R_5=H. Se prefieren grupos protectores de carboxilo que son eliminados bajo condiciones ácidas. Las reacciones ilustradas en el esquema de reacción pueden llevarse a cabo con ésteres L-prolina (R_5=alquilo inferior) para proporcionar los productos (I) y (II) en donde R_5 es alquilo inferior. En los productos en donde R_5 es t-butilo el grupo éster puede eliminarse en presencia de ácido trifluoracético o ácido trifluoracético acuoso para proporcionar los derivados de ácido libre de (I) y (II). La conversión de compuestos de las fórmulas (X) y (XIII) en productos finales (I) y (II) se logra como se estableció anteriormente aquí para la conversión de (VII) en (III). Derivados que contienen un grupo protector de tio pueden convertirse

en productos (I) ó (II) en donde R_3 es -SH para eliminar el grupo protector bajo condiciones convencionales.

La invención se describirá con más detalle en combinación con los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1

Acido 2-Metil-3-(m-fluormetilbenzoil)propiónico

A una solución de 60,0 g de α-(m-trifluormetil)fenil-4-morfolina acetonitrilo en 200 ml de tetrahidrofurano se agregan 10 ml de hidróxido de potasio al 30 % en etanol, seguido por la rápida adición de 22,0 ml de metacrilonitrilo (exotérmico). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y el solvente se elimina. Al residuo se agregan 200 ml de ácido y 20 ml de agua y esta mezcla se somete a reflujo durante 2 horas. El solvente se elimina en vacío y se agrega al residuo 200 ml de ácido clorhídrico 6N. Esta mezcla se somete a reflujo durante 18 horas, se enfría y se extrae con diclorometano. El extracto de diclorometano se hace pasar a través de una columna de silicato de magnesio hidratado. El eluado se concentra en vacío y se cristaliza en diclorometano-hexano para proporcionar 55 g de cristales blancuzcos. Estos cristales se disuelven en diclorometano y se extraen con solución de bicarbonato de sodio saturado. El extracto acuoso se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se hace pasar a través de silicato de magnesio hidrato y el eluado se concentra. El residuo se cristaliza en diclorometano-hexano proporcionando 39 g del producto deseado como cristales blancuzcos p.f. 90-91°C.

Ejemplo 2

Acido 3-(m-Fluorbenzoil)-2-metilpropiónico

A una solución de 48,0 g de α-(m-fluorfenil)-4-mor-

folinoacetonitrilo en 200 ml de tetrahidrofurano se hace reaccionar como se describió en el Ejemplo 1, proporcionando 34 g del producto deseado como cristales blancuzcos, p.f. 192-194°C.

Ejemplo 3

Metil éster de 1-(3-Benzoilpropionil)-L-prolina

Una mezcla de 3,56 g de ácido 3-benzoilpropiónico y 3,24 g de N,N-carbonildiimidazol en 30 ml de tetrahidrofurano se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega una porción de 3,32 g de clorhidrato de metil éster de L-prolina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2,5 días. El solvente se elimina en vacío. Al residuo se agrega agua y diclorometano y la capa orgánica se separa, se lava con agua, luego con ácido clorhídrico 0,1N y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina en vacío, proporcionando 5,0 g del producto deseado como cristales blancuzcos, p.f. 66-70°C.

Ejemplo 4

Acido 3-Bromo-3-(p-fluorbenzoil)propiónico

A una solución de 19,62 g de ácido 3-(p-fluorbenzoil)propiónico en 100 ml de ácido acético, se agregan 16 g de bromo. La mezcla se agita durante 18 horas y luego el solvente se elimina. Se agrega hielo y agua y el residuo y la mezcla se filtran. El sólido se lava con agua y luego se disuelve en 80 ml de acetona. La solución se diluye con 400 ml de hexano y se deja evaporar a temperatura ambiente hasta un volumen de 125 ml. Se agrega una porción de 100 ml de hexano y la mezcla se filtra, proporcionando 24,6 g del producto deseado como cristales color canela, p.f. 131-135°C.

Ejemplo 5

Acido 2-Metil-3-(benzoil)-propiónico

A una solución de 40,4 g de α-(fenil)-4-morfolina-acetonitrilo en 400 ml de tetrahidrofurano se agregan 10 ml de hidróxido de potasio al 30 % en etanol. Se agrega gota a gota (exotérmico) una porción de 21 ml de metacrilonitrilo y la mezcla se agita durante 18 horas. El solvente se elimina en vacío, el residuo se disuelve en éter-acetona y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se tritura con hexano, se enfría y se filtra para proporcionar 51,1 g de 4-metil-2-morfolino-2-(fenil)glutaronitrilo como cristales blancos, p.f. 93-98°C.

Una mezcla de 5,0 g de 4-metil-2-morfolino-2-(fenil)-glutaronitrilo, 26 ml de ácido acético y 2,9 ml de agua se somete a reflujo durante 1 hora. El solvente se elimina en vacío y la goma residual se divide entre agua y diclorometano. El diclorometano se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina, proporcionando 2-metil-3-(benzoil)propionitrilo como una goma. Se agrega a esta goma una porción de 30 ml de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se somete a reflujo durante una hora, se enfría, se filtra y el sólido se lava con agua, proporcionando el producto deseado como cristales blancos, p.f. 143-145°C.

Ejemplo 6

Acido 2-Metil-3-(p-trifluormetilbenzoil)propiónico

A una solución de 54,0 g de α-(p-trifluormetilfenil)-4-morfolinoacetonitrilo en 400 ml de tetrahidrofurano se agregan 10 ml de hidróxido de potasio al 10 % en etanol. Se agrega gota a gota (exotérmico) una porción de 28 ml de metacrilonitrilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se elimina. El aceite residual se disuelve en éter y la solución se lava con agua, solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente

se elimina y el residuo se cristaliza en hexano que contiene una pequeña cantidad de éter. El sólido amarillo gomoso se disuelve en acetona, se calienta a ebullición y se agrega hexano hasta que se separan cristales. Estos cristales se recuperan por enfriamiento y filtración y se recristalizan dos veces en acetona-hexano proporcionando 16,1 g de 4-metil-2-morfolino-2-(p-trifluormetilfenil)glutaronitrilo como cristales blancos, p.f. 156-159°C.

Una mezcla de 35 g de 4-metil-2-morfolino-2-(p-trifluormetilfenil)glutaronitrilo en 170 ml de ácido acético y 17,5 ml de agua se somete a reflujo durante 2 horas. El solvente se elimina y el residuo se tritura con hexano-éter, proporcionando un sólido anaranjado. Este sólido se recristaliza en acetona-hexano, proporcionando 17,7 g de 2-metil-3-(p-trifluormetilbenzoil)propionitrilo como cristales amarillos, p.f. 94-96°C.

Una mezcla de 13,0 g de 2-metil-3-(p-trifluormetilbenzoil)propionitrilo en 130 ml de ácido clorhídrico concentrado se somete a reflujo durante 5 horas, luego se enfría y se filtra. El sólido se lava con agua proporcionando 13,7 g del producto deseado como cristales blancuzcos, p.f. 116-119°C.

Ejemplo 7

Ester de hidroxisuccinimida de ácido 2-Metil-3-(benzoil)propiónico

A una mezcla de 12,86 g de ácido 2-metil-3-(benzoil)-propiónico (Ejemplo 5) y 7,71 g de N-hidroxisuccinimida en 70 ml de dioxano se agrega una solución de 13,8 g de diciclohexilcarbodiimida en 50 ml de dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra y el filtrado se concentra en vacío hasta un aceite. Este aceite se cristaliza

con hexano que contiene una pequeña cantidad de éter. El sólido se recristaliza en diclorometano, proporcionando 12,0 g del producto deseado como cristales blancos, p.f. 112-115°C.

Ejemplo 8

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

A una solución de 26,4 g de ácido benzoilacrílico y 17,25 g de N-hidroxisuccinimida en 165 ml de dioxano se agrega una solución de 30,9 g de diciclohexilcarbodiimida en 120 ml de dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra y el filtrado se concentra hasta sequedad en vacío. El aceite residual se tritura con hexano proporcionando un sólido ceroso. Este sólido se disuelve en 250 ml de diclorometano y se agrega hexano hasta que la solución se vuelve turbia. Enfriamiento y filtración proporcionan 18,2 g del éster de hidroxisuccinimida de ácido benzoilacrílico como cristales amarillos. Estos cristales se suspenden en 240 ml de etanol y se agregan a una solución de 7,71 g de L-prolina y 11,26 g de bicarbonato de sodio en 240 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se concentra hasta la mitad de su volumen. La mezcla se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con diclorometano. El extracto se lava con agua y solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina en vacío dejando una goma que se tritura con acetato de etilo-hexano-ácido acético (75:25:2) proporcionando 10,1 g de 1-(3-benzoilacriloil)-L-prolina como cristales blancuzcos, p.f. 122-124°C.

Una mezcla de 2,57 g de 1-(3-benzoilacriloil)-L-prolina, 1,42 ml de ácido tioacético y 30 ml de tetracloruro de carbono se agita durante una hora y luego se concentra en va-

cío hasta una goma color ámbar. Esta goma se disuelve en diclorometano y el solvente se elimina en vacío varias veces proporcionando el producto deseado como un vidrio blancuzco.

Ejemplo 9

1-(3-Benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina

A una solución de 4,8 g de L-prolina y 6,97 g de bicarbonato de sodio en 170 ml de agua se agrega una suspensión de 12,0 g de éster de hidroxisuccinimida de ácido 2-metil-3-(benzoil)propiónico (Ejemplo 7) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El volumen se reduce a 50 % en vacío y mientras se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico. La mezcla se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se lava con solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina en vacío proporcionando la goma. Esta goma se disuelve en 60 ml de ácido acético caliente, se agregan 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y mientras se enfría se agrega agua hasta que la solución es turbia. Enfriamiento y filtración proporcionan un sólido que se recristaliza en acetona-diclorometano para proporcionar el producto deseado como cristales blancos, p.f. 218 - 220° (designado isómero A).

Los licores madre de los cuales se cristaliza el isómero A se concentran hasta un vidrio. El vidrio se purifica por cromatografía para proporcionar un vidrio (designado isómero B). Estos dos isómeros designados A y B son los dos diastereoisómeros en donde el carbono quiral que lleva el grupo 2-metilo está en la configuración R ó S.

Ejemplo 10

Acido 3-Acetiltio-3-(4-fluorbenzoil)propiónico

Una mezcla de 2,75 g de ácido 3-bromo-3-(p-fluorben-

zoil)propiónico (Ejemplo 4), 2,3 g de tioacetato de potasio y 40 ml de acetonitrilo se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El residuo se mezcla con agua y se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina en vacío proporcionando el producto deseado como una goma.

Ejemplo 11

1-(3-Benzoil-3-bromo-2-metilpropionil)-L-prolina

A una mezcla de 1,25 g de 1-(3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina (isómero A del Ejemplo 9) en 30 ml de ácido acético, se agregan 0,7 g de bromo en 10 ml de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, el solvente se concentra en vacío hasta la mitad de su volumen y la mezcla se vierte en hielo y agua. Esta mezcla se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se lava con agua, luego solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina en vacío proporcionando una goma. Esta goma se disuelve en diclorometano, se agrega hexano y el solvente se elimina a temperatura ambiente proporcionando un vidrio blanco. Este vidrio se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo-hexano-ácido acético (75:25:2) proporcionando 1,25 g del producto deseado como un vidrio blanco (derivado 3-bromo del isómero A).

De manera similar se hace reaccionar 1-(3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina (isómero B del Ejemplo 9) con bromo en ácido acético para proporcionar un vidrio (derivado 3-bromo del isómero B).

Ejemplo 12

1-(3-Acetiltio-3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina

A una suspensión de 0,47 g de tioacetato de potasio en 10 ml de etanol se agregan 1,25 g de 1-(3-benzoil-3-bromo-2-metilpropionil)-L-prolina (Ejemplo 11, derivado 3-bromo del isómero A). La mezcla se agita durante 18 horas, el solvente se elimina en vacío y el residuo se divide entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lava con agua, luego solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina en vacío proporcionando un vidrio amarillo que se disuelve en 10 ml de etanol, Se agrega una porción de 0,47 g de tioacetato de potasio y el procedimiento precedente se repite proporcionando un vidrio amarillo. Este vidrio se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo-hexano-ácido acético (75:25:2) proporcionando 0,28 g del producto deseado como un vidrio amarillo.

De manera similar se hace reaccionar 1-(3-benzoil-3-bromo-2-metilpropionil)-L-prolina (Ejemplo 11, derivado 3-bromo del isómero B) con tioacetato de potasio para proporcionar un vidrio.

Ejemplo 13

Ester de hidroxisuccinimida del ácido 3-(p-clorobenzoil)propiónico

A una mezcla de 10,7 g de ácido 3-(p-clorobenzoil)-propiónico y 5,75 g de N-hidroxisuccinimida en 100 ml de dioxano se agregan 10,3 g de diciclohexilcarbodiimida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se refrigera durante 18 horas. Filtración y evaporación del filtrado proporciona un residuo que se refrigera con éter de petróleo (p.eb. 30-60°C) proporcionando un sólido gomoso color canela. Este sólido se disuelve en 50 ml de diclorometano. Se agrega una porción de 50 ml de éter de petróleo (p.eb. 30-60°C)

produciendo turbidez. Esta mezcla se enfría y el producto deseado se recupera por filtración como cristales blancos, p.f. 121-123°C.

Ejemplo 14

Ester de hidroxisuccinimida de ácido 3-(p-fluorbenzoil)propiónico

A una solución de 25,0 g de ácido 3-(p-fluorbenzoil) propiónico y 14,7 g de N-hidroxisuccinimida en 140 ml de dioxano se agrega una solución de 26,4 g de diciclohexilcarbodiimida en 100 ml de dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad en vacío, dejando un aceite rojo. Este aceite se refrigera con hexano proporcionando un sólido rojo. Este sólido se disuelve en 200 ml de diclorometano y se agregan 200 ml de hexano produciendo turbidez. La mezcla se enfría en un baño de hielo durante 2 horas proporcionando el producto deseado como cristales blancos, p.f. 130-132°C.

Ejemplo 15

Ester de hidroxisuccinimida de ácido 3-Benzoilpropiónico

A una solución parcial de 53,4 g de ácido 3-benzoilpropiónico y 34,5 g de N-hidroxisuccinimida en 325 ml de dioxano se agrega una solución de 61,8 g de diciclohexil carbodiimida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se tritura con hexano y se filtra proporcionando un sólido que se disuelve en 700 ml de diclorometano y se filtra. Al filtrado se agrega una porción de 700 ml de hexano produciendo turbidez. Refrigeración produce un sólido que se recupera por filtración y se lava con 250 ml de diclorometano-hexano (1:1) proporcionando el producto deseado como

cristales blancos, p.f. 130-132°C.

Ejemplo 16

1-(3-Benzoilpropionil)-L-prolina

A una solución de 25,5 g de L-prolina y 37,3 g de bicarbonato de sodio en 800 ml de agua se agrega una suspensión de 61,0 g de éster de hidroxisuccinimida de ácido 3-benzoilpropiónico (Ejemplo 15) en 800 ml de etanol. La mezcla se concentra hasta la mitad de su volumen, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se lava con agua, cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina bajo vacío para proporcionar una goma anaranjada que se refrigera a un sólido con éter que contiene un poco de diclorometano. Este sólido se recristaliza en 250 ml de acetona desplazando con hexano, enfriamiento durante 2 horas proporciona 32,6 g del producto deseado como cristales blancos, p.f. 95 - 97°C.

Ejemplo 17

1-[3-(4-Fluorbenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 10,6 g de L-prolina, 15,5 g de bicarbonato de sodio en 370 ml de agua se agrega una suspensión de 26,9 g de éster de hidroxisuccinimida de ácido 3-(p-fluorbenzoil)propiónico (Ejemplo 14) en 370 ml de etanol. La mezcla se trata como se describió en el Ejemplo 16, proporcionando 13,1 g del producto deseado como cristales blancos, p.f. 127-129°C.

Ejemplo 18

1-[3-(4-Clorobenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 2,30 g de L-prolina y 3,36 g de bicarbonato de sodio en 50 ml de agua se agrega una solución

parcial de 5,96 g de éster de hidroxisuccinimida de ácido 3-(p-clorobenzoil)propiónico (Ejemplo 13) en 60 ml de etanol. Se sigue el procedimiento del Ejemplo 16 proporcionando 3,37 g del producto deseado, p.f. 137-138°C.

Ejemplo 19

1-[3-Bromo-3-(4-Fluorbenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 10,26 g de 1-[3-(4-fluorbenzoil-propionil]-L-prolina (Ejemplo 17) en 100 ml de ácido acético se agregan tres gotas de bromuro de hidrógeno al 30 % en ácido acético. Luego se agrega gota a gota una solución de 5,6 g de bromo en 20 ml de ácido acético y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evapora hasta un tercio de su volumen, se vierte en hielo y agua y se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se lava dos veces con agua y luego con solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad en vacío con moderado calentamiento, proporcionando un vidrio blanco. Este vidrio se raspa del matraz proporcionando 12,2 g de polvo blanco. Este polvo se disuelve en acetato de etilo-hexano-ácido acético(75:25:2), colocado en una columna de gel de sílice de 3,81 cm x 50,8 cm y se eluye con el mismo sistema solvente, tomando cortes de 100 ml con un primer corte de 300 ml y un volumen de restricción de 400 ml. Los cortes 2, 5 y 6 se combinan y se pasan por la columna de la misma manera. El corte 2 proporciona el producto deseado como 2,0 g de un vidrio blanco.

Ejemplo 20

1-(3-bromo-3-benzoilpropionil)-L-prolina

A una solución de 8,25 g de 1-(3-benzoilpropionil)--L-prolina (Ejemplo 16) en 80 ml de ácido acético se agregan 5 gotas de bromuro de hidrógeno al 30 % en ácido acético seguido

por 4,80 g de bromo en 20 ml de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se evapora hasta un tercio de su volumen, se vierte en hielo y agua y se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad proporcionando el producto deseado como 10,3 g de un vidrio blanco.

Ejemplo 21

1-(3-Acetiltio-3-benzoilpropionil)-L-prolina

A una mezcla agitada de 1,25 g de tioacetato de potasio en 20 ml de etanol se agrega una solución de 3,54 g de 1-(3-bromo-3-benzoilpropionil)-L-prolina (Ejemplo 20) en 20 ml de etanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra hasta sequedad bajo vacío y el residuo se divide entre diclorometano y agua. La capa de diclorometano se lava con solución de cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina bajo vacío para proporcionar 2,9 g del producto como un vidrio. Una muestra de 2,3 g se cromatografía sobre gel de sílice con el sistema solvente de acetato de etilo - hexano - ácido acético (75:25:2) para proporcionar 1,07 g de producto como un vidrio amarillo pálido.

Ejemplo 22

1-(3-Benzoiltio-3-benzoilpropionil)-L-prolina

A 440 mg de un hidruro de sodio en dispersión en aceite (lavado dos veces con hexano) se agrega una solución de 1,60 g de ácido tiobenzoico en 25 ml de etanol. La mezcla se agita durante 30 minutos y luego se agregan 3,54 g de 1-(3-bromo-3-benzoilpropionil)-L-prolina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se sigue el procedimiento del Ejem

plo 12 proporcionando el producto deseado como un vidrio.

Ejemplo 23

1-[3-Acetiltio-3-(4-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 3,7 g de 1-[3-bromo-3-(4-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina (Ejemplo 19) en 37 ml de etanol se agregan 1,37 g de tioacetato de potasio. Se sigue el procedimiento del Ejemplo 12 proporcionando el producto deseado como 1,02 g de un vidrio.

Ejemplo 24

1-[3-Benzoiltio-3-(4-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina

A 440 mg de un hidruro de sodio en dispersión en aceite (lavado dos veces con hexano) se agrega gota a gota una solución de 1,60 g de ácido tiobenzoico en 25 ml de etanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregan 3,7 g de 1-[3-bromo-3-(4-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina (Ejemplo 19). Se sigue el procedimiento del Ejemplo 12 proporcionando el producto deseado como 3,81 g de un vidrio blanco.

Ejemplo 25

t-butil éster de 1-[3-(4-Bromobenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 1,285 g de ácido p-bromobenzoilpropiónico y 0,50 ml de trietilamina en 25 ml de tetrahidrofurano se agita en un baño de hielo-sal a -8°C. Se agrega gota a gota una solución de 0,48 ml de clorocarbonato de etilo en 5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agita a -5°C durante 30 minutos. Se agrega gota a gota una solución de 855 mg de t-butilprolina en 10 ml de tetrahidrofurano, la solución se agita en el baño de hielo-sal durante 30 minutos y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vierte en hielo y agua, se extrae con diclorometano y

el extracto orgánico se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, luego ácido clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío hasta sequedad dejando un aceite. Este aceite se cristaliza en hexano que contiene una pequeña cantidad de éter proporcionando un sólido blancuzco que se recristaliza en acetona-hexano proporcionando el producto deseado como 505 mg de cristales blancos, p.f. 70-71°C.

Ejemplo 26

Metil éster de 1-[3-(4-Bromobenzoil)propionil]-L-prolina

Una solución de 5,14 g de ácido p-bromobenzoilpropiónico y 2,78 ml de trietilamina en 50 ml de tetrahidrofurano se agita y se enfría a -15°C en un baño de metanol-hielo-sal. Se agrega gota a gota una solución de 1,9 ml de clorocarbonato de etilo y 10 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agita a -10°C durante 30 minutos.

Una solución de 3,32 g de clorhidrato de metilprolina en 50 ml de cloruro de metileno se trata con 2,78 ml de trietilamina durante 15 minutos y luego se filtra. El filtrado luego se agrega gota a gota a la solución precedente, manteniendo la temperatura debajo de -5°C. La mezcla se agita en un baño durante 30 minutos y luego se deja volver a la temperatura ambiente en una hora. La mezcla se vierte en 300 ml de agua y se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, luego ácido clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta un aceite. Este aceite se refrigera a un sólido con éter de petróleo (p.eb. 30-60°C) y luego se recristaliza en acetona-hexano proporcionando el producto deseado como 2,09 g de cristales blancos, p.f. 84-86°C.

Ejemplo 27

Ester de hidroxisuccinimida de ácido 3-(4-Bromobenzoil)propiónico

Una solución de 41,2 g de diciclohexilcarbodiimida en 150 ml de dioxano se agrega a una solución parcial de 51,4 g de p-bromobenzoilpropiónico y 23,0 g de N-hidroxisuccinimida en 250 ml de dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se agita en un baño de hielo, se filtra y el filtrado se evapora en vacío hasta un residuo. Este residuo se tritura en hexano y se refrigera a un sólido. El sólido se disuelve en 130 ml de diclorometano y se agregan 120 ml de éter de petróleo, p.eb. 30-60°C) produciendo turbidez. Enfriamiento en un baño de hielo proporciona el producto deseado, como 31,1 g de cristales blancos, p.f. 127-129°C.

Ejemplo 28

Metil éster de 1-[3-(4-Bromobenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 3,54 g de éster de hidroxisuccinimida de ácido 3-(4-bromobenzoil)propiónico (Ejemplo 27) y 1,66 g de clorhidrato de metilprolina en 10 ml de acetonitrilo se agrega 1,75 ml de diisopropiletilamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se evapora en vacío hasta un residuo. Este residuo se disuelve en diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío hasta una goma. Esta goma se refrigera a un sólido con hexano y luego se recristaliza en acetona-hexano proporcionando el producto deseado como 2,01 g de un sólido blanco, p.f. 78-82°C.

Ejemplo 29

Metil éster de 1-[3-(4-Bromobenzoil)propionil]-L-prolina

Se repite el procedimiento del Ejemplo 28, utilizando

21,8 ml de trietilamina en lugar de la diisopropiletilamina y utilizando 27,3 g de éster de hidroxisuccinimida de ácido 3-(4-bromobenzoil)propiónico, 13,0 g de clorhidrato de metilprolina y 150 ml de acetonitrilo. El producto deseado se recupera como 16,6 g de cristales blancos, p.f. 83-85°C.

Ejemplo 30

Metil éster de 1-[3-(4-Bromobenzoil)-3-bromopropionil]-L-prolina

A una solución de 3,52 g de metil éster de 1-[3-(4-bromobenzoil)propionil]-L-prolina (Ejemplo 29) en 50 ml de tetracloruro de carbono se agrega gota a gota una solución de 0,51 ml de bromo en 20 ml de tetracloruro de carbono. Luego de 30 minutos se agregan dos gotas de ácido bromhídrico al 30% en ácido acético y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se decanta de la goma resultante. La goma se disuelve en diclorometano, se lava dos veces con agua, una vez con solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se clarifica con carbón vegetal. El filtrado se evapora hasta sequedad en vacío proporcionando el producto deseado como 3,87 g de una goma.

Ejemplo 31

Metil éster de bromuro de 2-[α-[(2-Carboxi-1-pirrolilcarboxi)metil]fenaciltio]-1-metilpiridino

A una solución de 7,5 g de 1-[3-(4-bromobenzoil)-3-bromopropionil]-L-prolina en 50 ml de acetonitrilo se agrega una solución de 2,1 g de 1-metil-2-(1H)-piridintiona en 30 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y el solvente se elimina bajo vacío para proporcionar un vidrio blanco. El vidrio se tritura con éter, se filtra y el sólido se lava con éter y éter de petróleo (p.eb.

30-60°C) para proporcionar 8,0 g del producto como un polvo color crema.

Ejemplo 32

1-[3-(4-Bromobenzoil)-3-tiopropionil]-L-prolina

Una porción de 5,2 g de metil éster de bromuro de 2-[a-[(2-carboxi-1-pirrolilcarboxi)metil]fenaciltio]-1-metilpiridino, (Ejemplo 31) se suspende con 50 ml de agua y se extrae con cloroformo. El extracto se evapora hasta una goma que se combina con 50 ml de hidróxido de sodio 1N y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lava con cloroformo y la solución alcalina se vuelve ácida con ácido clorhídrico y se extrae con cloroformo. Este extracto se seca y luego se evapora hasta sequedad en vacío proporcionando un vidrio. El vidrio se refrigera a un sólido con hexano proporcionando un sólido amorfo color canela. Este sólido se cromatografía por partición sobre celite utilizando un sistema de heptano-acetato de etilo-metanol-agua (55:45:15:1). El corte número 3 proporciona el producto deseado como 539 mg de un vidrio color canela.

Ejemplo 33

Metil éster de 1-[3-Acetiltio-3-(4-bromobenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 5,28 g de metil éster de 1-[3-(4-bromobenzoil)-3-bromopropionil]-L-prolina (Ejemplo 30) en 35 ml de acetonitrilo se agrega 1,48 g de tioacetato de potasio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas, se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad en vacío dejando una goma color ámbar. Esta se disuelve en éter y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 2,54 cm x 40,64 cm, eluyendo con éter y tomando cortes de 100 ml.

El corte número 3 proporciona el producto deseado (1,64 g) como un vidrio.

Ejemplo 34

1-[3-Benzoil-3-tiopropionil]-L-prolina

A una solución de 65 mg de clorhidrato de hidroxilamina en 10 ml de metanol se agrega una solución de 0,35 g de 1-(3-benzoiltio-3-benzoilpropionil)-L-prolina en 10 ml de metanol. A la mezcla se agrega 164 mg de acetato de sodio y la mezcla se agita dos horas. El solvente se elimina y el residuo se divide entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina bajo vacío para proporcionar 174 mg de goma. Cromatografía sobre gel de sílice con solvente de acetato de etilo:hexano:ácido acético (75:25:2) proporciona el producto del Ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 35

1-[3-(4-Bromobenzoil)propionil]-L-prolina

Una mezcla de 2,64 g de metil éster de 1-[3-(4-bromobenzoil)propionil]-L-prolina (Ejemplo 26) y 26 ml de hidróxido de sodio 1N se agita a temperatura ambiente. Los sólidos se recogen por decantación, se disuelven en tetrahidrofurano y se devuelven a la solución alcalina que se agita adicionalmente a temperatura ambiente. Esta solución alcalina se lava con acetato de etilo y se vierte en ácido clorhídrico helado. Esta mezcla se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio y se evacúa hasta sequedad en vacío dejando una goma. Esta goma se tritura con éter proporcionando cristales blancos que se recristalizan en acetona-hexano proporcionando el producto deseado como 1,35 g de cristales blancos, p.f. 138-139°C.

Ejemplo 36

1-[3-(4-Bromobenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 12,65 g de prolina y 18,5 g de bicarbonato de sodio en 390 ml de agua se agrega una suspensión de 39,0 g de éster de hidroxisuccinimida de ácido 1-(3-p-bromobenzoil)propiónico (Ejemplo 27) en 390 ml de etanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se evapora hasta la mitad de su volumen y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado produciendo un aceite. Este aceite se cristaliza con refriego, a un sólido que se recristaliza en acetona-hexano proporcionando el producto deseado como 26,3 g de agujas color canela, p.f. 143-144°C.

Ejemplo 37

1-[3-(4-Bromobenzoil)-3-bromopropionil]-L-prolina

A una solución de 17,7 g de 1-[3-(4-bromobenzoil)-propionil]-L-prolina (Ejemplo 36) en 150 ml de ácido acético se agrega gota a gota, una solución de 9,0 g de bromo en 20 ml de ácido acético seguido por cinco gotas de ácido bromhídrico en ácido acético. La mezcla se agita durante 18 horas, se evapora hasta la mitad de su volumen, se vierte en 300 ml de hielo y agua y se extrae con cloruro de metileno. El extracto orgánico se lava dos veces con agua, una vez con solución de cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, se clarifica con carbón vegetal y se evapora hasta sequedad en vacío. El producto deseado se recupera como 20,5 g de un sólido amorfo blanco.

Ejemplo 38

1-[3-Acetiltio-3-(4-bromobenzoil)propionil]-L-prolina

A una suspensión agitada de 469 mg de tioacetato de potasio en 10 ml de etanol se agrega 1,76 g de 1-[3-(4-bromo-

benzoil)-3-bromopropionil_7-L-prolina (Ejemplo 37). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano, se lava con agua y solución de cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad en vacío proporcionando el producto deseado como 1,68 g de un vidrio blanco.

Ejemplo 39

1-_3-(4-Bromobenzoil)-3-benzoiltiopropionil_7-L-prolina

A 440 mg de hidruro de sodio en dispersión en aceite se agrega una solución de 1,60 g de ácido tiobenzóico en 25 ml de etanol. La mezcla se agita durante 30 minutos y luego se agregan 4,33 g de 1-_3-(4-bromobenzoil)-3-bromopropionil_7-L-prolina (Ejemplo 37) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, el solvente se elimina en vacío y el residuo se divide en entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lava con agua, luego solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad en vacío dejando un vidrio de color durazno. Una porción de 2,8 g de este vidrio se disuelve en acetato de etilo-hexano-ácido acético (75:25:2) y se coloca en una columna de gel de sílice de 2,54 cm x 38,10 cm. La columna se eluye con el mismo sistema solvente (volumen de retención de 100 ml) tomando cortes de 50 ml. El producto deseado se recupera en el corte número 2 como un vidrio.

Ejemplo 40

Ester de hidrosuccinimida de ácido 4-Benzoilbutírico

A una solución parcial de 25 g de ácido 4-benzoilbutírico en 200 ml de dioxano se agregan 14,45 g de N-hidrosuccinimida, La mezcla se agita y se agrega gota a gota una solu-

ción de 26,8 g de diciclohexilcarbodiimida en 100 ml de dioxano. La mezcla se agita durante 18 horas, se filtra y el filtrado se evapora hasta un aceite. Este aceite se refrigera a un sólido con hexano. El sólido se recristaliza en diclorometano-hexano con enfriamiento, proporcionando el producto deseado como 24,6 g de cristales blancos, p.f. 117-120°C.

Ejemplo 41

1-(4-Benzoilbutiril)-L-prolina

A una solución agitada de 9,78 g de prolina y 14,3 g de bicarbonato de sodio en 340 ml de agua se agrega una solución parcial de 24,6 g de éster de hidrosuccinimida de ácido 4-benzoilbutírico (Ejemplo 40) en 340 ml de etanol. La mezcla se agita durante 18 horas, se evapora hasta la mitad de su volumen y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado en un baño de hielo. La mezcla se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío hasta una goma. La goma se refriega a un sólido con hexano que contiene un poco de diclorometano. El sólido se disuelve en 100 ml de acetona caliente, se filtra y se agregan 150 ml de hexano. La mezcla se agita en un baño de hielo proporcionando el producto deseado como 14,9 g de cristales blancos, p.f. 102-105°C.

Ejemplo 42

1-(4-Bromo-4-Benzoilbutiril)-L-prolina

A una solución de 11,5 g de 1-(4-benzoilbutiril)-L-prolina (Ejemplo 41) en 115 ml de ácido acético se agrega gota a gota una solución de 6,4 g de bromo en 25 ml de ácido acético. La mezcla se agita durante 18 horas, se reduce a un tercio de su volumen, se vierte en hielo y agua y se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se lava con agua y solución sa

lina, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío hasta una goma amarilla. Esta goma se disuelve en diclorometano, se coloca en una columna de gel de sílice de 3,81 cm x 60,96 cm que ha sido humedecida con diclorometano y se eluye con acetato de etilo:ácido acético (1:1) tomando cortes de 100 ml. El corte número 7 proporciona 2,1 g de sólido que se disuelve en diclorometano, se filtra a través celite y se evapora hasta sequedad proporcionando el producto deseado como 2,0 g de una goma anaranjada.

Ejemplo 43

1-(4-Acetiltio-4-benzoilbutiril)-L-prolina

A una solución de 2,0 g de 1-(4-bromo-4-benzoilbutiril)-L-prolina (Ejemplo 42) en 20 ml de etanol se agregan 752 mg de tioacetato de potasio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se evapora hasta sequedad y el residuo se divide entre diclorometano y agua. La capa de diclorometano se separa, se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón vegetal y se evapora hasta una goma. Esta goma se disuelve en acetato de etilo-hexano-ácido acético (75:25:2) y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 2,54 cm x 38,10 cm (volumen de retención de 100 ml) tomando cortes de 50 ml. Los cortes 3-6 se combinan para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 44

Metil éster de 1-[3-(3-Fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina

A una solución de 2,10 g de ácido 3-(4-fluorbenzoil)-2-metilpropiónico (Ejemplo 2) en 20 ml de tetrahidrofurano se agrega 1,62 g de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agrega 1,66 g

de metil éster de L-prolina y la agitación se continúa durante 18 horas. La mezcla se evapora hasta sequedad en vacío y el residuo se divide entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separa y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1N, agua, solución de bicarbonato de sodio y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad en vacío proporcionando el producto deseado como 1,98 g de una goma.

Ejemplo 45

1-[3-(3-Fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina

Una porción de 1,98 g de metil éster de 1-[3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina (Ejemplo 44) se disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano y se agregan 20 ml de hidróxido de sodio 1N. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se enfría en un baño de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se lava con solución de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío hasta una goma. Esta goma se tritura con éter proporcionando el producto deseado como 500 mg de un sólido blanco.

Ejemplo 46

Acido 3-(3-Clorobenzoil)-2-metilpropiónico

A una solución de 11,8 g de α-(3-clorofenil)-4-morfolinoacetonitrilo en 50 ml de tetrahidrofurano se agregan 60 gotas de una solución al 30 % de hidróxido de potasio en metanol. A la solución se agregan 4,62 ml de metacrilonitrilo. Luego de agitar una hora, la mezcla se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en diclorometano. La solución se hace pasar a través de una columna corta de silicato de magnesio hidratado y el eluente se concentra para proporcionar 15,5 g

de un aceite amarillo. El aceite se calienta en un baño de vapor con una mezcla de 75 ml de ácido acético y 5 ml de agua durante una hora. El solvente se elimina bajo vacío y se agrega agua al residuo. Filtración proporciona 11,2 g de 3-(3-clorobenzoil)-2-metilpropionitrilo como cristales, p.f. 72-75°C.

Una mezcla del compuesto precedente (7,9 g) y 75 ml de ácido clorhídrico concentrado se somete a reflujo durante una hora. La mezcla se enfría y se filtra para proporcionar 8,5 g del producto del ejemplo como cristales, p.f. 102-105°C.

Ejemplo 47

Acido 3-(4-Clorobenzoil)-2-metilpropiónico

A una mezcla de 152,2 g de ácido p-toluensulfónico y 148,1 g de morfolina en 700 ml de tetrahidrofurano se agregan 102 g de 4-clorobenzaldehido en 200 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se somete a reflujo durante 6 horas, y se enfría y se agregan 65,1 g de cianuro de potasio en 100 ml de agua. La mezcla se somete a reflujo durante 18 horas y el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y la solución se lava con solución de bisulfito de sodio y se hace pasar a través de una columna de silicato de magnesio hidratado. El filtrado se concentra hasta casi sequedad y se agrega hexano. Filtración proporciona 87,5 g de α-(4-clorofenil)-4-morfolinoacetonitrilo como cristales blancos, p.f. 70°C. Al compuesto precedente (87,5 g) en 500 ml de tetrahidrofurano se agregan 25 ml de una solución al 30 % de hidróxido de potasio en etanol. A la mezcla se agrega 33,5 ml de metacrilonitrilo. La mezcla se agita 50 horas a temperatura ambiente y el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se hace pasar a través de una columna de silicato de magnesio hidrato. El eluado se concentra y se diluye con he-

xano para proporcionar 50 g de cristales blancos, p.f. 158 - 160°C.

Una mezcla del compuesto precedente (50 g) en 400 ml de ácido acético y 100 ml de agua se somete a reflujo durante 18 horas. El solvente se elimina y el residuo se disuelve en diclorometano. La solución se hace pasar a través de una columna de silicato de magnesio hidrato y el eluado se concentra para proporcionar un aceite amarillo. Cristalización en hexano proporciona 57 g de 3-(4-clorobenzoil)-2-metilpropionitrilo como cristales, p.f. 80-82°C.

El compuesto precedente se somete a reflujo con ácido clorhídrico concentrado para proporcionar el producto del Ejemplo. p.f. 125-129°C.

Ejemplo 48

1-[3-Acetiltio-3-(1-naftoil)-2-metilpropionil]-L-prolina

A una mezcla de 133,2 g de ácido p-toluenosulfónico y 130,7 g de morfolina en 500 ml de tetrahidrofurano se agregan a 98,0 g de 1-naftaldehido y la mezcla se somete a reflujo durante 6 horas. A la mezcla enfriada se agregan 48,8 g de cianuro de potasio en 100 ml de agua y la mezcla se somete a reflujo a 18 horas. El solvente se elimina y el residuo se divide entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con diclorometano. La capa orgánica y los extractos se combinan, se lavan con solución de bisulfito de sodio saturado y se hace pasar a través de una columna de silicato de magnesio hidrato. El eluente se concentra, se diluye con hexano y se filtra para proporcionar 123 g de α-(1-naftil)-4-morfolinoacetonitrilo como cristales, p.f. 88-89°C.

Al compuesto precedente (120 g) en 500 ml de tetrahidrofurano se agregan 35 ml de una solución al 30 % de hidró-

xido de potasio en etanol y 43,6 ml de metacrilonitrilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y el solvente se elimina. Al residuo se agregan 600 ml de ácido clorhídrico 6N y la mezcla se somete a reflujo durante 18 horas. La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto orgánico se extrae con solución de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. El extracto de diclorometano se lava con solución de cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina y el residuo se tritura con hexano para proporcionar 19,2 g de ácido 3-(1-naftoil)-2-metil propiónico como cristales, p.f. 111-114°C.

El compuesto precedente (12,0 g) se disuelve en 100 ml de dioxano y se agregan 5,70 g de N-hidroxisuccinimida. A la mezcla se agregan 10,2 g de N,N-diciclohexilcarbodiimida en 100 ml de dioxano en un período de 15 minutos. La mezcla se agita durante la noche, se filtra y la torta de filtro se lava con dioxano. El diltrado se concentra, se agrega hexano y se filtra. El sólido se recristaliza en diclorometanol-hexano para proporcionar éster de hidroxisuccinimida del ácido 3-(1-naftoil)-2-metilpropiónico, como cristales blancos, p.f. 170°C.

El compuesto precedente (3,4 g) se suspende en 40 ml de etanol y se agrega a una solución de 2,30 g de L-prolina y 1,68 g de carbonato de sodio en 40 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una semana. La mezcla se concentra hasta la mitad de su volumen, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se lava con solución de cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina para proporcionar 1-[3-(1-naftoil)-2-metilpro-

pionil_7-L-prolina.

El compuesto precedente se separa en diastereoisómeros A y B y cada uno se hace reaccionar con bromo, como en el Ejemplo 19 para proporcionar 1-_7-3-bromo-3-(1-naftoil)-2-metil propionil_7-L-prolina como un vidrio (isómero A bromado e isómero bromado). Los compuestos precedentes se hacen reaccionar con tioacetato de potasio como en el Ejemplo 21 para proporcionar los productos del Ejemplo.

Ejemplo 49

1-_7-3-Acetiltio-3-(3-clorobenzoil)propionil_7-L-prolina

A una solución fría de 76 g de ácido p-toluenosulfónico en 500 ml de tetrahidrofurano se agregan 87 g de morfolina y 50,6 g de m-clorobenzaldehido. La mezcla se somete a reflujo durante 2,5 horas y se separan por destilación 100 ml, de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría y se agrega una solución de 28,6 g de cianuro de potasio en 100 ml de agua. La mezcla se somete a reflujo durante 5 horas y se concentra hasta sequedad bajo vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y la solución se lava con agua, solución de bisulfito de sodio, solución de cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución se hace pasar a través de una columna corta de silicato de magnesio hidratado. El eluente se somete a reflujo mientras se agrega hexano hasta que se separan cristales. Enfriamiento y filtración proporcionan 78 g de α-(3-clorofenil)-4-morfolinoacetonitrilo como cristales, p.f. 72-73°C.

Al compuesto precedente, (23,6 g) en 100 ml de tetrahidrofurano se agregan 120 gotas de una solución al 30 % de hidróxido de potasio en metanol. A la mezcla se agregan 4,1 ml de acrilonitrilo. Luego de agitar una hora, la mezcla se con-

centra hasta sequedad bajo vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se hace pasar a través de una columna corta de silicato de magnesio hidratado. El eluente se concentra bajo vacío para proporcionar 36,6 g de aceite amarillo. El aceite se calienta en un baño de vapor con una mezcla de 150 ml de ácido acético y 10 ml de agua durante una hora. El solvente se elimina bajo vacío y el residuo se trata con agua. La mezcla se filtra para proporcionar 18,8 g de 3-(3-clorobenzoil) propionitrilo como cristales, p.f. 49-51°C.

Una mezcla del compuesto precedente (8,1 g) y 80 ml de ácido clorhídrico concentrado se somete a reflujo durante 7 horas. Enfriamiento proporciona un aceite que se cristaliza para proporcionar 8,8 g de ácido 3-(3-clorobenzoil)propiónico como cristales, p.f. 105-107°C.

El compuesto precedente se convierte en éster de hidroxisuccinimida de ácido 3-(3-clorobenzoil)propiónico como se describió en el Ejemplo 15 y se une con L-prolina como se describió en el Ejemplo 16 para proporcionar 1-[3-(3-clorobenzoil)propionil]-L-prolina. El compuesto precedente se hace reaccionar con bromo en ácido acético como se describió en el Ejemplo 20 para proporcionar 1-[3-bromo-3-(3-clorobenzoil)propionil]-L-prolina. El compuesto precedente en una mezcla de etanol-agua (1:1) se hace reaccionar con tioacetato de potasio como en el Ejemplo 21 para proporcionar el producto del ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 50

1-[3-Acetiltio-3-(4-t-butilbenzoil)propionil]-L-prolina

A una mezcla agitada de 17,0 g de p-t-butil-benceno y 13,0 g de anhídrido succínico en 340 ml de 1,1,2,2-tetracloroetano se agregan 36 g de cloruro de aluminio. La mezcla se agita a tem

peratura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vierte en 170 ml de ácido clorhídrico 6N helado. La mezcla se evapora a temperatura ambiente durante la noche y el lodo residual se agita con 300 ml de agua hirviendo, se enfría y se filtra. El sólido se disuelve en 1,5 litros de agua hirviendo que contiene 20 g de carbonato de sodio. La mezcla caliente se filtra y el filtrado se acidifica con 100 ml de ácido clorhídrico 6N. Enfriamiento y filtración proporcionan un sólido color canela que se recristaliza en etanol-agua para proporcionar 28 g de producto, p.f. 85-89°C. Recristalización en benceno-éter de petróleo proporciona 17,0 g de ácido 3-(4-t-butilbenzoil)-propiónico como cristales de color amarillo pálido, p.f. 119-121°C.

El compuesto precedente se convierte en éster de hidroxisuccinimida de ácido 3-(4-t-butilbenzoil)propiónico como se describió en el Ejemplo 15 que se une con L-prolina para proporcionar 1-[3-(4-t-butilbenzoil)propionil]-L-prolina.

El compuesto precedente se hace reaccionar con bromo en ácido acético para proporcionar 1-[3-bromo-3-(4-t-butilbenzoil)propionil]-L-prolina como se describió en el Ejemplo 20.

El compuesto precedente en una mezcla de etanol-agua (1:1) se hace reaccionar con tioacetato de potasio como en el Ejemplo 21 para proporcionar el producto del ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 51

1-[3-Acetiltio-3-(3-trifluormetilbenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 5,0 g de α-[3-(trifluormetil)-fenil]-4-morfolinoacetonitrilo en 200 ml de tetrahidrofurano agitada a temperatura ambiente se agregan 30 gotas de hidróxido de potasio al 30 % en etanol. A la mezcla se agregan 10 ml de acrilato de etilo. Luego de una hora se agrega un adicional de

30 gotas de hidróxido de sodio al 30 % en etanol y 10 ml de acrilato de etilo. La mezcla se agita durante dos horas y el solvente se elimina bajo vacío. Se agrega tolueno varias veces y el solvente se elimina. El residuo se agita con éter, se filtra y el solvente se evapora para proporcionar Y-ciano-Y-[3-(trifluormetil)fenil]-4-morfolinobutanoato de etilo (5,6 g) como un aceite. El aceite se calienta con ácido acético glacial al 70 % durante 2 horas y el solvente se elimina. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con agua. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y el solvente se elimina para proporcionar un aceite. Una mezcla del aceite y 300 ml de ácido clorhídrico 6N se somete a reflujo durante 5 horas y se enfría y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se extrae con bicarbonato de sodio. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con diclorometano. El extracto se seca (Na_2SO_4) y el solvente se elimina. El residuo se cristaliza en hexano para proporcionar ácido 3-[3-trifluormetilbenzoil]propiónico como cristales, p.f. 80-82°C.

Como se describió en el Ejemplo 15, se prepara éster de hidroxisuccinimida de 3-(3-trifluormetilbenzoil)propiónico, y se une a L-prolina como en el Ejemplo 16. La 1-[3-(3-trifluormetilbenzoil)propionil]-L-prolina en ácido acético se hace reaccionar con bromo como en el Ejemplo 20 para proporcionar 1-[3-bromo-3-(3-trifluormetilbenzoil)propionil]-L-prolina. El compuesto precedente se hace reaccionar con tioacetato de potasio en etanol-agua (1:1) como en el Ejemplo 21 para proporcionar el producto del Ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 52

1-[3-Acetiltio-3-(3,4-diclorobenzoil)propionil]-L-prolina

A una mezcla de 122 ml de morfolina y 124 g de ácido

p-toluenosulfónico en 150 ml de tetrahidrofurano se agregan 106,3 g de 3,4-diclorobenzaldehido en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 2 horas. A la mezcla se agrega una suspensión de 45 g de cianuro de potasio en 30 ml de agua. La mezcla se somete a reflujo durante 2 horas y el solvente se elimina bajo vacío. Al residuo se agrega una solución de bisulfito de sodio y la mezcla se extrae con diclorometano. El extracto se lava con solución de bisulfito de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina bajo vacío. El residuo se disuelve en benceno y se diluye con éter de petróleo para proporcionar 122 g de α-(3,4-diclorofenil)-4-morfolinoacetonitrilo como cristales, p.f. 59-60°C.

El compuesto precedente (11,6 g) se disuelve en 125 ml de tetrahidrofurano y se agregan 60 gotas de una solución de hidróxido de potasio al 30 % en etanol. A la mezcla se agrega gota a gota 6,8 ml de acrilato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano durante 10 minutos. Luego de 1,5 horas a temperatura ambiente, el solvente se elimina bajo vacío. Se agrega tolueno y el solvente se elimina. Se agrega una mezcla de éter de petróleo-éter y la mezcla se filtra. El filtrado se concentra para proporcionar 12,9 g de aceite amarillo. El aceite se calienta con ácido acético al 70 % en un baño de vapor durante 2 horas. El solvente se elimina para proporcionar 3-(3,4-diclorobenzoil)propionato de etilo.

El compuesto precedente se calienta con ácido clorhídrico 6N para proporcionar ácido 3-(3,4-diclorobenzoil)propiónico. Como se describió en el Ejemplo 15, se prepara éster de hidroxisuccinimida del ácido 3-(3,4-diclorobenzoil)propiónico y se une a L-prolina como en el Ejemplo 16. La 1-[3-(3,4-diclo-

robenzoil)-propionil_7-L-prolina en ácido acético se hace reaccionar con bromo como en el Ejemplo 20 para proporcionar 1-_7-3-bromo-3-(3,4-diclorobenzoil)-propionil_7-L-prolina.

El compuesto precedente se hace reaccionar con tioacetato de potasio en etanol-agua (1:1) como en el Ejemplo 21 para proporcionar el producto del Ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 53

1-_7-3-Acetiltio-3-(4-cloro-3-trifluormetilbenzoil)propionil_7--L-prolina

Una muestra de 48,9 g de 5-amino-2-clorobenzotrifluoruro se convierte en 4-cloro-3-trifluormetilbenzaldehido de acuerdo con el procedimiento descrito en Organic Synthesis Coll., Vol. 5, p. 139 para dar 13,9 g de aceite.

El compuesto precedente (13,9 g) se agrega a una mezcla de 14,3 g de ácido p-toluensulfónico y 13,0 g de morfolina en 150 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se somete a reflujo durante 3 horas y se agregan 4,9 g de cianuro de potasio en 25 ml de agua. La mezcla se somete a reflujo durante 18 horas y el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se diluye con agua y se extrae con diclorometano. El extracto se lava con solución de bisulfito de sodio saturado y solución salina saturada y se hace pasar a través de una columna de silicato de magnesio hidratado. El filtrado se concentra bajo vacío y el residuo se cristaliza en diclorometano-hexano para proporcionar 14 g de α-(4-cloro-3-trifluormetilfenil)-4-morfolino-acetonitrilo como cristales, p.f. 73-74°C.

Al compuesto precedente (14 g) en 150 ml de tetrahidrofurano se agrega un ml de una solución de hidróxido de potasio al 30 % en metanol. A la mezcla se agrega 10 ml de acrilato de metilo y la mezcla se deja reposar a temperatura am-

biente durante una noche. El solvente se elimina bajo vacío y el residuo se purifica con tolueno varias veces. El residuo se disuelve en diclorometano y se hace pasar a través de una columna de silicato de magnesio hidratado. El filtrado se concentra para proporcionar un aceite. El aceite se calienta con ácido acético al 70 % en un baño de vapor y se hidroliza con ácido clorhídrico 6N como se describió en el Ejemplo 51 para proporcionar ácido 3-(4-cloro-3-trifluormetilbenzoil)propiónico como se describió en el Ejemplo 15.

El compuesto precedente se convierte en éster de hidroxisuccinimida de ácido 3-(4-cloro-3-trifluorometilbenzoil)-propiónico y se une a L-prolina como en el Ejemplo 16. La 1-[3-(4-cloro-3-trifluormetilbenzoil)propionil]-L-prolina se broma como en el Ejemplo 20 y el producto se hace reaccionar con tioacetato de potasio en etanol-agua (1:1) como en el Ejemplo 21 para proporcionar el producto del Ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 54

1-[3-Acetiltio-3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)propionil]-L-prolina

Como se describió en el Ejemplo 52, se convierte 3-fluor-4-metoxibenzaldehido en ácido 3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)propiónico, p.f. 169-171°C.

Como se describió en el Ejemplo 15, el compuesto precedente se convierte en éster de hidroxisuccinimida de ácido 3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)propiónico y se une a L-prolina como en el Ejemplo 16. La 1-[3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)propionil]-L-prolina, p.f. 180-182°C, se broma como en el Ejemplo 20 y el producto se hace reaccionar con tioacetato de potasio en etanol-agua como en el Ejemplo 21 para proporcionar

el producto del Ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 55

1-[3-Acetiltio-3-(3-fluorobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina

A una solución de 6,21 g de prolina y 9,07 g de bicarbonato de sodio en 220 ml de agua se agrega una suspensión de 16,6 g de 1-[3-bromo-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina en 220 ml de etanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío hasta la mitad de su volumen, se enfría en un baño de hielo, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente pH 4). La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina para proporcionar 11,8 g de goma blanca. La goma se disuelve en un ml de acetato de etilo, 10 ml de hexano y 0,2 ml de ácido acético. Enfriamiento y filtración proporciona 3,18 g de cristales blancos, p.f. 176-180°C (rotulado isómero A). El filtrado se cromatografía dos veces sobre gel de sílice con solvente de acetato de etilo-hexano-ácido acético (25:25:1) para proporcionar 3,2 g de una goma (rotulada isómero B).

El isómero A se hace reaccionar con N,N-diciclohexilamina en acetona para proporcionar la sal de diciclohexilamina del isómero A, p.f. 164-166°C.

El isómero B se hace reaccionar con N,N-diciclohexilamina en acetona para proporcionar la sal de diciclohexilamina del isómero B, p.f. 98-100°C.

Una muestra de 6,8 g del isómero B como su sal de diciclohexilamina se disuelve en 50 ml de agua, se enfría y se acidi

fica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae con acetato de etilo y el extracto se concentra para proporcionar 4,3 g de goma. La goma se disuelve en 20 ml de metanol y se agregan 20 ml de agua y 4 ml de hidróxido de sodio 1N. Esta solución se hace pasar a través de 50 g de resina IR-120 (prelavada con ácido clorhídrico 1N y luego con agua). Los cortes que contienen sólidos se combinan y los sólidos se dividen entre diclorometano y agua. La capa de diclorometano se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina para proporcionar 3,3 g de goma que se cristaliza en hexano y un vestigio de éter para proporcionar 3,07 g de cristales blancos, p.f. 100-103°C. La recristalización en acetato de etilo-hexano proporciona 1,5 g de cristales, p.f. 107-108°C. (Isómero B puro).

A una solución de 4,0 g de isómero A (p.f. 184-186°C) en 90 ml de ácido acético se agregan 2,08 g de bromo en 100 ml de ácido acético. Luego de 18 horas a temperatura ambiente, la solución se concentra hasta un tercio de su volumen y se vierte en hielo y agua. La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se concentra hasta sequedad para proporcionar 4,78 g de 1-[3-bromo-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina como un vidrio (derivado bromo del Isómero A).

A una solución de 2,32 g de este derivado bromo del isómero A en 25 ml de etanol se agregan 0,82 g de tioacetato de potasio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 42 horas. El solvente se elimina y el residuo se divide entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y solución de cloruro de sodio saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina para proporcionar 2,06 g de sólidos. Purificación por cromatografía sobre gel de sílice

con solvente de acetato de etilo-hexano-ácido acético (25:25:1) proporciona 0,52 g de sólidos. Cristalización en acetato de etilo-hexano proporciona 0,3 g del producto como cristales, p. f. 113-115°C (producto del isómero A).

De manera similar a la descrita precedentemente, el isómero B se broma para proporcionar 1-[3-bromo-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina como un vidrio (derivado bromado del isómero B). Este derivado bromado del isómero B se hace reaccionar con tioacetato de potasio en etanol para proporcionar el producto del Ejemplo derivado del isómero B.

Ejemplo 56

Por Tableta			Por 10.000 Tabletas	
0,050	gm.	1-[3-(m-fluorobenzoil)-2-aceatiltio-propionil]-L-prolina	500	gm.
0,080	gm.	Lactosa	800	gm.
0,010	gm.	Almidón de Maíz (para mezcla)	100	gm.
0,008	gm.	Almidón de Maíz (para pasta)	75	gm.
0,148	gm.		1.475	gm.
0,002	gm.	Estearato de Magnesio (1 %)	15	gm.
0,150	gm.		1.490	gm.

La 1-[3-(3-(m-fluorobenzoil)-2-acetiltiopropionil]-L-prolina, lactosa y almidón de maíz (para mezcla) se mezclan entre sí. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Esta pasta luego se utiliza para granular los polvos mezclados. Si es necesario se utiliza agua adicional. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamíz manual Nº 8 y se seca a 48,9°C. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un tamíz Nº 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1 % y se comprime en tabletas en una máquina apropiada formado

ra de tabletas.

Ejemplo 57

Preparación de Suspensión Oral

Ingrediente	Cantidad
1-[3-(3,4-dimetoxibenzoil)-2-benzoiltiopropionil]-L-prolina	500 mg
Solución de Sorbitol (70 % F.N.)	40 ml
Benzoato de Sodio	150 mg
Sacarina	10 mg
Saborizante de Cereza	50 mg
Agua Destilada cs hasta	100 ml

La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua destilada y en la misma se suspende la 1-[3-(3,4-dimetoxibenzoil)-2-benzoil-tiopropionil]-L-prolina. Se agregan y se disuelven la sacarina, benzoato de sodio, saborizante y colorante. El volumen se regula a 100 ml con agua destilada. Cada ml de jarabe contiene 5 mg de 1-[3-(3,4-dimetoxibenzoil)-2-benzoiltiopropionil]-L-prolina.

Ejemplo 58

Preparación de solución Parenteral

En una solución de 700 ml de propilenglicol y 200 ml de agua para inyección se suspende 20,0 gramos de sal sódica de 1-[3-(4-trifluormetilbenzoil)-2-mercaptopropionil]-L-prolina, con agitación. Luego de completarse la suspensión, el pH se regula a 5,5 con ácido clorhídrico y el volumen se lleva hasta 1000 ml con agua para inyección. La formulación se esteriliza, se llena en ampollas de 5,0 ml cada una conteniendo 2,0 ml (representando 40 mg de droga) y se sella bajo nitrógeno.

Ejemplo 59

1-[3-Acetiltio-5-(4-metoxi-1-naftoil)propionil]-L-prolina

Se une ácido 3-(4-metoxi-1-naftoil)propiónico a L-prolina como se describió en los ejemplos 15 y 16 para proporcionar 1-[3-(4-metoxi-1-naftoil)propionil]-L-prolina. El compuesto precedente se hace reaccionar con bromo en ácido acético como en el Ejemplo 26 y el producto se hace reaccionar con tioacetato de potasio en etanol para proporcionar el producto del Ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 60

1-[3-Acetiltio-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)propionil]-L-prolina

Como se describió en el Ejemplo 52, se convierte ácido 3,4,5-trimetoxibenzaldehido en ácido 3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)propiónico. El compuesto precedente se convierte en el éster de hidroxisuccinimida como se describió en el Ejemplo 15 y se une a L-prolina como se describió en el Ejemplo 16. La 1-[3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)propionil]-L-prolina se hace reaccionar con bromo en ácido acético como en el Ejemplo 20 para proporcionar 1-[3-bromo-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)propionil]-L-prolina. El compuesto precedente se hace reaccionar con tioacetato de potasio en etanol-agua como en el Ejemplo 21 para proporcionar el producto del ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 61

1-[3-Acetiltio-3-(4-bifenilcarbonil)propionil]-L-prolina

Una mezcla de 50,0 g de ácido 3-(bifenilcarbonil)propiónico, 23,0 g de N-hidroxisuccinimida, 41,3 g de N,N-diciclohexilcarbodiimida y 400 ml de dioxano se agita a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra hasta un aceite que se cristaliza en cloroformo-hexano para proporcionar 38 g de cristales, p.f. 160-163°C. Recristalización en

cloroformo-etanol proporciona 32 g de cristales de color crema, p.f. 163-164°C. Una mezcla del compuesto precedente (20 g), 9,9 g de L-prolina, 14,3 g de bicarbonato de sodio y 170 ml de agua y 200 ml de etanol se agita a temperatura ambiente y se concentra hasta la mitad de su volumen. La mezcla se acidifica con HCl concentrado y se filtra para proporcionar 24,0 g de sólido blancuzco. El sólido se disuelve en diclorometano y se extrae con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se acidifica con HCl concentrado, se filtra y el spolido se lava con agua para proporcionar 10 g de cristales blancuzcos, p.f. 128-131°C. Recristalización en CH_2Cl_2 hexano proporciona cristales blancos, p.f. 131-133°C. El compuesto precedente (7,0 g) se bromo como se describió en el Ejemplo 20 para proporcionar 1-[3-bromo-3-(4-bifenilcarbonil)propionil]-L-prolina, p.f. 135-138°C (2,0 g). El compuesto precedente (0,50 g) se hace reaccionar con tioacetato de sodio en 5 ml de etanol para proporcionar el producto del ejemplo como cristales blancos, p.f. 173-176°C.

Ejemplo 62

1-[3-Acetiltio-3-[4-(4-clorofenoxi)benzoil]-propionil]-L-prolina

Una mezcla de 9,8 g de ácido 3-(4-fluorbenzoil)propiónico, 6,5 g de p-clorofenol, 13,8 g de carbonato de potasio y 120 ml de N,N-dimetilacetamida se calienta bajo argón a 135 °C durante 16 horas. La mezcla se enfría y se vierte en un litro de agua. La mezcla se filtra a través de celite y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se diluye hasta 2 litros, se filtra, y el sólido se recristaliza en etanol-agua (1:1) para proporcionar 12,2 g de agujas incoloras, p.f. 148-150°C. El compuesto precedente se

convierte en éster de hidroxisuccinimida de ácido 3-⌈4-(4-clorofenoxi)benzoil⌋propiónico como se describió en el Ejemplo 15 que se une a L-prolina para proporcionar 1-⌈3-⌈4-(clorofenoxi)benzoil⌋benzoil⌋propionil-L-prolina. El compuesto precedente se hace reaccionar con bromo en ácido acético para proporcionar 1-{3-bromo-3-⌈4-(4-clorofenoxi)benzoil⌋propionil}-L-prolina como se describió en el Ejemplo 20. El compuesto precedente en una mezcla de etanol-agua se hace reaccionar con tioacetato de potasio como en el Ejemplo 21 para proporcionar el producto del Ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 63

1-⌈3-Acetiltio-3-(4-clorobenzoil)-2-metilpropionil⌋-L-prolina

Una solución de 14,3 g de ácido 3-(4-clorobenzoil)-2-metilpropiónico (Ejemplo 47), 7,26 g de N-hidroxisuccinimida y 13 g de diciclohexilcarbodiimida en 150 ml de dioxano se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y se absorbe en 100 ml de agua que contiene 7,25 g de L-prolina y 10,58 g de bicarbonato de sodio. La mezcla se agita a 25-35° durante la noche y se filtra a través de celite. El filtrado se concentra hasta eliminar el etanol. Se agrega ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos se lavan con agua y se secan (Na_2SO_4). Evaporación del solvente proporciona una goma color ámbar que se disuelve en acetato de etilo. Se agrega hexano, provocando que se separen cristales blancos. Recristalización en acetato de etilo proporciona agujas incoloras, p.f. 177,5-179,5°C, rotulado isómero A. El compuesto precedente se broma como en el Ejemplo 20 y el producto se hace reaccionar con tioacetato de potasio en etanol-agua como en el Ejemplo 21 para proporcio

nar el producto del ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 64

1-[3-Acetiltio-3-(3-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina

Se prepara ácido 3-(3-fluorbenzoil)propiónico a partir de 3-fluorbenzaldehido como para el Ejemplo 47 para proporcionar agujas amarillas, p.f. 97-99°C. A una mezcla del compuesto precedente (9,8 g) y 5,75 g de N-hidroxisuccinimida en 80 ml de dioxano se agrega una solución de 10,3 g de N,N-diciclohexilcarbodiimida en 40 ml de dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra y el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se tritura con hexano para proporcionar 13,7 g de cristales blancuzcos, p.f. 115-122°C. Recristalización en CH_2Cl_2-hexano proporciona 11 g de cristales blancos, p.f. 130-133°C. El compuesto precedente (11 g) como una suspensión en 210 ml de etanol se agrega a una solución de 9,24 g de bicarbonato de sodio y 6,33 g de L-prolina en 210 ml de agua. Luego de agitar durante 18 horas a la temperatura ambiente la solución se concentra hasta la mitad de su volumen bajo vacío, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae con diclorometano y los extractos se lavan con agua y solución salina y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina bajo vacío para proporcionar 10,8 g de goma. Trituración con hexano que contiene un vestigio de éter proporciona 8,6 g de cristales blancos, p.f. 84 - 89°C. El compuesto precedente (6,42 g) se broma como en el Ejemplo 20 para proporcionar 1-[3-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina como un vidrio blanco (7,9 g). El compuesto precedente (3,72 g) se hace reaccionar con 1,48 g de tioacetato de potasio en 35 ml de etanol durante 18 horas para proporcionar 3,4 g de una goma. La goma se cromatografía sobre gel de sí-

lice con acetato de etilo-hexano-ácido acético (75:25:2) como solvente para proporcionar 2,6 g del producto del ejemplo como un vidrio color canela.

Ejemplo 65

1-[3-Acetiltio-3-(2-naftoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 46,8 g de 2-naftaldehido y 57,5 g de ácido p-toluenosulfónico en 300 ml de tetrahidrofurano se agregan 52,5 ml de morfolina. La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora y se enfría y se agrega una suspensión de 19,5 g de cianuro de potasio en 15 ml de agua. La mezcla se agita y se somete a reflujo durante 1 hora, se enfría y se vierte en 600 ml de solución de carbonato de potasio al 10 %. La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se lava con agua, sulfito ácido de sodio y solución de salmuera. El solvente se elimina bajo vacío y el residuo se tritura con hexano para proporcionar 61 g de sólido amarillo. El compuesto precedente (61 g) en 400 ml de tetrahidrofurano se agregan 15 ml de KOH al 30 % en solución de etanol. A la mezcla se agrega 24 ml de acrilonitrilo en 150 ml de tetrahidrofurano. Luego de agitarse durante 24 horas el solvente se elimina. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con agua y la solución se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina bajo vacío para proporcionar 65 g de goma oscura. Al compuesto precedente (65 g) se agregan 230 ml de ácido acético y 38 ml de agua. La mezcla se somete a reflujo durante 1,5 horas y el solvente se elimina. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con agua y solución salina y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina para proporcionar 60 g de goma oscura. Una mezcla del compuesto precedente (60 g) y 200 ml de ácido clorhídrico 6N se somete a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfría, se filtra y el sólido se lava con

agua para proporcionar 49,6 g de ácido 3-(2-naftoil)propiónico, p.f. 147-155°C. Recristalización proporciona cristales, p.f. 168-170°C. A una suspensión del compuesto precedente (9,12 g) en 60 ml de dioxano se agrega una solución de 8,24 g de N,N-diciclohexilcarbodiimida en 40 ml de dioxano y 4,6 g de N-hidroxisuccinimida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se tritura con hexano-éter para proporcionar 13,0 g de sólido, p.f. 153-160°C. El sólido se disuelve en 150 ml de CH_2Cl_2 y se agrega hexano (160 ml). Filtración proporciona 9,8 g de cristales blancos, p.f. 162-165°C. El compuesto precedente (9,8 g) como una suspensión en 160 ml de etanol se agregó a una solución de 5,18 g de L-prolina y 7,58 g de $NaCO_3$ en 160 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y la solución se concentra hasta la mitad de su volumen. La solución se extrae con acetato de etilo y luego se enfría y se acidifica con HCl concentrado. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 y el extracto se lava con H_2O en solución salina y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina para proporcionar 9,5 g de goma que se cromatografía sobre gel de sílice con solvente de acetato de etilo-hexano-ácido acético para proporcionar 5,5 g de cristales p.f. 115-118°C. El compuesto precedente, 3-(2-naftoil)propionil-L-prolina, 3,24 g se broma como en el Ejemplo 20 para proporcionar 1[3-bromo-3-(2-naftoil)propionil]-L-prolina como un vidrio (2,55 g). El compuesto precedente (2,55 g) en 30 ml de etanol se hace reaccionar con tioacetato de sodio durante 18 horas para proporcionar el producto del Ejemplo como un vidrio blanco.

Ejemplo 66

1-[3-Acetiltio-8-(4-clorobenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 34 g de 1-[3-(4-clorobenzoil)propionil]-L-prolina (Ejemplo 18) en 300 ml de ácido acético se agregan 17,5 g de bromo. La mezcla se agita 24 horas y el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se divide entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se separa y se agrega gota a gota en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se seca (Na_2SO_4). El solvente se elimina para proporcionar 44 g de un vidrio amarillo. A una mezcla de 0,54 g de metóxido de sodio y 1,14 g de ácido tioacético en 15 ml de etanol se agregan 2,0 g del compuesto precedente y la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla se vierte en hielo triturado y se extrae con diclorometano. El extracto se seca (Na_2SO_4) y el solvente se elimina bajo vacío para proporcionar 1,5 g del producto del ejemplo como un vidrio amarillo.

Ejemplo 67

1-[3-Benzoiltio-3-(3-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina

Una muestra de 2,44 g de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %) se lava con hexano. Al hidruro se agrega 1,6 g de ácido tiobenzóico en 25 ml de etanol. A la mezcla se agregan 3,7 g de 1-[3-bromo-3-(3-fluorbenzoil)propionil]-L-prolina y la mezcla se filtra durante 18 horas. El solvente se elimina bajo vacío y el residuo se divide entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separa, se lava con agua y solución salina y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina para proporcionar 4,5 g de goma. La goma se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo-hexano-ácido acético como solvente para proporcionar 2,5 g del producto como un vidrio.

Ejemplo 68

1-[3-(Acetiltio)-3-(2-naftoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 46,8 g de 2-baftaldehido y 57,5 g de ácido p-toluensulfónico en 300 ml de tetrahidrofurano se agregan 52,5 ml de morfolina. La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se enfría y se agrega una suspensión de 19,5 g de cianuro de potasio en 15 ml de agua. La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se enfría y se vierte en 600 ml de solución de carbonato de potasio al 10 %. La mezcla se extrae con diclorometano y los extractos se lavan con agua, 600 ml de sulfito ácido de sodio al 10 % y salmuera. El extracto se seca ($MgSO_4$) y el solvente se elimina. El residuo se tritura con hexano para proporcionar 61,7 g de α-(2-baftil)-4-morfolinoacetonitrilo como un sólido amarillo.

Al sólido precedente (61,7 g) en 400 ml de tetrahidrofurano se agregan 15 ml de KOH al 30 % en metanol. A la mezcla se agregan 24 ml de acrilonitrilo en 150 ml de tetrahidrofurano (exoterma 20°C → 38°C). La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y el solvente se elimina. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con agua. El solvente se elimina para proporcionar 65 g de goma oscura. Una mezcla del compuesto precedente (65 g), 230 ml de ácido acético y 38 ml de agua se somete a reflujo durante 1,5 horas. El solvente se elimina y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2. El extracto se lava con agua, solución salina y se seca ($MgSO_4$ y el solvente se elimina para proporcionar 60 g de una goma. Una mezcla del compuesto precedente y 200 ml de HCl 6N se somete a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfría y se filtra para proporcionar 49,6 g de ácido 3-(2-naftoil)propiónico crudo, como un sólido color canela, p.f. 147-155°C.

El sólido se extrae con 500 ml de acetato de etilo caliente. El extracto de acetato de etilo se obtiene 24,3 g de cristales en dos cultivos. Recristalización en (dos veces) acetato de etilo proporciona 10,5 g de cristales color canela, p.f. 168-170°C.

A una suspensión de 9,12 g de ácido 3-(2-naftoil)propiónico y 4,6 g de N-hidroxisuccinimida se agregan 8,24 g de N,N-diciclohexilcarbodiimida en 40 ml de dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtra. El filtrado se concentra hasta sequedad y el residuo se tritura con hexano-éter para proporcionar 13,0 g de sólido. El sólido se disuelve en 150 ml de diclorometano y se agrega hexano (160 ml). Filtración proporciona 9,8 g, p.f. 162°-165°C, de éster de N-hidroxisuccinimida de ácido 3-(2-naftoil)propiónico.

El compuesto precedente (9,77 g) con una suspensión en 160 ml de etanol se agrega a una solución de 5,18 g de L-prolina y 7,58 g de bicarbonato de sodio en 160 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y la mezcla se concentra bajo vacío hasta la mitad de su volumen. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la mezcla se enfría en un baño de hielo y se acidifica, con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla acidificada se extrae con diclorometano y los extractos se lavan con agua, salmuera y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina para proporcionar 9,5 g de 1-[3-(2-naftoil)propionil]-L-prolina como una goma. Cromatografía de la goma en una columna de gel de sílice de 3,81 cm x 45,72 cm (malla 60-200) con acetato de etilo-hexano-ácido acético (1:1:0,4) como solvente proporciona 5,5 g de cristales que se recristalizan en diclorometano-hexano para proporcionar 4,9 g de cris

tales blancos, p.f. 116°-118°C.

A 3,24 g del compuesto precedente en 35 ml de ácido acético se agrega 1,6 g de bromo en 10 ml de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentra hasta la mitad de su volumen bajo vacío y se vierte en hielo y agua. La mezcla se extrae con diclorometano y los extractos se lavan con agua, solución salina, se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina bajo vacío para proporcionar 4,0 g de una goma. La goma se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo-hexano-ácido acético (1:1:0,4) como solvente. Concentración de las fracciones de columna proporciona 2,6 g de 1-[3-bromo-3-(2-naftoil)propionil]-L-prolina como sólido amorfo blanco, p.f. 50°-80°C.

A 30 ml de etanol enfriado en un baño de hielo se agregan 380 mg de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %), y 0,67 ml de ácido tiolacético. Luego se agita durante 30 minutos, se agregan 2,55 g de 1-[3-bromo-3-(2-naftoil)propionil]-L-prolina, y la mezcla se agita durante 18 horas. El solvente se elimina bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo-hexano-ácido acético (7,5:2,5:0,2) como solvente para proporcionar 1,2 g del producto del ejemplo, como un vidrio blanco, $[\alpha]_D$ -36 (c, 0,96 etanol).

Ejemplo 69

[S-(R^*,S^*)]-1-(3-Acetiltio-3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina y [S-(R^*,R^*)]-1-(3-acetiltio-3-benzoil-2-metil-propionil)-L-prolina

Como se describió en el Ejemplo 11, 22,6 g de (S)-1-(3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina (Isómero A), p.f. 216°-219°C en 400 ml de ácido acético se broma con 12,5 g de

bromo con la adición de gas bromuro de hidrógeno como un catalizador. Luego de 2 horas el solvente se concentra hasta un tercio de su volumen y se vierte en hielo y agua. La mezcla se extrae con diclorometano y los extractos se lavan con agua, salmuera y se seca ($MgSO_4$). Concentración del extracto proporciona un vidrio blanco [mezcla de [S-(R^*,S^*)]-1-(3-bromo-3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina y [S-(R^*,R^*)]-1-(3-bromo-3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina].

Como se describió en el Ejemplo 12, 23,9 g de los compuestos precedentes (mezcla de diastereómeros) se hace reaccionar con tiolacetato de sodio (preparado a partir de 9,0 ml de ácido tiolacético y 2,92 g de NaH (dispersión en aceite de 60 %) en 2,2 litros de acetonitrilo. La mezcla se agita a 18 horas a temperatura ambiente y se agregan 90 ml de ácido acético. El solvente se elimina bajo vacío y el residuo se divide entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separa, se seca ($MgSO_4$) y el solvente se elimina bajo vacío para proporcionar 23 g de una goma. La goma se disuelve en acetato de etilo caliente y la solución se enfría y se filtra (2,7 g de sólido). Al filtrado se agregan 70 ml de hexano y el solvente se decanta del material gomoso. La solución decantada se concentra para proporcionar 19,1 g de goma que se cromatografía en una columna de gel de sílice de 5,08 cm x 63,5 cm (malla 60-200) con acetato de etilo-hexano-ácido acético (5:5:0,2). Los primeros cortes se obtienen 4,53 g de sólidos que se cristaliza en acetato de etilo-hexano para proporcionar 3,14 g de cristales blancos, p.f. 123°-125°C. Recristalización en acetona-hexano proporciona 3,0 g de cristales blancos, p.f. 160°-161°C de [S-(R^*,S^*)]-1-(3-acetiltio-3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina; $[\alpha]_D^{23°}$ + 275 ± 1 (c, 0,956 etanol). Las frac

ciones de la columna que demuestran una mezcla de diastereómeros mediante cromatografía de capa delgada son recromatografiados. Las últimas fracciones que demuestran un componente se combinan para proporcionar 4,1 g de [S-(R*, R*)]-1-(3-acetiltio-3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina como un vidrio blanco, $[\alpha]_D^{23^\circ}$ -91° ± 1 (c, 1,08 etanol).

Ejemplo 70

[S-R*,S*]-1-[3-acetiltio-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina y [S-(R*,R*)]-1-[3-acetiltio-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina

Como se describió en el Ejemplo 55, 4,0 g de (S)-1-[3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina (isómero A); p.f. 182°-185°C, se broma para proporcionar el bromo derivado del isómero A [mezcla de [S-(R*,S*)]-1-[3-bromo-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina y [S-(R*,R*)]-1-[3-bromo-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina. Separación de la mezcla por cromatografía en una columna de preparación de CL/500 con hexano-acetato de etilo-ácido acético (75:25:2) proporciona 1,68 g de diastereómero puro rotulado X y 0,74 g de diastereómero puro rotulado Y. La reacción del diastereómero rotulado X con tioacetato de potasio en etanol durante 4 días proporciona los productos del Ejemplo (mezcla de diastereómero). La reacción del diastereómero rotulado Y con diacetato de potasio en etanol durante 4 días proporciona los productos del ejemplo (mezcla de diastereómero). Cromatografía de la mezcla en una columna de gel de sílice con acetato de etilo-hexano-ácido acético (5:5:0,2) separa los diastereómeros para proporcionar [S-(R*,S*)]-1-[3-acetiltio-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina, p.f. 158°-159°C; $[\alpha]_D$ + 252° ± 3 (c, 0,318 etanol) y [S-(R*,R*)]-1-[acetiltio-3-(3-

-fluorbenzoil)-2-metilpropionil_7-L-prolina como un vidrio blanco, $[\alpha]_D$ - 147° ± 1 (c, 0,834 etanol).

Ejemplo 71

_7R-(R*,S*)_7-1-_73-Acetiltio-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil_7-L-prolina y _7R-(R*,R*)_7-1-_73-Acetiltio-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil_7-L-prolina

Como se describió en el Ejemplo 55, (R)-1-_73-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil_7-L-prolina (isómero B) (p.f. 107°-108°C), se separa del (S) diastereómero (isómero A). Al compuesto precedente (isómero B), p.f. 107°-108°C (4,76 g) en 50 ml de ácido acético se agregan 2,48 g de bromo en 25 ml de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtra y el sólido se lava con éter de petróleo (p.eb. 30°-60°C) para proporcionar 3,26 g de cristales blancos, p.f. 128°-135°C con descomposición, de los licores madre se obtiene un adicional de 2,9 g de sólido. Los sólidos son una mezcla de _7R-(R*,S*)_7-1-_73-bromo-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil_7-L-prolina y _7R-(R*,R*)_7-1-_73-bromo-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil_7-prolina.

Una muestra de (5,7 g) de la mezcla se hace reaccionar con tioacetato de sodio _7preparado por 1,8 ml de ácido tioacético y 0,85 g de NaH (dispersión en aceite del 60 %)_7 en 150 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla se agrega 15 ml de ácido acético y el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se divide entre diclorometano y agua, la capa orgánica se separa, se lava con agua, salmuera y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina para proporcionar 5,9 g de una goma. La goma se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo-hexano-ácido acético (5:5:0,2) como un solvente para proporcionar 1,5 g de _7R-(R*,

R*)_7-1-_3-acetiltio-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil_7-L-prolina como un vidrio blanco; $[\alpha]_D$ + 18° ± 1 (c, 1,075 etanol) y 0,45 g de _R-(R*,S*)_7-1-_3-acetiltio-3-(3-fluorbenzoil)-2-metilpropionil_7-L-prolina como cristales blancos, p. f. 86°-98°C. Recristalización en diclorometano-éter de petróleo, p.eb. 30°-60°C proporciona cristales blancos, p.f. 91° - 93°C, $[\alpha]_D$ -325 ± 0,659 etanol).

Ejemplo 72

_S-(R*,S*)_7-1-_3-Acetiltio-3-(4-bromobenzoil)-2-metilpropionil)-L-prolina y _S-(R*,R*)_7-1-_3-acetiltio-3-(4-bromobenzoil)-2-metilpropionil_7-L-prolina

A una solución de 100 g de 4-bromobenzaldehido en 400 ml de tetrahidrofurano se agregan 104 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. A la solución se agrega gota a gota una solución de 94,5 ml de morfolina en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se somete a reflujo una hora, se enfría y se agrega una suspensión de 35,2 g de cianuro de potasio en 27 ml de agua. La mezcla se somete a reflujo durante 18 horas, se enfría y se vierte en un litro de carbonato de potasio al 10 %. La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se lava con agua, bisulfito de sodio al 10 %, solución salina y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina bajo vacío y el residuo se tritura con hexano y se filtra para proporcionar 136,2 g de cristales blancos, p.f. 88°-90°C. Al precedente α-(4-bromofenil)-4-morfolinoacetonitrilo (136,2 g) en 800 ml de tetrahidrofurano se agregan 25 ml de hidróxido de potasio al 30 % en etanol. A la mezcla agitada se agrega lentamente 42,5 ml de metacrilonitrilo en 200 ml de tetrahidrofurano (exoterma a 17°-34°C). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra y el filtrado se concentra hasta 200 ml.

La adición de 100 ml de éter, enfriamiento y filtración proporcionan 113,7 g de cristales blancos, p.f. 170°-175°C. Una mezcla del compuesto precedente, 500 ml de ácido acético y 58 ml de agua se somete a reflujo durante una hora y el solvente se elimina. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con agua, solución salina y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina para proporcionar 83 g de 2-metil-3-(4-bromobenzoil)-propionitrilo, p.f. 101°-103°C. Una mezcla del compuesto precedente, (83 g) 400 ml de HCl 6N se somete a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se filtra. El sólido se lava con agua y se disuelve en 400 ml de diclorometano. El diclorometano se seca ($MgSO_4$) y se concentra en un baño de vapor mientras se agrega hexano. Enfriamiento y filtración proporciona 72,0 g de cristales blancos de ácido 3-(4-bromobenzoil)-2-metilpropiónico, p.f. 124°-125°C.

El compuesto precedente, (72 g) se convierte en éster de N-hidroxisuccinimida, p.f. 99°-104°C, como para el Ejemplo 7 y el éster activado (94,6 g) se unen como para el Ejemplo 9 con 44,9 g de L-prolina para proporcionar 70,7 g de 1-[3-(4-bromobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina como una goma (mezcla de diastereómeros). La goma se disuelve en acetato de etilo caliente (200 ml) y se agrega hexano (250 ml). Enfriamiento proporciona 19,3 g de sólido que se recristaliza en acetato de etilo para proporcionar 10,3 g de (S)-1-[3-(4-bromobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina, p.f. 165°-167°C (isómero A). De los licores madre se obtiene isómero A adicional y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. De la columna se obtiene (R)-1-[3-(4-bromobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina (isómero B). A una mezcla de 10,2 g del isómero A en 125 ml de ácido acético se agregan 4,43 g de bromo en 20 ml de áci

do acético. Se agrega bromuro de hidrógeno anhidro y la mezcla se agita 3 horas. La mezcla se concentra hasta un tercio de su volumen y se vierte el hielo y agua. La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se lava con agua, salmuera y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina bajo vacío para proporcionar 12,7 g de un vidrio (mezcla de diastereómeros). Una mezcla de 10,5 g del vidrio precedente en 150 ml de acetonitrilo se agrega gota a gota a una mezcla de tioacetato de sodio (preparado con 2,9 ml de ácido tiolacético y 1,4 g de NaH (dispersión en aceite del 60 %), en 150 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se agregan 30 ml de ácido acético y el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se divide entre diclorometano y agua. La capa de diclorometano se separa, se lava con agua, solución salina y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo-hexano-ácido acético (5:5:0,2) como solvente. Las primeras fracciones que contienen principalmente un componente se combinan y se cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5,1 g de sólido. Cristalización en acetato de etilo-hexano proporciona 3,5 g de [S-(R^*,S^*)]-1-[3-acetiltio-3-(4-bromobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina como cristales blancos, p.f. 136°-138°C. $[\alpha]_D$ + 211° ± 1 (c, 0,971, etanol). Las últimas fracciones de la cromatografía en columna que contienen un componente mediante cromatografía en capa delgada se combinan para proporcionar 1,2 g de [S-(R^*,R^*)]--1-[3-acetiltio-3-(4-bromobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina como un vidrio blanco; $[\alpha]_D$ -69 ± 1 (c, 0,983 etanol).

Ejemplo 73

1-[3-Acetiltio-3-(2-naftoil)-2-metilpropionil]-L-prolina

Como para el Ejemplo 48, se convierte 2-naftaldehido en ácido 3-(2-naftoil)-2-metilpropiónico y se une a L-prolina. La 1-[3-(2-naftoil)-2-metilpropionil]-L-prolina se separa en los isómeros A y B. El isómero A, (S)-1-[3-(2-naftoil)-2-metilpropionil]-L-prolina se hace reaccionar con bromo en ácido acético y el producto se hace reaccionar con tioacetato de sodio en acetonitrilo como en el Ejemplo 72 para proporcionar el producto del Ejemplo como un vidrio (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 74

1-[4-Benzoil-2-metil-3-(2-pirimidiniltio)propionil]-L-prolina

Una muestra de (S)-1-(3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina se hace reaccionar con bromo en ácido acético para proporcionar 1,84 g de 1-(3-bromo-3-benzoil-2-metilpropionil)-L-prolina (mezcla de diastereómeros). Una solución del compuesto precedente en 20 ml de acetonitrilo se agrega a una mezcla de la sal sódica de 2-tiopirimidina (preparada con 0,20 g de NaH (dispersión en aceite al 60 %) y 0,56 g de 2-tiopirimidina en 30 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita durante 18 horas y se agrega 0,4 ml de ácido acético. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con agua, solución salina y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina y el residuo (2,0 g) se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo-hexano-ácido acético (75:25:2) como solvente para proporcionar 0,32 g de [S-(R^*,S^*)]-1-[3-benzoil-2-metil-3-(2-pirimidiniltio)propionil]-L-prolina (luego de precipitación en éter-hexano) como un vidrio blanco, $[\alpha]_D$ + 233° ± 2 (c, 0,489 etanol) y [S-(R^*,R^*)]-1-[3-benzoil-2-metil-3-(2-pirimidiniltio)propionil]-L-prolina como un vidrio.

Ejemplo 75

1-[3-Acetiltio-3-benzoil-2-(fenil)propionil]-L-prolina

A una muestra de 0,01 mol de ácido 3-benzoil-2-(fenil)propiónico se disuelve en tetrahidrofurano y se agrega 0,01 mol de N,N-carbonildiimidazol. Luego de agitar a 3 horas a temperatura ambiente, se agregan 0,01 mol de t-butil éster de L-prolina. Luego de 24 horas el solvente se elimina y se aisla t-butil éster de 1-[3-benzoil-2-(fenil)propionil]-L-prolina. El compuesto precedente se hace reaccionar con ácido trifluoracético para eliminar el grupo t-butilo. Separación de los isómeros A y B se lleva a cabo como se describió en el Ejemplo 69. La reacción de los isómeros con bromo en ácido acético y la reacción de los isómeros de 1-[3-bromo-3-benzoil-2-(fenil)propionil]-L-prolina con tioacetato de sodio en acetonitrilo como para el Ejemplo 69 proporciona los productos del ejemplo. El producto del isómero A se separa por cromatografía para proporcionar [S-(R^*,R^*)] y [S-(R^*,S^*)]--1-[3-acetiltio-3-benzoil-2-(fenil)propionil]-L-prolina.

Ejemplo 76

1-[3-Benzoil-2-(carboximetiltio)propionil]-L-prolina

A una suspensión de 0,90 g de 1-(3-benzoilacriloil)--L-prolina (preparada como se describió en el Ejemplo 8) en 30 ml de tetracloruro de carbono se agregan 0,28 ml de ácido mercapto acético. Se agrega un adicional de 30 ml de tetracloruro de carbono y la mezcla se agita tres días. El solvente se elimina bajo vacío. Se agrega tetracloruro de carbono (30 ml) y 0,78 ml de ácido mercapto acético y la mezcla se agita durante 3 días. El solvente se elimina y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano-metanol-ácido acético (90:10:2) como solvente. Las fracciones que

demuestran una mancha mediante cromatografía en capa delgada se combinan para proporcionar 1,3 g de una goma clara. Colocando la goma bajo elevado vacío durante la noche proporciona el producto del Ejemplo como un vidrio, $[\alpha]_D^{23°}$ -31° ± 2 (c, 0,534 etanol).

Ejemplo 77

1-[2-Acetiltio-3-(3-bromobenzoil)crotonil]-L-prolina

A una suspensión de 16,0 g de p-bromopropionfenona y 8,0 g de ácido glioxílico en 90 ml de agua se agrega (con enfriamiento) una mezcla de 20 g de hidróxido de sodio al 50 % en 280 ml de etanol-agua (1:1). La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se calienta hasta el punto de ebullición durante 30 minutos. La mezcla se diluye con 800 ml de hielo y agua, se agita varios minutos y se filtra. El filtrado se acidifica con HCl 5N y se filtra para proporcionar 12,5 g de ácido beta-(4-bromobenzoil)crotónico como cristales color canela, p.f. 137°-144°C. El compuesto precedente (5,0 g) se une con L-prolina con N,N-carbonildiimidazol en tetrahidrofurano para proporcionar 1-[β-(4-bromobenzoil)crotonil]-L-prolina. Una mezcla del compuesto precedente con un ácido tiolacético en acetonitrilo proporciona el producto del Ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 78

1-[2-Acetiltio-3-(4-acetamidobenzoil)crotonil]-L-prolina

Como para el Ejemplo 8, se une ácido 3-(4-acetamidobenzoil)crotónico a L-prolina para proporcionar 1-[3-(4-acetamidobenzoil)crotonil]-L-prolina. La reacción del compuesto precedente con ácido tiolacético en tetracloruro de carbono como para el Ejemplo 8 proporciona el producto del ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 79

1-[2-Acetiltio-2-metil-3-(benzoil)propionil]-L-prolina

Como para el Ejemplo 8, se une ácido 3-(benzoil)-2-metilacrílico, a L-prolina para proporcionar 1-[3-benzoil-2-metilacriloil]-L-prolina. El compuesto precedente se hace reaccionar con ácido tiolacético en tetracloruro de carbono para proporcionar el producto del ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 80

1-[2-Acetil-3-(4-acetamidobenzoil)-2-metilacriloil]-L-prolina

Sustitución del ácido 3-(4-acetamidobenzoil)-2-metilacrílico en lugar de ácido benzoilacrílico en el Ejemplo 8 proporciona el producto del ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 81

1-[2-Acetil-3-(benzoil)-2-metilcrotonil]-L-prolina

Sustitución del ácido 3-(benzoil)-2-metilcrotónico en lugar de ácido benzoilacrílico en el Ejemplo 8 proporciona el producto del ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 82

1-[2-Acetiltio-3-(4-clorobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina

Sustitución de ácido 3-(4-clorobenzoil)-2-metilacrílico en lugar de ácido benzoilacrílico en el Ejemplo 8 proporciona el producto del ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 83

1-[3-Benzoil-2-(carboximetiltio)-2-metilpropionil]-L-prolina

Como para el Ejemplo 76, 1-(3-benzoil-2-metilacriloil)-L-prolina se hace reaccionar con ácido mercaptoacético para proporcionar el producto del ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 84

1-[3-Acetiltio-4-(benzoil)butiril]-L-prolina

A una mezcla de ácido 4-benzoilcrotónico (0,01 mol)

en tetrahidrofurano se agrega 0,01 mol de N,N-carbonildiimidazol. Luego de agitar durante 2 horas, se agrega 0,01 mol de L-prolina. La mezcla se agita durante 24 horas para proporcionar 1-(4-benzoilcrotonil)-L-prolina. El compuesto precedente se hace reaccionar con ácido tiolacético en tetracloruro de carbono durante 24 horas para proporcionar el producto del Ejemplo como un vidrio.

Ejemplo 85

1-[3-Acetiltio-3-(4-clorobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina

A una suspensión de 14,3 g de ácido 3-(4-clorobenzoil)-2-metilpropiónico y 7,26 g de N-hidroxisuccinimida en 150 ml de dioxano se agrega 13 g de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Luego de agitar durante la noche la mezcla se filtra y el spolido se lava con éter. El filtrado y los lavados combinados se concentran bajo vacío para proporcionar 20,1 g de un aceite. El aceite se agrega a una solución de 7,25 g de L-prolina y 10,58 g de bicarbonato de sodio en 200 ml de etanol al 50 %. La mezcla se agita durante la noche y se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con diclorometano. El extracto se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y el solvente se elimina bajo vacío para proporcionar una goma color ámbar. La goma se disuelve en acetato de etilo-hexano y la mezcla se deja reposar durante varios días. Filtración proporciona 3,23 g de cristales, p.f. 170°-179°C. Recristalización en acetato de etilo-hexano proporciona 2,81 g de (S)-1-[3-(4-clorobenzoil)-2-metilpropionil]-L-prolina como agujas incoloras, p.f. 177,5°-179,5°C. El compuesto precedente se disuelve en 50 ml de ácido acético y se agregan 1,27 g de bromo. La mezcla se agita

durante la noche y la mezcla se concentra bajo vacío y se vierten hielo y agua. La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se lava con agua y se seca ($MgSO_4$). El solvente se elimina para proporcionar 3,15 g de un vidrio blanco.

A una solución de 0,454 g de metóxido de sodio en 40 ml de metanol se agrega 0,684 g de ácido tioacético. A la solución se agrega 3,07 g del vidrio precedente y la mezcla se agita durante tres días. La mezcla se vierte en hielo y agua y se extrae con diclorometano. El extracto se concentra para proporcionar 2,85 g del producto (mezcla de diastereómeros) como un vidrio blanco.

Ejemplo 86

1-[3-(4-t-butilbenzoil)propionil]-L-prolina

Como para el Ejemplo 85, se hace reaccionar 14 g de ácido 3-(4-t-butilbenzoil)-propiónico con 6,9 g de N-hidroxisuccinimida en presencia de 12,36 g de N,N-diciclohexilcarbodiimida para proporcionar 15,5 g de éster de N-hidroxisuccinimida de ácido 3-(4-t-butilbenzoil)propiónico, p.f. 135°-138°C. El compuesto precedente se agrega a una solución de 8,05 g de L-prolina y 11,76 g de bicarbonato de sodio en 400 ml de etanol-agua (1:1). La mezcla se agita durante la noche, se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con diclorometano. El solvente se elimina para proporcionar una goma color ámbar que se cromatografía sobre 150 g de gel de sílice con hexano-acetato de etilo (1:1) que contiene ácido acético al 2 % como solvente. De la columna se obtiene 12,4 g de vidrio. A una solución de 9,8 g del vidrio precedente en 150 ml de ácido acético se agregan 4,8 g de bromo. La mezcla se agita durante la noche y se concentra, se vierte en hielo y agua.

La mezcla se extrae con diclorometano y el extracto se concentra para proporcionar 12,1 g de un vidrio. El vidrio precedente se agrega a una solución de 1,94 g de metóxido de sodio y 4,56 g de ácido tiolacético en 50 ml de etanol. Luego de agitar durante 2 horas, se agrega 1 ml de ácido acético y la mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con diclorometano, el extracto se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y el solvente se elimina para proporcionar 12 g. de producto como un vidrio amarillo.

Ejemplo 87

1-[3-(5-benzoil-2-pirimidiniltio)-3-(4-clorobenzoil)propionil]-L-prolina

A una solución de 0,54 g de metóxido de sodio en 50 ml de metanol se agregan 2,16 g de 5-benzoil-2-mercaptopirimidina. A la mezcla se agrega 3,88 g de 1-[3-bromo-3-(4-clorobenzoil)propionil]-L-prolina y se separa un sólido amarillo. Se agrega bicarbonato de sodio saturado (el sólido se disuelve) y la mezcla se agita durante 5 minutos. Se agrega ácido acético (1 ml) y la mezcla se agita durante la noche. La mezcla se diluye con agua y se filtra. El sólido se disuelve en diclorometano y la solución se lava con agua y se seca. El solvente se elimina para proporcionar 3,83 g de producto como un vidrio amarillo.

Ejemplo 88

1-[3-Acetiltio-3-(5-indanilcarbonil)propionil]-L-prolina

Como para el Ejemplo 85, se hace reaccionar 21,8 g de ácido 3-(5-indanilcarbonil)-propiónico con 11,5 g de N-hidroxisuccinimida y 20,6 g de N,N-diciclohexilcarbodiimida en dioxano para proporcionar 27,6 g de éster de N-hidroxisuccinimida como cristales amarillos, p.f. 112°-117°C. El compuesto

precedente se agrega a una solución de 12,25 g de L-prolina y 17,8 g de bicarbonato de sodio en 600 ml de etanol-agua (1:1). La mezcla se agita durante la noche, se filtra y el filtrado se concentra y se acidifica a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae con diclorometano y lo extraido se concentra para proporcionar 24 g de un aceite. Al reposar se separan cristales y se agrega acetato de etilo-éter. Filtración proporciona 15,5 g de 1-[3-(5-indanil-carbonil)propionil]-L-prolina como cristales blancos, p.f. 89°-91°C.

A una solución de 13,9 g del compuesto precedente en 200 ml de ácido acético se agregan 7,06 g de bromo. La mezcla se agita durante la noche y se concentra bajo vacío hasta un aceite. El aceite se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con hexano-acetato de etilo (1:1) que contiene ácido acético 2 % como solvente para proporcionar 14,9 g de aceite amarillo pálido. El aceite se agrega a una solución de 2,55 g de metóxido de sodio y 5,78 g de ácido tiolacético en 75 ml de metanol y la mezcla se agita durante la noche. Elaboración por acidificación, dilución con agua, extracción con diclorometano proporciona 13 g del producto como un vidrio amarillo pálido.

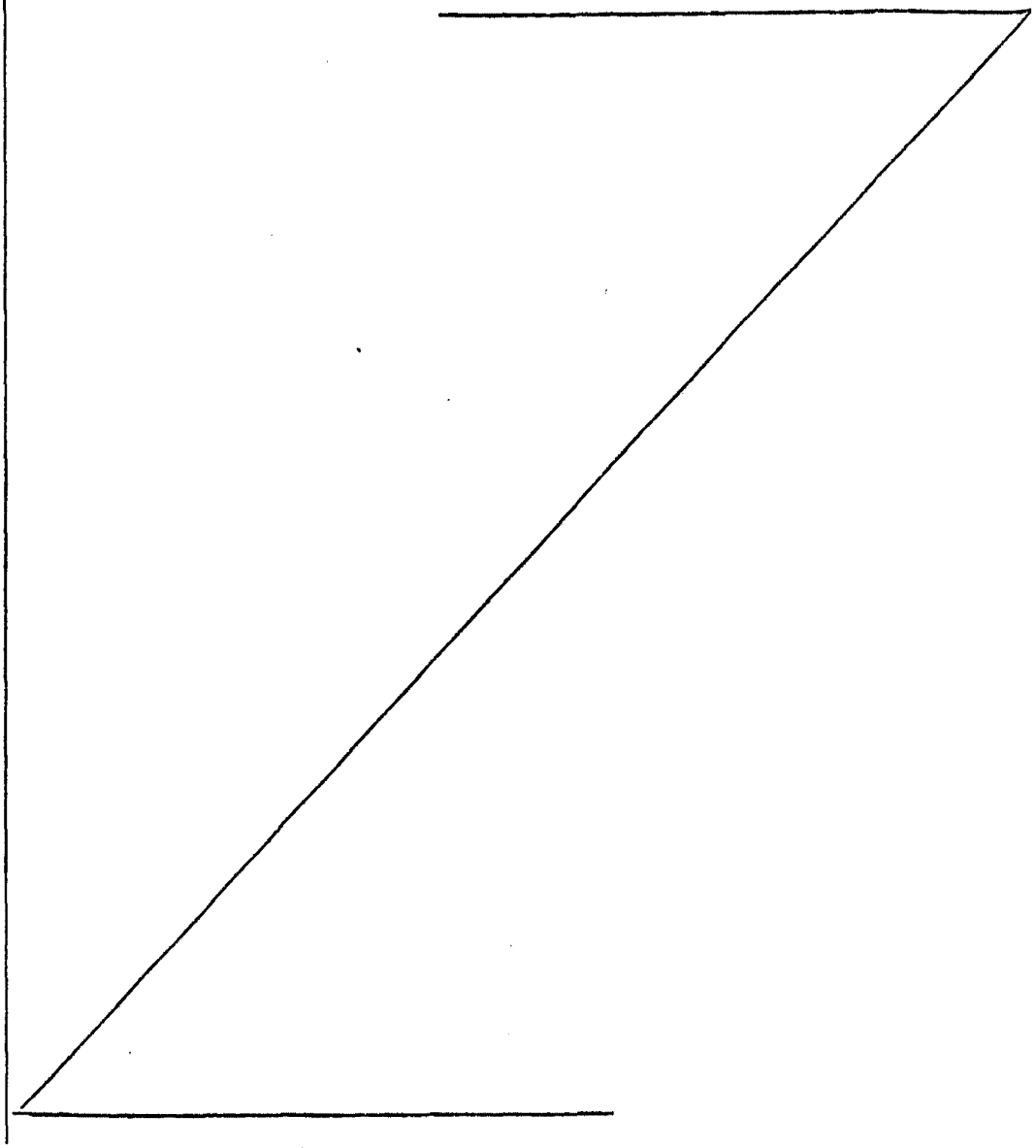
Ejemplo 89

1-[3-(4-Clorobenzoil)-3-[5-(2-tenoil)-2-pirimidiniltio]propionil]-L-prolina

A una solución de 2,52 g de bicarbonato de sodio en etanol-agua se agregan 2,22 g de 5-(2-tenoil)-2-mercapto-pirimidina. A la mezcla se agrega 3,88 g de 1-[3-bromo-3-(4-clorobenzoil)propionil]-L-prolina. Luego de agitar 15 minutos, se agrega 1 ml de ácido acético y la mezcla se agita durante la noche. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra y se

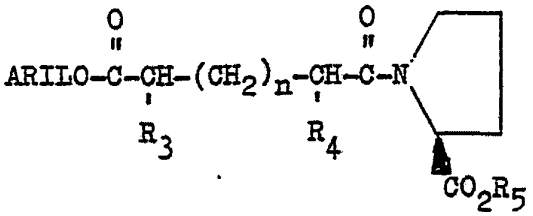
extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se concentra para proporcionar un vidrio. Cromatografía sobre gel de sílice proporciona 3,9 g del producto como un vidrio.

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.



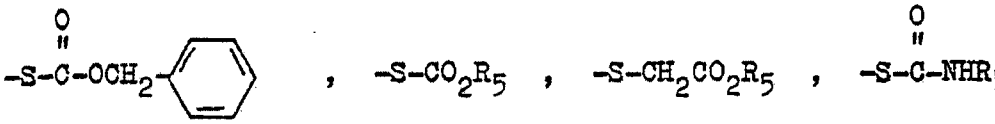
REIVINDICACIONES

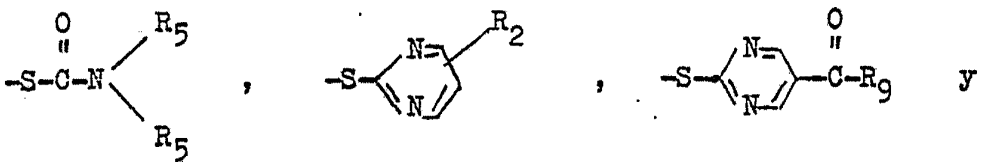
1.- Procedimiento para preparar nuevas ω-aroil (propionil o butiril)-L-prolinas sustituidas y los ésteres y sales catiónicas de las mismas, de fórmula:



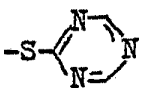
(I)

en donde n es cero o uno; R_3 es mercapto, formiltio, benzoiltio, alcanoiltio que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o resíduos de las fórmulas:

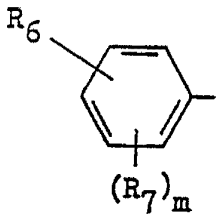




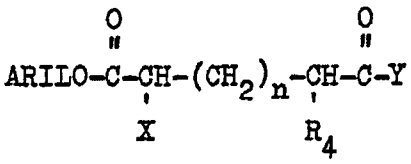
y



en donde R_2 es hidrógeno, fenilo o alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono; R_9 es fenilo o fenilo sustituido; R_4 es hidrógeno, fenilo o alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono; R_5 es hidrógeno o alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono; y ARILO es 1-naftilo, 2-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 5-acenaftilo, 4-metoxi-1-naftilo, 4-bifenilo, 5-indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo o un grupo de la fórmula:

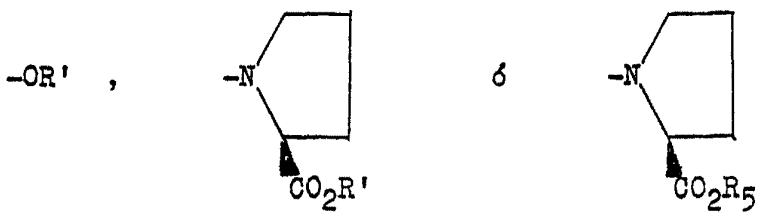


en donde R_6 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, amino, fenoxi, halofenoxi, feniltio, halofeniltio, p-ciclohexilfenoxi, alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene hasta 4 átomos de carbono, alquilamino que tiene hasta 4 átomos de carbono, alcanoilamino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; R_7 es cloro, fluor, bromo, alilo que tiene hasta 4 átomos de carbono o alcoxi que tiene hasta 4 átomos de carbono; y m es cero, uno o dos; caracterizado porque comprende condensar un compuesto de la fórmula:

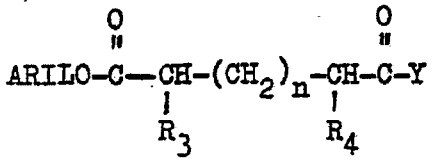


(II)

en donde n, R_4 y ARILO son como se han definido anteriormente; X es cloro, bromo, iodo, -SR ó $-SO_2R$ en donde R es alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono, fenilo, p-tolilo, bencilo ó p-metoxibencilo, e Y es el residuo activador de carbinilo de un reactivo unidor de péptido, cloro, bromo o un grupo de las fórmulas:

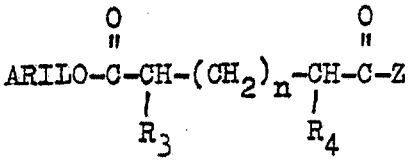


en donde R' es hidrógeno, alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono, fenilo, p-tolilo, p-metoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, trimetilsililo, 2-trimetilsililetilo y R_5 es como se ha definido anteriormente; con el anión de un reactivo tiolante de fórmula $H-R_3$ en donde R_3 es como se ha definido anteriormente para proporcionar un intermediario de la fórmula:



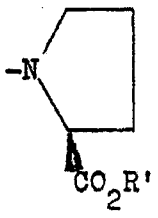
(III)

en donde n, R_3, R_4, ARILO e Y son como se han definido anteriormente; y, si se desea, eliminar el grupo protector de tio para proporcionar un grupo mercapto; y, si se desea, convertir Y en cloro, bromo o iodo cuando Y es hidroxi; y, si se desea, condensar un intermediario de la fórmula:



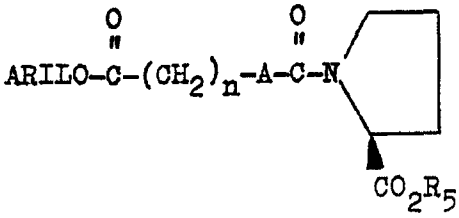
(IV)

en donde Z es cloro, bromo o el residuo activador de carbonilo de un reactivo unidor de péptido con L-prolina o un alquil(C_1-C_4) éster de L-prolina o un derivado de L-prolina de la fórmula:

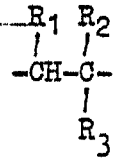
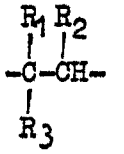


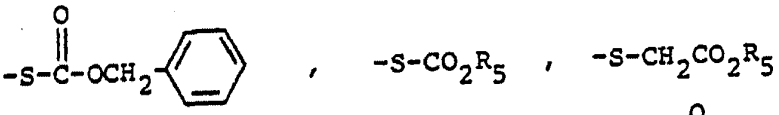
en donde R' es como se ha definido anteriormente y eliminar el grupo R'; y, si se desea, formar las sales catiónicas de los compuestos de la fórmula (I) donde R_5 es hidrógeno.

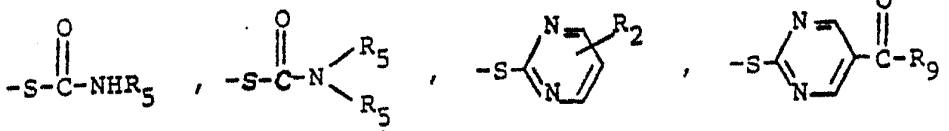
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar compuestos de la fórmula:

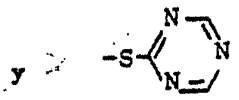


(I)

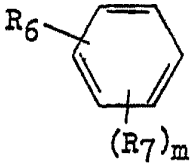
en donde n es cero o uno y en donde A es  cuando n es cero y A es  cuando n es uno; R_1 es hidrógeno o alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono; R_2 es hidrógeno, fenilo o alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono; R_3 es mercapto, formiltio, benzoiltio, alcanoiltio que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o resíduos de las fórmulas:





y 

en donde R_9 es fenilo o fenilo sustituido; R_5 es hidrógeno o alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono y ARILO es 1-naftilo, 2-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 4-metoxi-1-naftilo, 5-acenaftilo, 4-bifenilo, 5-indanilo, 4-indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo o resíduos de las fórmulas



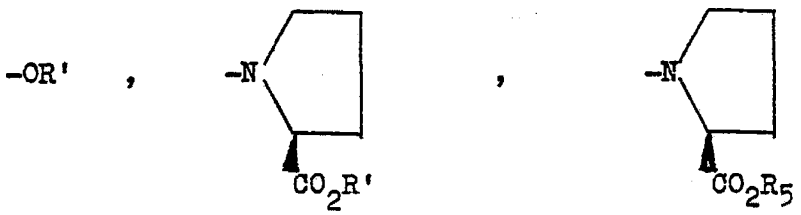
en donde R_6 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, amino, fenoxi, halofenoxi, feniltio, halofeniltio, p-ciclohexilfenoxi, alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene hasta 4 átomos de carbono, alquilamino que tiene hasta 4 átomos de carbono, alcanoilamino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; R_7 es cloro, fluoro, bromo, alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono o alcoxi que tiene hasta 4 átomos de carbono; y m es cero, uno o dos; se agrega un reactivo tiolante de la fórmula H-R_3 en donde R_3 es como se ha definido anteriormente; a un compuesto de la fórmula:

ARILO-C-A-C-Y (II)

donde A es un residuo de las fórmulas:

$-C(R_1)=C(R_2)-$, $-CH_2-C(R_1)=C(R_2)-$

ó $-CH=C(R_1)-CH(R_2)-$, R_1, R_2 y ARILO son como se han definido anteriormente e Y es cloro, bromo, el residuo activador de carbonilo de un reactivo unidor de péptido, o un grupo de las fórmulas:



$-OR'$, $-N$ (anillo) CO_2R' , $-N$ (anillo) CO_2R_5

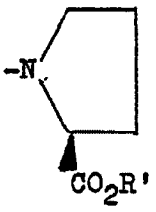
en donde R' es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, p-tolilo, p-metoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, trimetilsililo, 2-trimetilsililetilo y R_5 es como se ha definido anteriormente para proporcionar un compuesto de la

fórmula (I) o un intermedio de la fórmula:

ARILO-C-A-C-Z (III)

en donde A es un residuo de las fórmulas:

y Z es cloro, bromo, o el residuo activador de carbonilo de un reactivo unidor de péptido; y condensar el intermediario así obtenido de fórmula (III) con L-prolina, un alquil(C_1-C_4) éster de L-prolina y un derivado de L-prolina de la fórmula:



en donde R' es como se ha definido anteriormente y del grupo R'; y si se desea, formar las sales catiónicas de los compuestos de fórmula (I) cuando R_5 es hidrógeno.

3.- Procedimiento para preparar nuevas ω-aroil (propionil o butiril)-L-prolinas sustituidas y los ésteres y sales catiónicas de las mismas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 93 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 13 SET. 1979

AMERICAN CYANAMID COMPANY

IGNACIO GOMEZ-ACEBO

p. p. Firmado: A. Hernández Cifarrubias