



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 273 837 A5

4(51) C 07 F 9/58
C 07 F 9/65

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 F / 309 215 7	(22)	19.11.87	(44)	29.11.89
(31)	933,702	(32)	21.11.86	(33)	CH

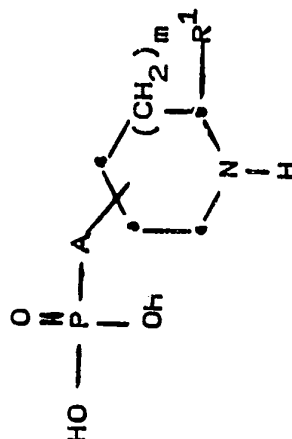
(71) siehe (73)
 (72) Hutchison, Alan J.; Shaw, Kenneth R.; Schneider, Josef A., US
 (73) CIBA GEIGY AG, 4002 Basel, CH
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von ungesättigten Phosphonsäuren und Derivaten hiervon

(55) selektiv antagonistische Wirkung für
 N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurereizrezeptor,
 Anwendung als Arzneimittel, Behandlung von cerebraler
 Ischaemie, Muskelspasmen, konvulsiven Erkrankungen,
 Angstgefühlen

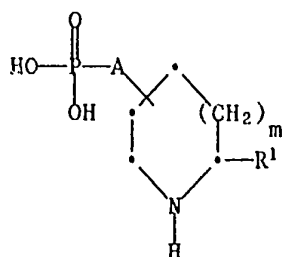
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
 ungesättigten Phosphonsäuren und Derivaten hiervon.
 Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel (I)
 hergestellt, worin eine oder beide der sauren
 Hydroxygruppen des Phosphonsäureteils verethert sein
 können, m Eins oder Null ist, R¹ Carboxy, verestertes
 Carboxy oder amidiertes Carboxy bedeutet, der
 heterocyclische Fünf- oder Sechsring zusätzlich am
 Kohlenstoff und/oder Stickstoff substituiert sein kann, eine
 Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisen oder
 mit einem carbocyclischen Sechsring, ausgehend von
 benachbarten Kohlenstoffatomen, kondensiert sein kann, A
 für Niederalkenylen steht; sowie Salze davon. Diese
 Verbindungen eignen sich als Antagonisten des
 N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurereizrezeptors bei
 Säugetieren. Formel (I)

(I)



Patentansprüche:

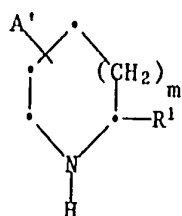
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



(I)

worin eine oder beide der sauren Hydroxygruppen des Phosphonsäureteils verethert sein können, m Eins oder Null ist, R¹ Carboxy, verestertes Carboxy oder amidiertes Carboxy bedeutet, der heterocyclische Fünf- oder Sechsring zusätzlich am Kohlenstoff und/oder Stickstoff substituiert sein kann, eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisen oder mit einem carbocyclischen Sechsring, ausgehend von benachbarten Kohlenstoffatomen, kondensiert sein kann, A für

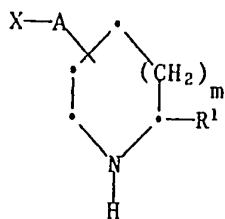
a) Kondensation eines Aldehydes oder Ketons der Formel VII



(VII)

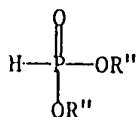
worin m, R¹ und der heterocyclische Ring wie für Formel I definiert sind, wobei aber R¹ und Aminogruppen in geschützter Form vorliegen, und A' Niederalkyl bedeutet, welches durch Oxo substituiert ist und ein Kohlenstoffatom weniger aufweist als die Alkenylengruppe A, mit einem Tetraesterderivat von Methylendiphosphonsäure, und unter basischen Bedingungen, und erforderlichenfalls durch Abspalten von Schutzgruppen von dem erhaltenen Produkt, so daß eine Verbindung der Formel I erhalten wird, worin die Doppelbindung innerhalb der Gruppe A der Phosphonogruppe unmittelbar benachbart ist; oder

b) Kondensation einer Verbindung der Formel VIII,



(VIII)

worin A, m, R¹ und der heterocyclische Ring wie für Formel I definiert sind und X reaktionsfähiges verestertes Hydroxy darstellt, mit einer Verbindung, die die Phosphonsäurehälfte einführen kann, und die eine der Formel IX oder X aufweist,



(IX)

P(R''')₃

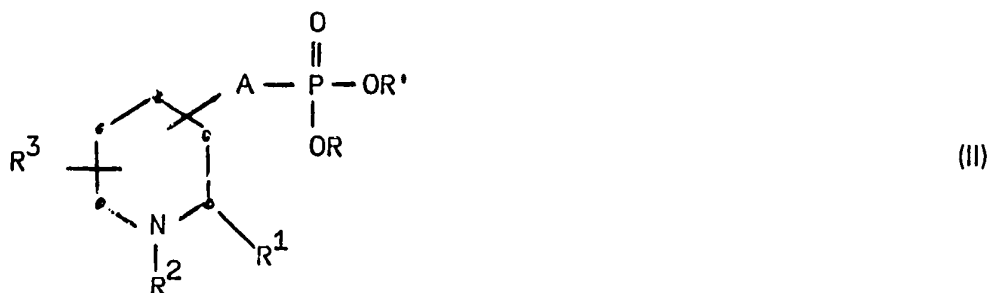
(X)

worin R'' Niederalkyl bezeichnet und R''' Halogen oder Niederalkoxy ist, und erforderlichenfalls Umwandlung des entstehenden Phosphonsäurederivats in die Phosphonsäure oder ein anderes Esterderivat derselben; oder

c) Umwandlung in R¹ eines anderen Substituenten als R¹ in Stellung 2 am heterocyclischen Ring in einer Verbindung, die sonst identisch mit einer erfindungsgemäßen ist; ferner durch Ausführung dieser Verfahren mit erforderlichenfalls vorübergehendem Schutz aller störenden reaktionsfähigen Gruppen und anschließender Freisetzung der entstehenden erfindungsgemäßen Verbindung; gewünschtenfalls Umwandlung einer entstehenden erfindungsgemäßen Verbindung in eine

andere erfindungsgemäße Verbindung und/oder gewünschtenfalls Umwandlung der entstehenden freien Verbindung in ein Salz oder eines entstehenden Salzes in die freie Verbindung oder ein anderes Salz; und/oder Trennen eines Isomerengemisches oder Gemisches von Racematen in die einzelnen Isomere oder Racemate und/oder gewünschtenfalls Trennung eines Racemats in die optischen Antipoden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das heterocyclische Ringsystem, zusammen mit dem Substituenten R^1 dargestellt wird durch gegebenenfalls substituiertes 2-Carboxypyrrolidinyl, 2-Carboxy-2,5-dihydropyrrolyl, 2-Carboxy-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-Carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyridinyl, 2-Carboxypiperidinyl, 2-Carboxy-tetrahydrochinolinyl, 2-Carboxyperhydrochinolinyl, 2-Carboxy-2,3-dihydroindolyl oder 2-Carboxyperhydroindolyl, worin Carboxy verestert oder amidiert sein kann.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel II



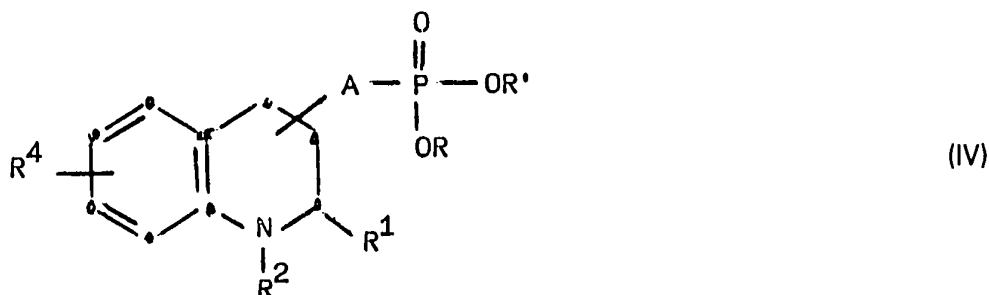
und Verbindungen der Formel II mit einer Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 oder zwischen C-4 und C-5 des Piperidinylringes hergestellt werden, worin die Phosphone enthaltende Kette an die 3-, 4- oder 5-Stellung des Piperidinyl- oder Tetrahydropyridinylringes gebunden ist, und worin R und R' unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl, oder Benzyl, welches am Phenylteil durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiert ist, darstellen, R^1 Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet; R^2 Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl-Niederalkyl oder Acyl bedeutet; R^3 Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl-Niederalkyl bedeutet; A Niederalkenylen bedeutet; und Salze davon.

4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß R und R' unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl, Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl substituiert ist, bedeuten; R^1 Carboxy, Carbamoyl oder pharmazeutisch annehmbares verestertes Carboxy wie hierin definiert bedeutet; R^2 und R^3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; A Alkenylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.
5. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß R und R' unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl substituiert ist, bedeuten; R^1 Carboxy, Carbamoyl oder Niederalkoxycarbonyl, Niederalkanoyloxymethoxycarbonyl, geradkettiges Di-Niederalkylamino C_{2-4} -alkoxy-carbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl bedeutet; R^2 und R^3 Wasserstoff bezeichnen; A sich in 4-Position befindet und Alkenylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und der Doppelbindung benachbart zur Phosphonogruppe bedeutet.
6. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel III



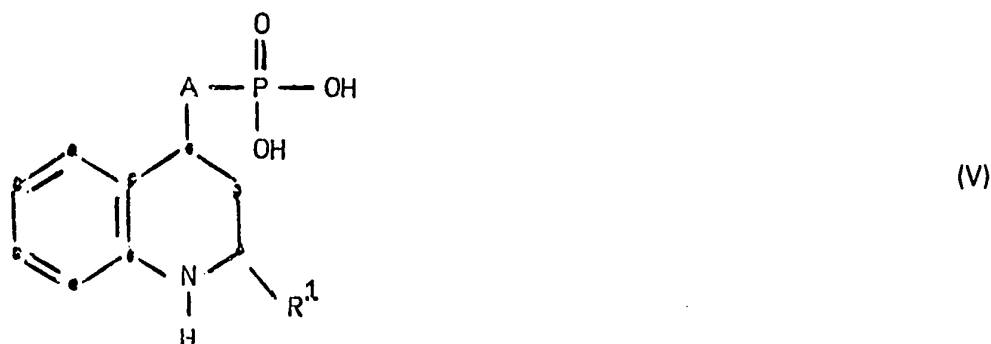
hergestellt werden, worin A 1,3-Propenylen bedeutet, vorzugsweise mit der Doppelbindung benachbart zur Phosphonogruppe; R¹ Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes Carboxy wie hierin definiert bedeutet, sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß 4-[1-(3-Phosphoro-prop-2-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure und pharmazeutisch annehmbare Salze davon hergestellt werden.
8. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß 4-[1-(3-Phosphono-prop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure und pharmazeutisch annehmbare Salze davon hergestellt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel IV



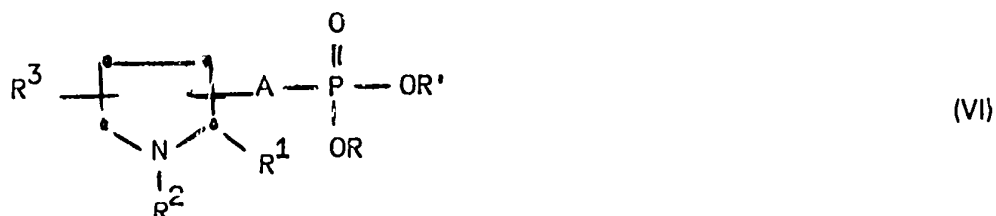
oder Perhydroderivaten davon hergestellt werden, worin R und R' unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl oder Benzyl, welches am Phenylteil durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, Niederalkanoyloxymethyl, Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiert ist, bedeutet; R¹ Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet; R² Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl-Niederalkyl oder Acyl bedeutet; R⁴ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet; A für Niederalkenylen steht; sowie Salze davon.

10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel V



oder Perhydrochinolin-Derivate davon hergestellt werden, worin A 1,3-Propenylen bedeutet, mit der Doppelbindung benachbart zur Phosphonogruppe; R¹ Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes Carboxy wie hierin definiert bedeutet; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen, die eine salzbildende funktionelle Gruppe aufweisen.

11. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel VI



und Verbindungen der Formel VI mit einer Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 des Pyrrolidinyrings hergestellt werden, und worin R und R' unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl oder Benzyl, welches am Phenylteil durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches

- am Oxymethylteil durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiert ist, bedeuten; R¹ Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet; R² Wasserstoff, Niederalkyl oder Acyl bedeutet; R³ Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl-Niederalkyl bedeutet; A für Niederalkenylen steht; sowie Salze davon.
12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Phosphono-tragende Gruppe in der Stellung 3 angelagert ist; R und R' Wasserstoff bedeuten; R¹ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkanoyloxymethoxycarbonyl, Di-Niederalkylamino-geradkettiges C₂₋₄-Alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl bedeutet; R² und R³ Wasserstoff bedeuten; A für 1,3-Propenylen mit der Doppelbindung benachbart zur Phosphono-Gruppe bedeutet.
 13. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß trans 3-[1-(4-Phosphonobut-3-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäure und pharmazeutisch annehmbare Salze davon hergestellt werden.
 14. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß trans 3-[1-(4-Phosphonobut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäure und pharmazeutisch annehmbare Salze davon hergestellt werden.
 15. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus cis-4-[1-(3-Phosphonoprop-2-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure, trans 4-[1-(3-Phosphonoprop-2-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure, cis 4-[1-(3-Phosphonoprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure und trans 4-[1-(3-Phosphonoprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure und pharmazeutisch annehmbare Salze davon hergestellt werden.
 16. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen ausgewählt aus cis 3-[1-(4-Phosphonobut-3-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäure und pharmazeutisch annehmbare Salze davon hergestellt werden.
 17. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel II, IV oder VI, worin R und R' für Niederalkyl, Benzyl oder Benzyl, welches am Phenylteil durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiert ist, stehen, R¹ für pharmazeutisch annehmbares verestertes oder amidiertes Carboxy steht, und R² für Acyl steht, durch Behandeln mit einer anorganischen Säure, oder mit wäßrigen Alkalien, in eine Verbindung der Formel II, IV oder VI überführt, worin R und R' Wasserstoff bedeuten, R¹ Carboxy bedeutet und R² für Wasserstoff steht.
 18. Verfahren nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel II, IV oder VI, worin R und R' Niederalkyl bedeuten und R¹ und R² Niederalkoxycarbonyl bedeuten, durch Behandeln mit einer anorganischen Säure, oder mit wäßrigen Alkalien, in eine Verbindung der Formel II, IV oder VI überführt, worin R und R' Wasserstoff bedeuten, R¹ Carboxy bedeutet und R² für Wasserstoff steht.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von ungesättigten Phosphonsäuren und Derivaten hiervon mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, die diese Verbindungen enthalten, ein Verfahren zur Blockierung des N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurereizrezeptors sowie ein Verfahren zur Behandlung von Zuständen und Erkrankungen bei Säugetieren, die auf die Einwirkung eines Aminosäurereizrezeptorantagonisten ansprechen, durch Verabreichung benannter Verbindungen oder pharmazeutischer Präparate, in denen die benannten Verbindungen enthalten sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirksam und brauchbar bei Säugetieren als selektive Antagonisten des N-Methyl-D-aspartat-sensiblen (NMDA) Aminosäurereizrezeptors. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher auch allein oder kombiniert Säugern verabreicht, für die Behandlung von Erkrankungen, die auf eine Blockade des NMDA-Rezeptors ansprechen, beispielsweise cerebrale Ischaemie, Muskelspasmen (Spastizität), konvulsive Erkrankungen (Epilepsie) und Angstgefühle. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch als wirksam angesehen bei der Behandlung der Huntingtonschen Krankheit (Chorea hereditiva).

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen auf die Einwirkung eines Aminosäurereizrezeptorantagonisten ansprechen und die beispielsweise geeignet sind zur Behandlung von Erkrankungen wie cerebrale Ischaemie, Muskelspasmen, konvulsive Erkrankungen und Angstgefühle.

Es sind auch keine Angaben bekannt über Verfahren zur Herstellung von ungesättigten Phosphonsäuren und Derivaten hiervon.

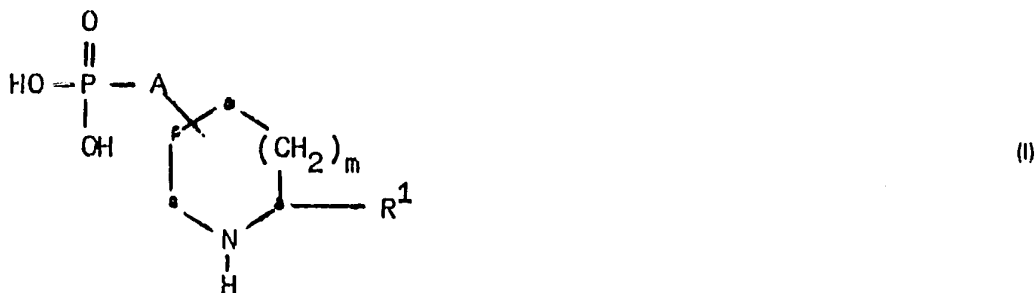
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit blockierender Wirkung auf den N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurerezeptor, die zur Behandlung von cerebraler Ischaemie, Muskelspasmen, konvulsiven Erkrankungen und Angstgefühlen geeignet sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I



hergestellt, worin eine oder beide der sauren Hydroxygruppen des Phosphonsäureteils verethert sein können, m Eins oder Null ist, R¹ Carboxy, verestertes Carboxy oder amidiertes Carboxy bedeutet, der heterocyclische Fünf- oder Sechsring zusätzlich am Kohlenstoff und/oder Stickstoff substituiert sein kann, eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisen oder mit einem carbocyclischen Sechsring, ausgehend von benachbarten Kohlenstoffatomen, kondensiert sein kann, A für Niederalkenylen steht; sowie Salze davon. Diese Verbindungen eignen sich als Antagonisten des N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurerezeptors bei Säugetieren.

Eine Kondensation ausgehend von benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem carbocyclischen Sechsring ist eine Kondensation mit beispielsweise Cyclohexyl oder Phenyl, derart, daß der kondensierte heterocyclische Ring in Formel I dargestellt wird durch ein bicyclisches Ringsystem mit 9 oder 10 ringbildenden Atomen, je nach dem Wert von m in Formel I.

Das heterocyclische Ringsystem der Verbindungen der Formel I, wie vorstehend definiert, wird zusammen mit dem Substituenten R¹ dargestellt beispielsweise durch gegebenenfalls substituiertes 2-Carboxypyrrolidinyl, 2-Carboxy-2,5-dihydropyrrolyl, 2-Carboxy-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-Carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyridinyl, 2-Carboxypiperidinyl, 2-Carboxy-tetrahydrochinolinyl, 2-Carboxyperhydrochinolinyl, 2-Carboxy-2,3-dihydroindolyl oder 2-Carboxyperhydroindolyl, worin Carboxy verestert oder amidiert sein kann.

Verethertes Hydroxy wird dargestellt beispielsweise durch Niederalkoxy, Benzyloxy, welches am Phenylteil durch Halogen, durch Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, durch Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiert ist.

Eine bevorzugte Ausführungsart der Erfindung bezieht sich auf die Phosphonsäurederivate der Formel I und Derivate davon, worin der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiertes 2-Carboxypiperidinyl, 2-Carboxy-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl oder 2-Carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyridinyl darstellt, insbesondere auf die Verbindungen der Formel II,

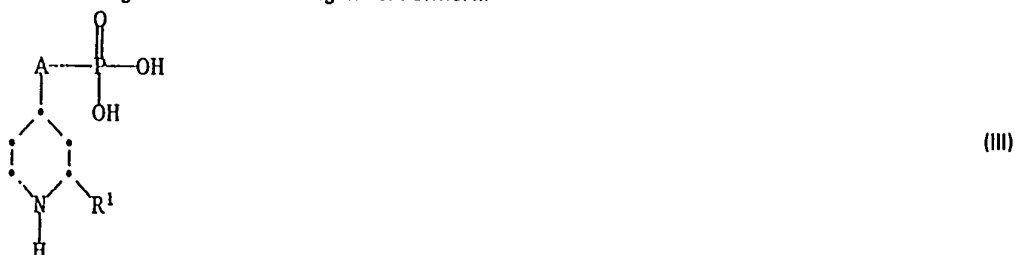


und die Verbindungen der Formel II mit einer Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 oder zwischen C-4 und C-5 des Piperidinylringes, worin die Phosphono enthaltende Kette an die 3-, 4- oder 5-Stellung des Piperidinyl- oder Tetrahydropyridinylringes gebunden ist, und worin R und R' unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl oder Benzyl, welches am Phenylteil durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiert ist, darstellen, R¹ Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet; R² Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl-Niederalkyl oder Acyl bedeutet; R³ Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl-Niederalkyl bedeutet; A Niederalkenylen bedeutet; und Salze davon. Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel II, worin R und R' unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl, Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl substituiert ist, bedeuten; R¹ Carboxy, Carbamoyl oder pharmazeutisch annehmbares verestertes Carboxy wie hierin definiert bedeutet; R² und R³ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; A Alkenylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

Weiter bevorzugt sind die Verbindungen der Formel II, worin R und R' unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl substituiert ist, bedeuten; R¹ Carboxy, Carbamoyl oder Niederalkoxycarbonyl, Niederalkanoyloxymethoxycarbonyl, geradkettiges

Di-Niederalkylamino C₂₋₄-alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl bedeutet, R² und R³ Wasserstoff bezeichnen; A sich in 4-Position befindet und Alkenylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und der Doppelbindung benachbart zur Phosphonogruppe bedeutet; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

Insbesondere bevorzugt sind die Verbindungen der Formel III



worin A 1,3-Propenylen bedeutet, vorzugsweise mit der Doppelbindung benachbart zur Phosphonogruppe; R¹ Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes Carboxy wie hierin definiert bedeutet, sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

Eine bevorzugte Ausführungsart bezieht sich auf die Verbindungen der Formel III, worin die 2- und 4-Substituenten zueinander in cis-Stellung stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die Phosphonsäurederivate der Formel I und die oben angeführten Derivate, worin der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiertes 2-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro- oder -perhydrochinolinyll darstellt, wobei die Phosphono enthaltende Kette vorzugsweise in der Dreier- oder Viererstellung des Tetrahydro- oder Perhydrochinolinyllringes steht, d. h. die Verbindungen der Formel IV



oder Perhydroderivate davon, worin R und R' unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl oder Benzyl, welches am Phenylteil durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiert ist, bedeutet; R¹ Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet; R² Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl-Niederalkyl, oder Acyl bedeutet; R⁴ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet; A für Niederalkenylen steht; sowie Salze davon.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel V



oder Perhydrochinolin-Derivate davon, worin A 1,3-Propenylen bedeutet, mit der Doppelbindung benachbart zur Phosphonogruppe; R¹ Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes Carboxy wie hierin definiert bedeutet; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen, die eine salzbildende funktionelle Gruppe aufweisen. Am meisten bevorzugt sind die Verbindungen der Formel V, worin die 2- und 4-Substituenten in cis-Stellung zueinander stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die Phosphonsäure-Derivate der Formel I und die oben angeführten Derivate, worin der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiertes 2-Carboxypyrrolidinyll bezeichnet, d. h. die Verbindungen der Formel VI



und die Verbindungen der Formel VI mit einer Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 des Pyrrolidinringes, in denen die Phosphono enthaltende Kette vorzugsweise in der 3- oder 4-Stellung des Pyrrolidinringes steht und worin R und R' unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl oder Benzyl, welches am Phenylteil durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl oder

Cycloalkyl substituiert ist, bedeuten; R¹ Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet; R² Wasserstoff, Niederalkyl oder Acyl bedeutet; R³ Wasserstoff, Niederalkyl oder Aryl-Niederalkyl bedeutet; A für Niederalkenylen steht; sowie Salze davon.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel VI, worin die Phosphono-tragende Gruppe in der Stellung 3 angelagert ist; R und R' Wasserstoff bedeuten, R¹ Carboxy oder pharmazeutisch annehmbares verestertes Carboxy bedeutet, beispielsweise Niederalkoxycarbonyl, Niederalkanoyloxymethoxycarbonyl, Di-Niederalkylamino-geradkettiges C₂₋₄-Alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl; R² und R³ Wasserstoff bedeuten; A für 1,3-Propenylen mit der Doppelbindung benachbart zur Phosphono-Gruppe bedeutet; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

Die allgemeinen hier verwendeten Definitionen haben im Zusammenhang mit der Erfindung folgende Bedeutung:

Der Ausdruck „nieder“, der vor- und nachstehend im Zusammenhang mit organischen Gruppen, Radikalen oder Verbindungen verwendet wird, definiert solche mit bis zu und einschließlich 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise solche mit bis zu und einschließlich 4 und vorteilhafterweise solche mit 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatomen.

Niederalkyl enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Ethyl, Propyl, Butyl oder vorteilhafterweise Methyl.

Niederalkenylen in der Bedeutung A enthält vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome und bezeichnet z. B. Ethenyl, 1,3-Propenyl, 1,4-But-1-enyl, oder 1,4-But-2-enyl, vorzugsweise mit der Doppelbindung benachbart zur Phosphonogruppe.

Niederalkoxy enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bezeichnet beispielsweise Ethoxy, Propoxy oder vorteilhafterweise Methoxy.

Niederalkanoyl enthält vorzugsweise 2 bis 7 Kohlenstoffatome und bezeichnet vorteilhafterweise Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl, kann jedoch auch Formyl sein.

Niederalkanoyloxy bezeichnet vorteilhafterweise Acetoxy, Propionyloxy, n- oder i-Butyryloxy oder Pivaloyloxy.

Cycloalkyl enthält vorzugsweise 3 bis 8 Kohlenstoffatome und bezeichnet beispielsweise Cyclohexyl oder Cyclopentyl.

Halogen ist vorzugsweise Fluor und Chlor, kann jedoch auch Brom oder Iod darstellen.

Aroyl bezeichnet Arylcarbonyl, vorzugsweise Benzoyl oder Benzoyl, substituiert durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt unter Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl und Halogen; oder Pyridylcarbonyl, insbesondere Nicotinoyl.

Aroyloxy bezeichnet vorzugsweise Benzoyloxy, Benzoyloxy, substituiert am Phenylring durch Niederalkyl, Halogen oder Niederalkoxy, z. B. Methyl, Chlor oder Methoxy; oder Nicotinoyloxy.

Aryl bezeichnet vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl, z. B. Phenyl oder Phenyl, substituiert durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt unter Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl und Halogen; oder Pyridyl, insbesondere 3-Pyridyl.

Aryl-Niederalkyl bezeichnet vorzugsweise Aryl-C₁₋₄-Alkyl, wobei Aryl die vorstehend angegebenen Bedeutungen aufweist, vorteilhafterweise Benzyl oder 2-Phenylethyl.

Acyl bezeichnet carboxyabgeleitetes Acyl, vorzugsweise Niederalkanoyl, Aryl-Niederalkanoyl, Aroyl, Niederalkoxycarbonyl, Aryl-Niederalkoxycarbonyl, alpha-Amino-Niederalkanoyl oder alpha-Amino-Aryl-Niederalkanoyl.

Aryl-Niederalkanoyl bezeichnet vorzugsweise Aryl-C₁₋₄-Alkanoyl, vorteilhafterweise Phenylacetyl oder 3-Phenylpropionyl.

Niederalkoxycarbonyl enthält vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome im Alkoxy-Teil und bezeichnet beispielsweise Methoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl oder vorteilhafterweise Ethoxycarbonyl.

Aryl-Niederalkoxycarbonyl bezeichnet vorzugsweise Benzyloxycarbonyl.

Alpha-Amino-Niederalkanoyl und alpha-Amino-Aryl-Niederalkanoyl bezeichnen Acylgruppen von Alpha-Aminosäuren, z. B. Alanin, Glycyl, Leucyl, Isoleucyl und Phenylalanin.

Eine N-mono-Niederalkyl-Carbamoyl-Gruppe enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome im Alkyl-Teil und ist beispielsweise N-Methylcarbamoyl, N-Propylcarbamoyl oder vorteilhafterweise N-Ethylcarbamoyl.

Eine N,N-di-Niederalkyl-Carbamoyl-Gruppe enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome in jedem Niederalkyl-Teil und bezeichnet z. B. N,N-Dimethylcarbamoyl, N-Ethyl-N-methylcarbamoyl und vorteilhafterweise N,N-Diethylcarbamoyl.

Di-Niederalkylamino-N-Niederalkylcarbamoyl ist vorzugsweise Di-C₁₋₄-Alkylamino-N-C₂₋₄-alkylcarbamoyl, wobei die zwei Stickstoffatome durch 2 bis 4 Kohlenstoffatome getrennt sind, und bezeichnet z. B. N-(2-Diethylaminoethyl)carbamoyl oder N-(3-Diethylaminopropyl)carbamoyl.

Mono-Niederalkylamino enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bezeichnet z. B. Methylamino, Ethylamino, n- oder i-(Propylamino oder Butylamino).

Di-Niederalkylamino enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome in jeder Niederalkyl-Gruppe und bezeichnet z. B.

Dimethylamino, Diethylamino, Di-(n-Propyl)-amino und di-(n-Butyl)-amino.

Di-Niederalkylamino-Niederalkoxycarbonyl enthält vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome im Alkoxy-Teil, die Sauerstoff- und Stickstoffatome werden dabei durch 2 bis 4 Kohlenstoffatome voneinander getrennt, und bezeichnet z. B.

N,N-Diethylaminoethoxycarbonyl oder N,N-Diethylaminopropoxycarbonyl.

Pharmazeutisch annehmbares verestertes Carboxy im Sinne der vorliegenden Erfindung bezeichnet eine veresterte Carboxy-Gruppe R¹, vorzugsweise einen Carbonsäure-prodrug-ester, der sich unter physiologischen Bedingungen in freies Carboxy umwandeln lässt.

Pharmazeutisch annehmbares verestertes Carboxy bezeichnet vorzugsweise z. B. Niederalkoxycarbonyl; (amino, mono- oder di-niederalkylamino)-substituiertes geradkettiges C₂₋₆-Niederalkoxycarbonyl, carboxy-substituiertes Niederalkoxycarbonyl, z. B. α-carboxy-substituiertes Niederalkoxycarbonyl; niederalkoxycarbonylsubstituiertes Niederalkoxycarbonyl, z. B. α-niederalkoxycarbonylsubstituiertes Niederalkoxycarbonyl; arylsubstituiertes Niederalkoxycarbonyl, z. B. nichtsubstituiertes oder substituiertes Benzoyloxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl; niederalkanoyloxysubstituiertes Methoxycarbonyl, z. B. Pivaloyloxymethoxycarbonyl; (Niederalkanoyloxy oder Niederalkoxy)-substituiertes Niederalkoxymethoxycarbonyl; Bicyclo[2.2.1]heptyloxycarbonyl-substituiertes Methoxycarbonyl, z. B. Bornyloxycarbonylmethoxycarbonyl; 3-Phthalidoxycarbonyl; (Niederalkyl, Niederalkoxy, Halo)-substituiertes 3-Phthalidoxycarbonyl; Niederalkoxycarbonyloxy-Niederalkoxycarbonyl; z. B. 1-(Methoxy- oder Ethoxycarbonyloxy)-Ethoxycarbonyl.

Die am meisten bevorzugten Prodrug-ester sind z. B. die geradkettigen C₁₋₄-Alkylester, z. B. Ethyl; die Niederalkanoyloxymethylester, z. B. Pivaloyloxymethyl; die di-Niederalkylamino-geradkettigen C₂₋₄-Alkylester, z. B. 2-Diethylaminoethyl; die Pyridylmethylester, z. B. 3-Pyridylmethyl.

Pharmazeutisch annehmbares amidiertes Carboxy im Sinne der vorliegenden Erfindung bezeichnet eine amidierte Carboxy-Gruppe R¹, vorzugsweise ein Carbonsäureamid, das unter physiologischen Bedingungen in freies Carboxy umgewandelt

werden kann.

Bevorzugtes amidierendes Carboxy ist z. B. Carbamoyl, N-mono-Niederalkylcarbamoyl, z. B. N-Ethylcarbamoyl, N,N-di-Niederalkylcarbamoyl, z. B. N,N-Diethylcarbamoyl, oder di-Niederalkylamino-N-Niederalkylcarbamoyl, z. B. N-(2-Diethylaminoethyl)carbamoyl oder N-(3-Diethylaminopropyl)carbamoyl.

Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorzugsweise pharmazeutisch annehmbare Salze, einerseits Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer freien Phosphon- oder Carboxy-Gruppe, insbesondere Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze; oder vorteilhafterweise kristallisierende Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Triethanolamin, Ethylendiamin, tris-(Hydroxymethyl)aminomethan oder Benzyltrimethylammoniumhydroxid. Andererseits bilden die erfindungsgemäßen Verbindungen, die basische Amine sind, Säureadditionssalze mit vorzugsweise pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säuren, wie mit starken Mineralsäuren, wie beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, z. B. Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure; Schwefel-, Phosphor- oder Salpetersäure; aliphatischen oder aromatischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z. B. Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Aepfelsäure, Weinsäure, Gluconsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Benztraubensäure, Pamoasäure, Nicotinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Hydroxyethansulfonsäuren, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfon- oder Naphthalinsulfonsäure.

Zu Isolier- oder Reinigungszwecken können Salze erhalten werden, die sich für pharmazeutische Zwecke nicht eignen. Es werden jedoch für therapeutische Zwecke lediglich pharmazeutisch annehmbare Salze verwendet, diese Salze sind daher bevorzugt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, z. B. eine selektive Blockierung der N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurerezeptoren bei Säugetieren. Die Verbindungen eignen sich daher für Behandlung von Erkrankungen, die auf eine Aminosäurereizblockade bei Säugetieren ansprechen, als beispielsweise Erkrankungen des Nervensystems, insbesondere krampfartige Erkrankungen (Epilepsie) und Angstzustände.

Diese Wirkungen lassen sich in vitro-Versuchen oder in vivo-Tierversuchen demonstrieren, wobei vorteilhafterweise Säugetiere oder Gewebe- oder Enzymzubereitungen derselben verwendet werden, z. B. Mäuse, Ratten oder Affen. Bekannte Verbindungen können enteral oder parenteral verabreicht werden, vorteilhafterweise oral oder transdermal, oder aber subcutan, intravenös oder intraperitoneal, beispielsweise in Gelatinekapseln oder in Form wäßriger Suspensionen oder Lösungen. Die verabreichte in-vivo-Dosis kann ungefähr zwischen 0,01 und 100 mg/kg liegen, vorzugsweise zwischen ungefähr 0,05 und 50 mg/kg und vorteilhafterweise ungefähr zwischen 0,1 und 10 mg/kg. Benannte Verbindungen können in vitro verabreicht werden in Form beispielsweise wäßriger Lösungen, wobei die Dosis ungefähr zwischen 10^{-4} und 10^{-8} Molkonzentrationen liegt.

Die Inhibitorwirkung auf die Aminosäurerezeptoren vom NMDA-Typ wird in vitro bestimmt durch Messen der Inhibition der NMDA-ausgelösten ^3H -Acetylcholin (^3H -ACh)-Freisetzung aus corpus striatum-Gewebe des Rattengehirns nach J. Lehmann und B. Scatton, Brain Research 252, 77–89 (1982) und Nature 297, 422–424 (1982).

Antagonisten von Aminosäurerezeptoren vom NMDA-Typ wirken der NMDA-ausgelösten ^3H -Acetylcholin (^3H -ACh)-Freisetzung aus corpus striatum-Gewebe des Gehirns kompetitiv entgegen.

Die Inhibition der NMDA-ausgelösten ^3H -Acetylcholin (^3H -ACh)-Freisetzung aus Striatumgewebescheiben von Ratten durch eine erfindungsgemäße Verbindung wird ausgedrückt als Prozentzahl der Freisetzung von ^3H -ACh als Reaktion auf einen Reiz mit $50\text{ }\mu\text{M}$ NMDA im Vergleich zum Kontrollversuch. Die Versuche sind zweischwänzig mit einem Minimum von $n = 4$ in jeder Gruppe. Die IC_{50} -Werte bezeichnen die Konzentration der Testverbindung, die erforderlich ist, um die durch NMDA erhöhte ^3H -ACh-Freisetzung um 50 % zu inhibieren.

Die Inhibitionswirkung der Aminosäurerezeptoren vom NMDA-Typ wird in vivo demonstriert durch die Inhibition von NMDA-ausgelösten Krämpfen bei Mäusen.

Repräsentative Verbindungen der Erfindung verhindern NMDA-ausgelöste Krämpfe bei Mäusen bei Dosierungen bis herunter zu ungefähr 1,2 mg/kg i. p.

Ein weiteres Anzeichen für die antikonvulsive Aktivität besteht darin, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam audiogen ausgelöste Anfälle bei DBA/2-Mäusen verhindern (Chapman et al., Arzneim.-Forsch. 34; 1261, [1984]).

Die Wirkung wird folgendermaßen bestimmt: 45 Minuten nach der Verabreichung der Verbindung oder des Trägers kommen die Mäuse einzeln in eine schalldichte Kammer. Nach einer Akkomodationszeit von 30 s werden die Mäuse 1 Minute lang einer Schallreizung von 110 dB ausgesetzt, oder aber solange, bis ein tonisch-clonischer Anfall auftritt. Kontrollanfänge bestehen aus einer Anfangsphase wilden Laufens. Die Verhinderung des wilden Laufens ist ein Anzeichen für eine antikonvulsive Wirkung. Prüfverbindungen werden entweder als Lösung in destilliertem Wasser oder als Suspension in einer 3%igen kolloidalen Maisstärke mit 5 Ma.-% Polyethylenglycol 400 und 0,34 % Tween 80 oral oder intraperitoneal in einer Menge von 10 ml/kg Körpergewicht verabreicht.

Ein Hinweis auf anxiolytische Aktivität ist der Umstand, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen in dem Cook/Davidson-Konfliktmodell (Psychopharmacologia 15, 159–168 [1969]) wirksam sind.

Die cerebral antiischaemische Aktivität, das heißt der Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen, Gehirnschädigungen bei Säugern als Folge einer vorübergehenden cerebralen Ischaemie (wie bei einem Schlaganfall) zu verhindern oder zu reduzieren, kann anhand des mongolischen Gerbil-Ischaemie-Modells bestimmt werden, z. B. des Modells, das von T. Kirino in Brain Research 239, 57–69 (1982) beschrieben wird.

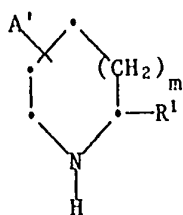
Gemessen wird der inhibierende Effekt auf die beobachtete Hyperaktivität und auf die Degeneration von Neuronen in der Hippocampus-Region des Gehirns im Anschluß an eine fünfminütige Ischaemie. Die Testverbindung wird i. p. 15 Minuten vor der Ischaemie oder 2, 4 und 6 Stunden nach der Ischaemie gegeben.

Repräsentative Verbindungen der Erfindung, die vor oder nach der Ischaemie-Episode in einer Dosis von 10 mg/kg i. p. verabreicht wurden, inhibieren die Ischaemie-induzierte Hyperaktivität des Gerbil und vermindern die Degeneration cerebraler Neuronen, wie sich in der Hippocampus-Region des Gehirns messen läßt.

Die oben erwähnten vorteilhaften Eigenschaften lassen die erfindungsgemäßen Verbindungen brauchbar erscheinen als Antagonisten des N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurerezeptors bei Säugetieren und für die Behandlung der diesbezüglichen Zustände, wie beispielsweise Angstzustände und Krampferkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, d. h. die oben aufgeführten, lassen sich durch konventionelle Verfahren herstellen, z. B. durch

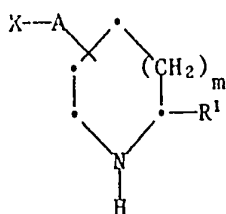
a) Kondensation eines Aldehydes oder Ketons der Formel VII



(VII)

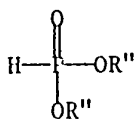
worin m , R^1 und der heterocyclische Ring wie für Formel I definiert sind, wobei aber R^1 und Aminogruppen in geschützter Form vorliegen, und A' Niederalkyl bedeutet, welches durch Oxo substituiert ist und ein Kohlenstoffatom weniger aufweist als die Alkenylengruppe A , mit einem Tetraesterderivat von Methylendiphosphonsäure, vorzugsweise mit einem Tetraniederalkylester von Methylendiphosphonsäure, und unter basischen Bedingungen, und erforderlichenfalls durch Abspalten von Schutzgruppen von dem erhaltenen Produkt, so daß eine Verbindung der Formel I erhalten wird, worin die Doppelbindung innerhalb der Gruppe A der Phosphonogruppe unmittelbar benachbart ist; oder

b) Kondensation einer Verbindung der Formel VIII,



(VIII)

worin A , m , R^1 und der heterocyclische Ring wie für Formel I definiert sind und X reaktionsfähiges verestertes Hydroxy darstellt, mit einer Verbindung, die die Phosphonsäurehälfte einführen kann, und die eine der Formeln IX oder X aufweist,



(IX)



(X)

worin R'' Niederalkyl bezeichnet und R''' Halogen oder Niederalkoxy ist, und erforderlichenfalls Umwandlung des entstehenden Phosphonsäurederivats in die Phosphonsäure oder ein anderes Esterderivat derselben; oder

c) Umwandlung in R^1 eines anderen Substituenten als R^1 in Stellung 2 am heterocyclischen Ring in einer Verbindung, die sonst identisch mit einer erfindungsgemäßen ist; ferner durch Ausführung dieser Verfahren mit erforderlichenfalls vorübergehendem Schutz aller störenden reaktionsfähigen Gruppen und anschließender Freisetzung der entstehenden erfindungsgemäßen Verbindung; gewünschtenfalls Umwandlung einer entstehenden erfindungsgemäßen Verbindung in eine andere erfindungsgemäße Verbindung und/oder gewünschtenfalls Umwandlung der entstehenden freien Verbindung in ein Salz oder eines entstehenden Salzes in die freie Verbindung oder ein anderes Salz; und/oder Trennen eines Isomerengemisches oder Gemisches von Racematen in die einzelnen Isomere oder Racemate; und/oder gewünschtenfalls Trennung eines Racemats in die optischen Antipoden.

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy in jedem der hier aufgeführten Verfahren, z. B. X in einer Verbindung der Formel VIII, ist durch eine starke Säure verestert, insbesondere eine Halogenwasserstoffsäure, beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoff oder Iodwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oder eine starke organische Säure, insbesondere eine starke organische Sulfonsäure, wie beispielsweise eine aliphatische oder aromatische Sulfonsäure, z. B. Methansulfonsäure, 4-Methylphenylsulfonsäure oder 4-Bromphenylsulfonsäure. Besagtes reaktionsfähiges verestertes Hydroxy ist insbesondere Halogen-, z. B. Chlor-, Brom- oder Iod-, oder aliphatisch oder aromatisch substituiertes Sulfonyloxy, z. B. Methansulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy oder 4-Methylphenylsulfonyloxy (Tosyloxy).

In den Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukten, die in die erfindungsgemäßen Verbindungen in der hier beschriebenen Weise umgewandelt werden, werden daher anwesende funktionelle Gruppen wie Carboxy, Amino (einschließlich Ring-NH) und Hydroxy-Gruppen gewünschtenfalls durch konventionelle Schutzgruppen geschützt, wie sie in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Geschützte Carboxy-, Amino und Hydroxy-Gruppen sind solche, die unter milden Bedingungen in freie Carboxy-, Amino- und Hydroxy-Gruppen umgewandelt werden können, ohne daß das Molekülskelett zerstört wird oder daß andere unerwünschte Nebenreaktionen ablaufen.

Der Zweck der Einführung von Schutzgruppen besteht im Schutz der funktionellen Gruppen gegen unerwünschte Reaktionen mit den Reaktionskomponenten und unter den Bedingungen, unter denen eine gewünschte chemische Umwandlung ausgeführt wird. Die Notwendigkeit für Schutzgruppen und die Wahl derselben für eine spezielle Reaktion ist den Fachleuten bekannt und hängt von der Beschaffenheit der zu schützenden funktionellen Gruppen ab (Carboxy-Gruppe, Amino-Gruppe usw.), von der Struktur und Stabilität des Moleküls, dessen Bestandteil der Substituent ist, und von den Reaktionsbedingungen.

Allgemein bekannte Schutzgruppen, die diesen Bedingungen entsprechen, sowie deren Einführung und Entfernung werden beispielsweise beschrieben in J. F. W. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, London, New York 1973, T. W. Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis“, Wiley, New York 1981 und auch in „The Peptides“, Vol. I, Schroeder und Luecke, Academic Press, London, New York 1965 sowie in Houben-Weyl, „Methoden der Organischen Chemie“, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Doppelbindungen der Phosphonogruppe benachbart ist gemäß Verfahren (a), gemäß dem ein Aldehyd oder Keton mit beispielsweise einem Niederalkylester von Methylendiphosphonsäure kondensiert wird, wird gemäß Verfahren ausgeführt, die dem Fachmann für solche Kondensationen bekannt sind, in Gegenwart einer starken wasserfreien Base, z. B. Butyllithium, in einem inerten polaren Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, vorzugsweise unter Erhitzen unter Rückfluß. Die Ausgangsaldehyde oder -ketone der Formel VII können z. B. durch Oxidation der entsprechenden Alkohole hergestellt werden, beispielsweise mit Pyridiniumchlorochromat, oder gemäß anderen Verfahren, wie sie z. B. in den Beispielen illustriert werden.

Die jeweiligen Alkohole können ihrerseits auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, z. B. durch Reduktion der entsprechenden aromatischen Alkohole unter Anwendung von Verfahren, die der Fachwelt für die Reduktion von Pyrrol-, Pyridin-, Indol- und Chinolinverbindungen bekannt sind. Beispielsweise wird die Reduktion des Pyridin- oder Chinolinringes vorzugsweise mit einem organometallischen Reduktionsmittel oder durch katalytische Hydrierung durchgeführt, z. B. in Gegenwart von Platinoxid und eines sauren Lösungsmittels, wie Essigsäure, so daß die entsprechenden Tetrahydropyridine, Piperidine, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoline oder Perhydrochinoline gemäß der Erfindung erhalten werden, z. B. gemäß Formel II oder IV sowie Derivate davon. Quartäre Chinolinium- und Pyridinium-Verbindungen, z. B. solche, in denen R² Niederalkyl oder Aryl-Niederalkyl bedeutet, können auf ähnliche Weise reduziert werden.

Die auf diese Weise erhaltenen Alkohole, Aldehyde oder Ketone können auch in Aldehyde oder Ketone größerer Kettenlänge übergeführt werden, wobei konventionelle Verfahren verwendet werden können, z. B. durch eine Wittig-Kondensation eines Aldehyds mit Methoxy-methyltriphenylphosphoniumchlorid, wobei der homologe Aldehyd erhalten wird, und durch andere an sich bekannte Reaktionssequenzen, wie sie z. B. in den Beispielen beschrieben werden.

Die vorstehend erwähnten aromatischen 2-Carboxy-heterocyclyl-substituierten Niederalkanole, beispielsweise die 2-Carboxy-pyridinyl- oder 2-Carboxy-chinolinyl-substituierten Niederalkanole oder Derivate davon können ihrerseits hergestellt werden, indem die 2-unsubstituierten Pyridinyl- oder 2-unsubstituierten Chinolinyl-substituierten Niederalkanole, in geeigneterweise geschützter Form, mit beispielsweise einer Persäure, wie m-Chlorperbenzoesäure, behandelt werden, so daß man die entsprechenden Pyridin-N-oxide oder Chinolin-N-oxide erhält. Kondensation mit einem reaktionsfähigen Cyanid, z. B. einem Trialkylisocyanid wie Trimethylisocyanid, vorzugsweise unter basischen Bedingungen, z. B. in der Gegenwart von Triethylamin, ergibt die entsprechenden 2-Cyanpyridin- oder 2-Cyanchinolin-Derivate, die sodann, wiederum auf an sich bekannte Weise, in die 2-R¹-(Carboxy, verestertes oder amidiertes Carboxy)-substituierten Pyridin- und Chinolin-Derivate übergeführt werden.

Die Kondensation gemäß Verfahren (b) wird vorteilhafterweise für die Herstellung von Verbindungen der Formel I angewendet, in denen die Doppelbindung innerhalb der Alkenylengruppe A nicht unmittelbar benachbart zur Phosphonogruppe vorliegt.

Die Kondensation gemäß Verfahren b) einer Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel X, z. B. Triethylphosphit, wird durchgeführt beispielsweise durch Erwärmen in einem inerten Lösungsmittel und unter den Bedingungen, die für eine Michaelis-Arbuzov-Reaktion nach Angew. Chem. Int. Ed. 16, 477 (1977) und Chem. Rev. 81, 415 (1981) bekannt sind. Auf ähnliche Weise liefert eine Kondensation z. B. mit Phosphortrichlorid und eine anschließende Hydrolyse eine Verbindung der Formel I.

Die Kondensation einer Verbindung von Formel VIII nach Verfahren b) mit einer Verbindung von Formel IX, z. B.

Diethylphosphonat (Diethylphosphit), erfolgt beispielsweise in einem stark basischen Medium, z. B. in Anwesenheit eines Alkalimetalles, wie Natrium, eines Alkalimetallhydrids wie Natriumhydrid, eines Alkalimetallalkoxids wie Kalium-*t*-Butoxid, in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol oder Dimethylformamid.

Ausgangsverbindungen der Formel VIII und reaktionsfähige Derivate davon können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, wobei man von Zwischenprodukten der Formel VII ausgeht, worin A' durch Oxo substituiertes Niederalkyl bedeutet, deren Herstellung vorstehend beschrieben ist.

Beispielsweise wird das Ausgangsmaterial der Formel VIII, worin A Propenyl bedeutet, durch Kondensation eines Aldehyds der Formel VII, worin die Gruppe A' für Formyl (CH=O) steht, mit einem geeigneten Wittig-Reagens, z. B. Formylmethyl-triphenylphosphoran, hergestellt. Der erhaltene ungesättigte Aldehyd (in dem die Kette um zwei Kohlenstoffatome verlängert worden ist) wird zum Alkohol reduziert, z. B. mit Natriumborhydrid, und der erhaltene ungesättigte Alkohol wird in ein reaktionsfähiges Derivat übergeführt, z. B. in das Bromid mit Triphenylphosphin/N-Bromsuccinimid.

Umwandlungen nach Verfahren c) werden nach allgemein bekannten Methoden durchgeführt.

Gruppen, die sich in R¹ umwandeln lassen, sind beispielsweise Carboxy-Gruppen in Form von Anhydriden oder Säurehalogeniden, Cyan-, Amidino-Gruppen, einschließlich cyclischer Amidinogruppen, wie 5-Tetrazolyl, Iminoether-Gruppen, einschließlich cyclischer Iminoether-Gruppen, beispielsweise Dihydro-2-oxazoliny- oder Dihydro-2-oxazoliny-Gruppen, substituiert durch Niederalkyl, und auch Hydroxymethyl, verethertes Hydroxymethyl, Niederalkanoyloxymethyl, Trialkoxymethyl, Acetyl, Trihaloacetyl, Halomethyl, Carboxycarbonyl (COCOOH), Formyl (CHO), di-(Nieder)alkoxymethyl, Alkylendioxymethyl oder Vinyl.

Einige bei den Verfahren verwendete Ausdrücke haben die nachfolgend festgelegten Bedeutungen.

Durch Oxo substituiertes Niederalkyl bedeutet vorzugsweise Formyl, Formylmethyl, Formylethyl oder 2-Oxo-propyl. Trialkoxymethyl bezeichnet vorzugsweise tri-(Niederalkoxy)-Methyl, insbesondere Triethoxy- oder Trimethoxymethyl.

Verethertes Hydroxymethyl bezeichnet vorzugsweise Niederalkoxymethyl, Niederalkoxyalkoxymethyl, z. B.

Methoxymethoxymethyl oder 2-Oxa- oder 2-Thiacyclo-Alkoxymethyl, insbesondere 2-Tetrahydropyranyloxymethyl.

Halomethyl bezeichnet insbesondere Chlormethyl, kann jedoch auch Brommethyl oder Iodmethyl sein.

Ein Alkalimetall bezeichnet vorzugsweise Lithium, kann jedoch auch Kalium oder Natrium sein.

Gruppen, die in R¹ mit der Bedeutung Carboxy umwandelbar sind, umfassen verestertes und amidiertes Carboxy und sind nicht auf verestertes und amidiertes Carboxy beschränkt, wie dies hierin für R¹ festgelegt worden ist. Eine Umwandlung in Carboxy wird normalerweise durch Solvolyse mit einer Säure oder Base durchgeführt.

Benzyloxycarbonyl oder Nitrobenzyloxycarbonyl können auch durch katalytische Hydrierung in Carboxy umgewandelt werden, die letztere Gruppe auch mit Hilfe chemischer Reduktionsmittel, z. B. mit Natriumdithionit oder mit Zink und einer Carbonsäure. Darüber hinaus kann *tert*-Butyloxycarbonyl auch mit Trifluoressigsäure gespalten werden.

Acetyl läßt sich oxidativ in Carboxy überführen durch Umwandlung zuerst in Trihaloacetyl, z. B. Tribrom- oder Triiodacetyl, durch

Behandlung z. B. mit Natriumhypobromit, anschließend durch Aufspaltung z. B. einer wäßrigen Base, beispielsweise Natriumhydroxid.

Formyl-, di-(Nieder)alkoxymethyl oder Alkylendioxymethyl (Formyl geschützt in Form eines Acetals), z. B. als Dimethylacetal, werden beispielsweise mit Silbernitrat, Pyridiniumdichromat oder Ozon zu Carboxy oxidiert.

Vinyl läßt sich in Carboxy umwandeln durch Ozonolyse zu Formyl, das wiederum zu Carboxy oxidiert wird.

Eine Hydrolyse von Trialkoxymethyl zu Carboxy erfolgt vorteilhafterweise mit anorganischen Säuren, z. B. Halogenwasserstoff oder Schwefelsäure. Die Hydrolyse von verethertem Hydroxymethyl zu Hydroxymethyl erfolgt am besten mit Lösungen anorganischer Säuren, z. B. einer Halogenwasserstoffsäure. Hydroxymethyl wird wiederum zu Carboxy mit einem Oxidationsmittel oxidiert, z. B. mit Pyridiniumdichromat.

Haloethyl kann auch in die entsprechenden Carboxaldehyde umgewandelt werden, z. B. mit Dimethylsulfoxid in Anwesenheit von Triethylamin und Silbertetrafluoroborat oder mit Chromtrioxid und Pyridin in Dichlormethan.

Die Umwandlung von Cyan in Niederalkoxycarbonyl erfolgt vorteilhafterweise durch Behandlung zuerst mit einem Niederalkanoyl, z. B. wasserfreiem Ethanol, in Anwesenheit einer starken Säure, z. B. Chlorwasserstoffsäure, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur, mit anschließender Hydrolyse mit Wasser.

Darüber hinaus wird die Umwandlung von Cyan in Carbamoyl vorzugsweise durchgeführt durch Behandlung mit einem Alkalimetallhydroxid, z. B. verdünntem Natriumhydroxid, und Wasserstoffperoxid, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Verestertes Carboxy, wie Niederalkoxycarbonyl, kann amidiert werden mit Ammoniak, mono- oder di(Nieder)alkylaminen wie Methylamin, Dimethylamin, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Niederalkanol, wie Butanol, zu unsubstituiertem, mono- oder di(Nieder)alkylcarbamoyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich also in andere erfindungsgemäße Verbindungen umwandeln zum Beispiel durch Umwandlung funktioneller Gruppen wie dies allgemein bekannt ist.

So wird beispielsweise die Umwandlung von Carbonsäureestern und -amiden in Carbonsäuren vorteilhafterweise ausgeführt durch Hydrolyse mit anorganischen Säuren wie beispielsweise einer Halogenwasserstoff- oder Schwefelsäure oder mit wäßrigen Alkalien, vorzugsweise Alkalimetallhydroxiden wie Lithium- oder Natriumhydroxid.

Freie Carbonsäuren können verestert werden mit Niederalkanolen, wie Ethanol, in Anwesenheit einer starken Säure, beispielsweise Schwefelsäure, oder mit Diazo(nieder)alkanen, z. B. Diazomethan, in einem Lösungsmittel wie Ethylether, und zwar vorteilhafterweise bei Raumtemperatur, wodurch die entsprechenden Niederalkylester entstehen.

Darüber hinaus lassen sich die freien Carbonsäuren durch Behandlung eines reaktionsfähigen Derivates derselben, z. B. eines Acylhalogenids wie dem Säurechlorid oder eines gemischten Anhydrids, z. B. eines, das aus einem Niederalkylhalogencarbonat, wie Chlorkohlensäureethylester abgeleitet ist, mit Ammoniak, mono- oder di(Nieder)alkylaminen, in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan vorzugsweise in Anwesenheit eines basischen Katalysators, wie Pyridin, in Verbindungen umwandeln, bei denen R¹ unsubstituiertes, mono- oder di-(Nieder)alkylcarbamoyl bezeichnet.

Phosphonsäureester werden in die entsprechenden Phosphonsäuren umgewandelt durch Behandlung mit einer Säure wie wäßriger Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure in Eisessig oder mit Bromtrimethylsilan nach J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1979, 739.

Benzylester können durch Hydrogenolyse in die Säuren umgewandelt werden.

Phosphonsäuren werden in Ester umgewandelt, z. B. in gegebenenfalls substituierte Niederalkylester, beispielsweise durch Kondensation mit einem gegebenenfalls substituierten Niederalkylhalogenid vorzugsweise in einem basischen nicht-wäßrigen Medium wie beispielsweise in Anwesenheit von Triethylamin.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der Formel II, IV und VI, worin R und R' für Niederalkyl, Benzyl oder Benzyl, welches am Phenylteil durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert ist, Niederalkanoyloxymethyl oder Niederalkanoyloxymethyl, welches am Oxymethylteil durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiert ist, stehen, vorzugsweise für Niederalkyl, R¹ für pharmazeutisch annehmbares verestertes oder amidiertes Carboxy steht, vorzugsweise für Niederalkoxycarbonyl, und R² für Acyl steht, vorzugsweise für Niederalkoxycarbonyl, durch Behandeln mit einer anorganischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, insbesondere Salzsäure, oder mit wäßrigen Alkalien, vorzugsweise Alkalimetallhydroxiden, insbesondere Lithium- oder Natriumhydroxid, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, in eine Verbindung der Formel II, IV oder VI übergeführt, worin R und R' Wasserstoff bedeuten, R¹ Carboxy bedeutet und R² für Wasserstoff steht.

Die vorstehend erwähnten Reaktionen werden nach Standardmethoden durchgeführt, in Anwesenheit oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln, vorzugsweise solchen, die gegenüber den Reaktionspartnern inert und Lösungsmittel derselben sind, weiter von Katalysatoren, von Kondensations- oder benannten anderen Mitteln und/oder in einer inerten Atmosphäre, bei niedrigen Temperaturen, Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, vorzugsweise am Siedepunkt der verwendeten Lösungsmittel und bei atmosphärischem oder superatmosphärischem Druck. Die bevorzugten Lösungsmittel, Katalysatoren und Reaktionsbedingungen werden in den nachfolgenden veranschaulichenden Beispielen angeführt.

Die Erfindung erstreckt sich weiter auf alle Varianten der vorliegenden Verfahren, in denen ein auf einer beliebigen Stufe derselben erhältliches Zwischenprodukt als Ausgangsmaterial benutzt wird und die restlichen Stufen durchgeführt werden, oder aber bei denen das Verfahren auf einer beliebigen Stufe desselben abgebrochen wird oder wo die Ausgangsmaterialien unter den Reaktionsbedingungen entstehen, oder wo die Reaktionskomponenten in Form ihrer Salze oder reiner Antipoden verwendet werden.

In der Hauptsache sollten solche Ausgangsmaterialien in den benannten Reaktionen verwendet werden, die zur Entstehung derjenigen Verbindung führen, wie sie vorstehend als besonders bevorzugt aufgeführt worden sind.

Die Erfindung bezieht sich auch auf alle neuartigen Ausgangsmaterialien und Verfahren für ihre Herstellung.

Je nach der Wahl der Ausgangsmaterialien und der Methoden können die neuen Verbindungen in Form eines der möglichen Isomere oder als Gemische davon vorliegen, beispielsweise je nach der Zahl asymmetrischer Kohlenstoffatome als reine optische Isomere wie Antipoden oder als Gemische optischer Isomere wie Racemate oder als Gemische von Diastereoisomeren oder geometrischen Isomeren. Die erwähnten möglichen Isomere und deren Gemische gehören zum Umfang der vorliegenden Erfindung; verschiedene spezielle Isomere sind bevorzugt, wie vorderhand bereits erwähnt.

Entstehende Gemische aus Diastereoisomeren oder Gemische von Racematen können aufgrund der physiko-chemischen Unterschiede der Komponenten in bekannter Weise in reine Isomere, Diastereoisomere, Racemate oder geometrische Isomere getrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Entstehende Racemate lassen sich mit Hilfe bekannter Methoden in die optischen Antipoden auftrennen, beispielsweise durch Reaktion eines sauren Endproduktes mit einer optisch aktiven Base, die Salze mit der racemischen Säure bildet, und Trennen der so erhaltenen Salze, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation, in die diastereoisomeren Salze aus denen die optisch aktive freie Carbon- oder Phosphorsäureantipoden nach Ansäuerung freigesetzt werden können. Die basischen racemischen Produkte können ebenso in die optischen Antipoden aufgetrennt werden, z. B. durch Trennen der diastereoisomeren Salze derselben mit einer optisch aktiven Säure und Freisetzung der optisch aktiven basischen Verbindung durch Behandlung mit einer Standardbase. Racemische Produkte der Erfindung lassen sich also in ihre optischen Antipoden auftrennen, z. B. durch fraktionierte Kristallisation von d- oder l-(Tartraten, Mandelaten, Camphersulfonaten) oder d- oder l-(α -Methylbenzylamin, Cinchonidin, Cinchonin, Chinin, Chinidin, Ephedrin, Dehydroabietylamin, Brucin oder Strychnin) Salzen. Die sauren Verbindungen der Erfindung lassen sich auch auftrennen durch Trennen der diastereomeren Ester- oder Amid-Derivate, hergestellt aus einem optisch aktiven Alkohol oder Amin, und Freisetzen der abgetrennten optisch aktiven Verbindung. Vorteilhafterweise wird der aktive der zwei Antipoden isoliert.

Schließlich erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder in freier Form oder als Salze. Jede entstehende Base kann in ein entsprechendes Säureadditionssalz umgewandelt werden, vorzugsweise unter Anwendung einer therapeutisch brauchbaren Säure- oder Anionenaustauschzubereitung, oder die entstehenden Salze lassen sich umwandeln in die entsprechenden freien Basen, beispielsweise durch Anwendung einer stärkeren Base, wie eines Metall- oder Ammoniumhydroxids oder eines basischen Salzes, z. B. eines Alkalimetallhydroxids oder -carbonats, oder einer Kationenaustauschzubereitung oder eines Alkylenoxids wie beispielsweise Propylenoxid. Eine erfindungsgemäße Verbindung mit einer freien Carbon- oder Phosphorsäuregruppe läßt sich also in die entsprechenden Metall- oder Ammoniumsalze umwandeln. Diese oder weitere Salze, beispielsweise die Picrate, lassen sich auch zur Reinigung der erhaltenen Basen verwenden; die Basen werden in Salze umgewandelt, die Salze werden getrennt, und die Basen aus den Salzen freigesetzt. Im Hinblick auf die enge Verwandtschaft zwischen den freien Verbindungen und den Verbindungen in Form ihrer Salze ist, sofern eine Verbindung in diesem Zusammenhang aufgeführt wird, auch das entsprechende Salz mitumfasst, vorausgesetzt, daß dies unter den jeweiligen Umständen möglich oder geeignet ist.

Die Verbindungen einschließlich ihrer Salze lassen sich auch in Form ihrer Hydrate erhalten oder enthalten andere Lösungsmittel, die bei ihrer Kristallisation benutzt wurden.

Die pharmazeutischen Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung sind diejenigen, die sich für eine enterale, also beispielsweise orale oder rectale, transdermale und parenterale Verabreichung an Säuger einschließlich des Menschen, zur Blockierung des N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurerezeptors und zur Behandlung von Erkrankungen eignen, die auf die Blockierung des N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurerezeptors ansprechen, also beispielsweise cerebrale Ischaemie, krampfartige Erkrankungen und Angstzustände, und die eine wirksame Menge einer pharmakologisch aktiven Verbindung der vorliegenden Erfindung allein oder zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern enthalten.

Die pharmakologisch aktiven erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich für die Herstellung pharmazeutischer Präparate, die eine wirksame Menge derselben unter Beifügung oder Zumischung von Trägern enthalten, die sich für eine enterale oder parenterale Verabreichung eignen. Bevorzugt sind Tabletten und Gelatine kapseln, in denen der aktive Bestandteil enthalten ist zusammen mit a) Verdünnungsmitteln, beispielsweise Lactose, Dextrose, Sucrose, Mannit, Sorbit, Cellulose und/oder Glycin; b) Gleitmitteln, z. B. Siliziumdioxid, Talk, Stearinsäure, deren Magnesium- oder Calciumsalze und/oder Polyethylenglycol; bei Tabletten auch c) Bindemitteln, wie Magnesiumaluminiumsilikat, Stärkepaste, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon; gewünschtenfalls d) Aufschlußmitteln, beispielsweise Stärken, Agar-agar, Alginsäure oder deren Natriumsalz oder Schäumischungen; und/oder e) Absorbentien, Färbemitteln, Geschmacksmitteln und Süßungsmitteln. Injizierbare Präparate sind vorzugsweise wäßrige isotonische Lösungen oder Suspensionen, und Suppositorien werden vorteilhafterweise aus Fettemulsionen oder Suspensionen hergestellt. Benannte Präparate können sterilisiert sein und/oder Adjuvantien enthalten, beispielsweise Konservierungs-, Stabilisierungs-, Benetzung- oder Emulgiermittel, Lösungsförderungsmitel, Salze zum Regulieren des osmotischen Druckes und/oder Puffer. Darüber hinaus können sie auch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten. Diese Präparate werden mit Hilfe konventioneller Misch-, Granulier- oder Überzugsverfahren hergestellt und enthalten ungefähr 0,1 bis 75%, vorzugsweise ungefähr 1 bis 50% der aktiven Komponenten.

Geeignete Formulierungen für die transdermale Verabreichung umfassen eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I mit Träger. Vorteilhafte Träger sind absorbierbare pharmakologisch annehmbare Lösungsmittel, die den Durchgang durch die Haut des Wirtes unterstützen. Im charakteristischen Falle haben transdermale Systeme die Form eines Pflasters mit einer Schutzschicht, einem Wirkstoffreservoir, gegebenenfalls mit Trägern, gegebenenfalls eine

Durchflußmengenregulierungseinrichtung, die den Wirkstoff der Haut des Wirtes mit einer geregelten und im voraus festgelegten Menge über einen längeren Zeitraum hinweg zuführt, und Hilfsmittel zum Befestigen des Systems auf der Haut.

Die Erfindung bezieht sich auch auf ein Verfahren zur Blockierung des N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurerezeptors bei Säugern und eine Behandlungsmethode für Erkrankungen bei Säugern, beispielsweise solchen, die auf eine Blockierung des N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurerezeptors ansprechen, also beispielsweise cerebrale Ischaemie, krampfartige Erkrankungen und Angstzustände, wobei eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung als pharmakologisch aktive Substanz verwendet wird, und zwar vorzugsweise in Form der oben aufgeführten pharmazeutischen Präparate.

Eine besondere Ausführungsform davon bezieht sich auf ein Verfahren zur Behandlung von cerebraler Ischaemie und zur Verhinderung von Gehirnschädigungen als Folge von cerebraler Ischaemie (bei einem Schlaganfall) in Säugern, welches darin besteht, daß eine wirksame Menge einer N-Methyl-D-aspartat blockierenden erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutischen Präparates, welches eine solche Verbindung enthält, an einem Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, verabreicht wird.

Die Dosierung der aktiven verabreichten Verbindung ist abhängig von der Gattung des Warmblüters (Säuger), dem Körpergewicht, dem Alter, dem individuellen Zustand und der Verabreichungsform.
Eine Einheitsdosierung für einen Säuger von ungefähr 50 bis 70 kg kann zwischen etwa 5 und 100 mg der aktiven Komponente enthalten.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Die folgenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung der Erfindung und sollen keine Einschränkung derselben darstellen. Die Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben. Sofern nichts Abweichendes angegeben ist, werden alle Verdampfungen unter reduziertem Druck durchgeführt, vorzugsweise ungefähr zwischen 2 und 13 kPa.

Beispiel 1: 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-2-enyl)]-1-tert.-butoxy-carbonylpiperidin-2-carbonsäureethylester wird mit 6 N Salzsäure hydrolysiert. Man erhält so die 4-[1-(3-Phosphonoprop-2-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure.
Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt: 4-(2-Hydroxyethyl)-pyridin wird zum 4-(2-Hydroxyethyl)-pyridin-N-oxid oxidiert, welches seinerseits mit Trimethylsilylcyanid behandelt wird, so daß 4-(2-Hydroxyethyl)-2-cyanpyridin erhalten wird. Letzteres wird in den 4-(2-Hydroxyethyl)-2-pyridincarbonsäureethylester übergeführt und dann zum 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester hydriert.

Eine Lösung von 2,01 g 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester in 5 ml Dichlormethan wird zu einer Lösung von 2,20 g Di-tert.-butyldicarbonat in 10 ml Dichlormethan gegeben. Nach Stehenlassen für 10 Minuten wird das Lösungsmittel abgezogen, und der Rückstand wird einer Blitzchromatographie mit Hexan/Essigester (1:1) unterzogen. Man erhält so den 4-(2-Hydroxyethyl)-1-tert.-butoxycarbonylpiperidin-2-carbonsäureethylester.

Zu einer Lösung von 1,56 g Dimethylsulfoxid in 10 ml Dichlormethan werden bei -78°C 2,2 g Oxalylchlorid gegeben. Nach 20 Minuten werden 2,4 g 4-(2-Hydroxyethyl)-1-tert.-butoxycarbonylpiperidin-2-carbonsäureethylester in 5 ml Dichlormethan zugegeben. Der Ansatz wird eine Stunde gerührt, und 2,2 g Triethylamin werden zugesetzt. Das Eisbad wird entfernt, die Lösungsmittel abgezogen, und der Rückstand wird mit Hexan/Essigester (7:3) einer Blitzchromatographie unterzogen. Man erhält so den 1-tert.-Butoxycarbonylpiperidin-2-ethoxy-carbonyl-4-acetaldehyd.

Bei -78°C werden 2,73 ml m-Butyllithium zu 2,02 g bis(Diethyl-phosphono)methan in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 5 Minuten werden 2,08 g 1-tert.-Butoxycarbonylpiperidin-2-ethoxy-carbonyl-4-acetaldehyd in 5 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das Gemisch wird dann 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der abgekühlte Ansatz wird eingeeengt und einer Blitzchromatographie (95:5 Dichlormethan/Methanol) unterzogen. Man erhält so den 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-2-enyl)]-1-tert.-butoxycarbonylpiperidin-2-carbonsäureethylester.

Beispiel 2: Die folgenden Verbindungen können gemäß den Verfahren hergestellt werden, die in allgemeiner Form im vorstehenden Beispiel beschrieben sind:

(a) trans 3-[1-(4-Phosphonobut-3-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäure;

(b) trans 3-[1-(4-Phosphonobut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäure.

Das Ausgangsmaterial für Verbindung (a) läßt sich wie folgt herstellen: trans N-Ethoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ethoxycarbonyl-3-acetaldehyd wird mit $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHOCH}_3$ unter den Bedingungen der Wittig-Reaktion kondensiert, so daß man trans N-Ethoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ethoxycarbonyl-3-propionaldehyd erhält. Kondensation mit bis(Diethylphosphono)methan unter vorstehend beschriebenen Bedingungen (vergleiche Beispiel 1) ergibt den trans 3-[1-(4-Diethylphosphonobut-3-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Das Ausgangsmaterial für Verbindung (b) kann wie folgt hergestellt werden: Der Alkohol trans N-Ethoxycarbonyl-3-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester wird zum Aldehyd trans N-Ethoxycarbonylpyrrolidin-2-ethoxycarbonyl-3-acetaldehyd oxidiert, welcher mit Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd unter Bedingungen der Wittig-Reaktion kondensiert wird; der erhaltene α , β -ungesättigte- C_4 -Aldehyd wird zum entsprechenden Alkohol reduziert, der in das Bromid übergeführt wird. Kondensation mit Triethylphosphit ergibt den 3-[1-(4-Diethylphosphonobut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Beispiel 3: 4-[1-(3-Phosphonoprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure kann auf ähnliche Weise hergestellt werden, indem der 4-Hydroxy-methyl-N-ethoxycarbonylpiperidin-2-carbonsäureethylester als Zwischenprodukt verwendet wird.

Beispiel 4: Bei -78°C werden 20,3 ml Butyllithium (1,64 M) zu 8,5 ml Tetraethylmethylendiphosphonat [Bis(diethylphosphono)-methan] in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 5 Minuten werden 9,26 g 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-ethoxycarbonylpiperidin-4-acetaldehyd in 125 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran dazugegeben. Das Gemisch wird 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, eingeeengt und durch Blitz chromatographie gereinigt, wobei Essigester/Hexan (75:25 bis 9:1) verwendet wird. Man erhält so den 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-2-enyl)]-1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt: Eine Lösung von 4-Pyridylessigsäure in 500 ml wasserfreiem Ethanol, welche 75 ml konzentrierte Schwefelsäure enthält, wird 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und durch Zugabe von Natriumhydroxidlösung und gesättigter wäßriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Extraktion mit Essigester ergibt nach Einengen im Vakuum den 4-Pyridylessigsäureethylester.

Eine Lösung von 23,8 g 4-Pyridylessigsäureethylester in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu 5,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird 40 Minuten auf 50°C (Badtemperatur) erwärmt, dann in einem Eisbad abgekühlt.

Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wird durch Zugabe von 6,6 ml Wasser zersetzt, gefolgt von 6,6 ml 15%igem wässrigen Natriumhydroxid und 20 ml Wasser. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt, man erhält so 4-Pyridylethanol.

Eine Lösung von 16,3 g 4-Pyridylethanol, 21,8 g Chlor-tert.-Butyl-dimethylsilan und 10,9 g Imidazol in 150 ml Dimethylformamid wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird durch Extraktion in Essigester/Hexan (1:1) isoliert und viermal mit 400 ml Wasser gewaschen. Der Extrakt wird durch Silikagel filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält so 4-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxy-ethyl)-pyridin.

Zu einer gerührten Lösung von 28,8 g 4-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxyethyl)-pyridin in 300 ml Dichlormethan werden 24 g m-Chlorperbenzoesäure gegeben. Nach 4 Stunden wird die Lösung mit wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen, sodann mit Wasser. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält so das 4-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxyethyl)-pyridin-N-oxid.

Eine Lösung von 28,6 g 4-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxyethyl)-pyridin-N-oxid, 60,3 ml Trimethylsilylcyanid und 31,5 ml Triethylamin wird unter Stickstoff 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt und gerührt. Die dunkle Lösung wird in einem Eisbad abgekühlt, 30 ml Ethanol werden zugegeben, danach 400 ml Essigester und 200 ml Hexan. Die Lösung wird zweimal mit 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeeengt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:10) gereinigt. Man erhält so 4-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxyethyl)-2-cyanpyridin.

Eine Lösung 22,2 g 4-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxyethyl)-2-cyanpyridin in 220 ml wasserfreiem Ethanol, welche 0,13 g Natrium enthält, wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird dann auf 0°C abgekühlt und 22 ml 6 N Salzsäure werden zugegeben. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf 0°C abgekühlt, 7,5 ml 6 N Natriumhydroxid werden zugesetzt, danach 75 ml gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat. Extraktion mit Dichlormethan und Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester ergibt den 4-(2-Hydroxyethyl)-pyridin-2-carbonsäureethylester.

Ein Gemisch von 8,37 g 4-(2-Hydroxyethyl)-pyridin-2-carbonsäureethylester in 130 ml Essigsäure und 4 g Platinoxid wird bei 345 kPa hydriert. Filtrieren, Einengen im Vakuum, Neutralisieren mit Kaliumcarbonat und Extrahieren mit Dichlormethan ergibt ein Öl, das durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol gesättigt mit Ammoniak (20:1) gereinigt wird. Man erhält so den 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Eine Lösung von 7,9 g 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester und 9,0 g Di-tert.-butyldicarbonat in 80 ml Dichlormethan wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeeengt. Man erhält so 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Eine Lösung von 11,8 g 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-(2-hydroxyethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester und 12,6 g Pyridiniumchlorochromat in 175 ml Dichlormethan wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur 80 Minuten gerührt. Das Gemisch wird filtriert und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (25:75) gereinigt. Man erhält so den 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-ethoxy-carbonyl-piperidin-4-acetaldehyd.

Beispiel 5: Ein Gemisch von 4,67 g 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-2-enyl)]-1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester und 75 ml 6 N Salzsäure wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 50 ml Ethanol aufgenommen, und 3,8 ml Propylenoxid werden zugegeben. Der Feststoff, der sich abtrennt, wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält so die cis-4-[1-(3-Phosphonoprop-2-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure, Fp. 163–165°C.

Beispiel 6: Bei –78°C werden 6,9 ml Butyllithium (1,6 M) zu 2,9 ml Tetraethylmethyldiphosphonat in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 5 Minuten werden 2,47 g trans 1-Acetylpiperidin-2-ethoxycarbonyl-4-acetaldehyd in 55 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben. Das Gemisch wird 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, eingeeengt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Ethanol (100:3) gereinigt. Man erhält so den trans 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-2-enyl)]-1-acetyl-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt: Bei 0°C werden 9,4 ml Essigsäureanhydrid zu einer gerührten Lösung von 13,5 g 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester in 75 ml Pyridin gegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur während 30 Minuten wird die Lösung im Vakuum eingeeengt und Essigester (300 ml) wird zugesetzt. Die Lösung wird zweimal mit 2 N Salzsäure gewaschen, einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol aufgenommen, 5 g pulverisiertes Kaliumcarbonat wird zugesetzt, und die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird filtriert, im Vakuum eingeeengt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Aethanol (95:5) gereinigt. Man erhält so den trans 1-Acetyl-4-(2-hydroxyethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Eine Mischung von 3,7 g trans 1-Acetyl-4-(2-hydroxyethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester und 5,4 g Pyridiniumchlorochromat in 75 ml Dichlormethan wird unter Stickstoff 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird filtriert und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (7:3 bis 8:2) gereinigt. Man erhält so den trans 1-Acetylpiperidin-2-ethoxycarbonyl-4-acetaldehyd.

Beispiel 7: Ein Gemisch von 2,5 g trans 4-[1-(3-Diethylphosphono-prop-2-enyl)]-1-acetylpiperidin-2-carbonsäureethylester und 40 ml 6 N Salzsäure wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 ml Ethanol aufgenommen, und 2,3 ml Propylenoxid werden zugegeben. Der Feststoff, der sich abscheidet, wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält so die trans 4-[1-(3-Phosphonoprop-2-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure, Fp. 132–140°C.

Beispiel 8: Eine Lösung von 0,334 g trans 4-[1-(3-Bromprop-1-enyl)]-1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester und 3,5 ml Triethylphosphit wird unter Stickstoff 70 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird im Vakuum eingeeengt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (100:3) gereinigt. Man erhält so den trans 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-1-enyl)]-1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt: Eine Lösung von 20 g 4-Pyridylcarbinol, 28,9 g Chlor-tert.-butyl-dimethylsilan und 14,4 g Imidazol in 200 ml Dimethylformamid wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird durch Extraktion in Essigester/Hexan (1:1) isoliert, und der Extrakt wird viermal mit 400 ml Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Silikagel filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält so 4-(tert.-Butyl-dimethylsilyl-oxymethyl)pyridin.

Eine Lösung von 40,6 g 4-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxymethyl)-pyridin und 40 g m-Chlorperbenzoesäure in 500 ml Dichlormethan wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 2 N Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält so 4-(tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl)-pyridin-N-oxide.

Eine Lösung von 37,9 g 4-(tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl)-pyridin-N-oxide, 84 ml Trimethylsilylcyanid und 44 ml Triethylamin wird unter Stickstoff 2 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und gerührt. Die dunkle Lösung wird in einem Eisbad abgekühlt, dann werden 40 ml Ethanol zugegeben, danach 500 ml Essigester. Die Lösung wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeeengt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:10) gereinigt. Man erhält so 4-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxymethyl)-2-cyanpyridin.

Eine Lösung von 21 g 4-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxymethyl)-2-cyanpyridin in 220 ml wasserfreiem Ethanol, welche 0,2 g Natrium enthält, wird bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt, auf 0°C abgekühlt, sodann werden 22 ml 6N Salzsäure zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt, auf 0°C abgekühlt, 7,5 ml 6N Natriumlauge werden zugegeben, danach 20 ml gesättigte wäßrige Natriumcarbonatlösung. Extrahieren mit Dichlormethan, danach Trocknen, Filtrieren und Einengen des Extraktes ergibt ein Öl, das aus Ether kristallisiert. Man erhält so den 4-(Hydroxy-methyl)pyridin-2-carbonsäureethylester.

Ein Gemisch von 13,9 g 4-(Hydroxymethyl)pyridin-2-carbonsäureethylester und 5 g Platinoxid in 250 ml Essigsäure wird bei 344 kPa hydriert. Filtrieren, Einengen im Vakuum und Neutralisieren mit Kaliumcarbonat in Dichlormethan ergibt ein Öl, das durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol gesättigt mit Ammoniak (20:1) gereinigt wird. Man erhält so 4-(Hydroxymethyl)piperidin-2-carbonsäureethylester.

Eine Lösung von 5,16 g 4-(Hydroxymethyl)piperidin-2-carbonsäureethylester und 6,33 g Di-tert.-butyldicarbonat in 100 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt, man erhält so 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-(hydroxymethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Eine Lösung von 7,9 g 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-(hydroxymethyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester und 9,9 g Pyridiniumchlorochromat in 175 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wird filtriert und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (25:75) gereinigt. Man erhält so den 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-ethoxycarbonylpiperidin-4-carboxaldehyd.

Eine Lösung von 1 g 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-ethoxycarbonyl-piperidin-4-carboxaldehyd und 2 g Formylmethylentriphenylphosphoran in 16 ml Toluol wird 2 Stunden auf 100°C (Badtemperatur) erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (25:75) gereinigt. Man erhält so den 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-ethoxycarbonylpiperidin-4-acrylaldehyd.

Eine Lösung von 0,83 g 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-ethoxycarbonyl-piperidin-4-acrylaldehyd und 0,11 g Natriumborhydrid in 8 ml Ethanol wird bei 0°C 30 Minuten gerührt. 0,2 ml Essigsäure werden zugegeben, danach eiskaltes Wasser, und das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (25:75) ergibt den trans 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-[1-(3-Hydroxyprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Eine Lösung von 0,357 g trans 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-[1-(3-Hydroxyprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäureethylester, 0,35 g Triphenylphosphin und 0,23 g Bromsuccinimid in 8 ml Dichlormethan wird zu Beginn bei 0°C und dann bei Raumtemperatur 40 Minuten gerührt. Reinigung durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:9) ergibt den trans 4-[1-(3-Bromprop-1-enyl)]-1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Beispiel 9: Eine Lösung von 0,39 g trans 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-1-enyl)]-1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-2-carbonsäureethylester und 2,3 ml Trifluoressigsäure in 8 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Gesättigte wäßrige Natriumbicarbonatlösung wird zugegeben, und die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert. Reinigung durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol gesättigt mit Ammoniak (20:1) ergibt den trans 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Beispiel 10: Eine Lösung von 0,265 g trans 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäureethylester in 5 ml wasserfreiem Ethanol, welche 0,074 ml Butyllithium (1,6M) enthält, wird 72 Stunden auf 80°C (Badtemperatur) erhitzt. Nach Abkühlen werden 0,025 ml Essigsäure zugegeben, danach überschüssige gesättigte Natriumbicarbonatlösung, und das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert. Einengen des Dichlormethanextraktes unter Verwendung von Dichlormethan/Isopropanol gesättigt mit Ammoniak (20:1) ergibt cis 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Beispiel 11:

a) Ein Gemisch von 0,142 g cis 4-[1-(3-Diethylphosphonoprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäureethylester und 2,5 ml 6N Salzsäure wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 2 ml Ethanol aufgenommen, und 0,15 ml Propylenoxid werden zugegeben. Der Feststoff, der sich abscheidet, wird abfiltriert und im

Vakuum getrocknet. Man erhält so die cis 4-[1-(3-Phosphonoprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure, Fp. 175°C (Zersetzung).
 b) Auf analoge Weise ergibt die Hydrolyse des trans-Esters von Beispiel 9 die entsprechende trans-Säure, Fp. 130–135°C.
 c) Eine Lösung von cis 4-[1-(3-Phosphonoprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäure in mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Eine Lösung des Rückstandes in Ethanol wird mit Propylenoxid behandelt und zur Trockne eingeeengt. Man erhält so den cis 4-[1-(3-Phosphonoprop-1-enyl)]-piperidin-2-carbonsäureethylester.

Beispiel 12: Zu einer Lösung von 0,234 g trans 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonyl-pyrrolidin-3-propionaldehyd in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Stickstoff, gekühlt auf –78°C, wird langsam eine Lösung von 0,23 ml Tetraethylmethyldiphosphonat und 0,57 ml Butyllithium (1,6M) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, ebenfalls bei –78°C, gegeben. Die Lösung wird 14 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit 0,15 ml Essigsäure behandelt. Der Ansatz wird eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Reinigung durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester ergibt den trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-diethylphosphonobut-3-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt: Ein Gemisch von 50 g N-(2-Cyanethyl)glycin in 300 ml Ethanol, gesättigt mit Chlorwasserstoffgas, wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert und das Filtrat mit Natriumbicarbonat neutralisiert, wiederum filtriert und eingeeengt. Man erhält so N-(Ethoxycarbonyl-methyl)-β-alaninothylester.

Zu einer Mischung von 49 g N-(Ethoxycarbonylmethyl)-β-alaninothylester und 30 ml Wasser, gekühlt auf –10°C, wird tropfenweise 27,6 ml Chlorkohlensäureethylester, gefolgt von einer Lösung von 12,7 g Natriumcarbonat in 50 ml Wasser, gegeben. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt, dann 50 Minuten auf 55°C erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt, mit Toluol extrahiert, der Extrakt wird mit 2 N Salzsäure und Wasser gewaschen. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum destilliert. Man erhält so N-(Ethoxycarbonylmethyl)-N-(ethoxycarbonyl)-β-alaninothylester.

Eine Lösung von 53,9 g N-(Ethoxycarbonylmethyl)-N-(ethoxycarbonyl)-β-alaninothylester in 200 ml Toluol wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid (429 ml, 0,653 M) in 125 ml Toluol unter Stickstoff gegeben und auf 0°C abgekühlt. Nach 45 Minuten bei 0°C werden 21,6 ml Essigsäure zugegeben, danach eine Lösung von 100 g Natriumphosphat (einbasisch) in 1 Liter Wasser. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird mit einem pH 7 Puffer gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (3:7) gereinigt. Man erhält so 1-Ethoxycarbonyl-3-oxopyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Zu einer gerührten Suspension von 24 g Benzyloxycarbonylmethyltriphenylphosphoniumbromid in 225 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, unter Stickstoff und auf 0°C gekühlt, werden 73 ml Kaliumhexamethyldisilazid (0,652 M) gegeben. Nach 10 Minuten wird eine Lösung von 11 g 1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester in 50 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und das Gemisch wird 2 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Gemisch filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:4) gereinigt. Man erhält so ein Öl, welches in 200 ml Ethanol mit 5 g 10% Palladium auf Kohle hydriert wird. Man erhält so nach Filtrieren und Einengen des Filtrats 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-essigsäure.

Eine Lösung von 10 g 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-essigsäure in 50 ml Tetrahydrofuran wird auf 0°C gekühlt, und 55 ml Boran/Tetrahydrofuran (1 M) werden tropfenweise zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei 0°C werden 200 ml Wasser zugegeben, das Gemisch wird mit Essigester extrahiert, zweimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird filtriert, eingeeengt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:1 bis 7:3) gereinigt. Man erhält so cis 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-ethanol.

Eine Lösung von 6 g cis 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-ethanol in 75 ml Dichlormethan, welche 7,3 ml Diisopropylethylamin enthält, der 5,1 ml 85% Benzyloxymethylchlorid zugesetzt sind, wird 3 1/2 Stunden bei Raumtemperaturen gerührt. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen und mit gesättigter wäßriger Natriumcarbonatlösung. Die Lösung wird dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:4) gereinigt. Man erhält so cis 1-Ethoxy-carbonyl-3-[2-(benzyloxymethoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-ethylester.

Eine Lösung von 5,2 g cis 1-Ethoxycarbonyl-3-[2-(benzyloxymethoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester in 75 ml wasserfreiem Ethanol, welche 1 ml Butyllithium (1,6M) enthält, wird unter Stickstoff 6 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 1,7 ml 1 N Salzsäure zugegeben, die Lösung wird im Vakuum eingeeengt, kaltes Wasser wird zugegeben, und das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (15:85) gereinigt. Man erhält so trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[2-(benzyloxymethoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Ein Gemisch von 1,64 g trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[2-(benzyloxy-methoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester und 2 g 10% Palladium auf Kohle in 35 ml Essigsäure wird bei 310 kPa hydriert. Das Gemisch wird filtriert, im Vakuum eingeeengt und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (6:4 bis 7:3) gereinigt. Man erhält so trans 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonyl-pyrrolidin-3-ethanol.

Eine Lösung von 0,991 g trans 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonyl-pyrrolidin-3-ethanol und 1,24 g Pyridiniumchlorochromat in 20 ml Dichlormethan wird unter Stickstoff 4 Stunden gerührt. Das Gemisch wird filtriert und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:1) gereinigt. Man erhält so den trans 1-Ethoxy-carbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-acetaldehyd.

Zu 0,4 g trans 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-acetaldehyd in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Stickstoff, gekühlt auf –78°C, wird tropfenweise eine Lösung von 1,17 g Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben, welche 1,55 ml Kalium-tert.-butoxid/Tetrahydrofuran (1,6M) enthält. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt. 11 ml 2 N Salzsäure werden zugegeben, und das Gemisch wird 45 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt, und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:5 bis 3:7) gereinigt. Man erhält so den trans 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonyl-pyrrolidin-3-propionaldehyd.

Beispiel 13: Ein Gemisch von 0,193 g trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-diethylphosphonobut-3-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester und 4 ml konzentrierter Salzsäure wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und im Vakuum zur Trockne eingedunstet. Der Feststoff, der sich abscheidet, wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält so die trans 3-[1-(4-Phosphonobut-3-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäure, Fp. 110–115°C (Zersetzung).

Beispiel 14: Zu einer Lösung von 0,426 g cis 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-propionaldehyd in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, unter Stickstoff und gekühlt auf –78°C, wird langsam eine Lösung von 0,45 ml Tetraethylmethylenediphosphonat und 1,06 ml Butyllithium (1,6 M) in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, ebenfalls bei –78°C, gegeben. Die Lösung wird 14 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit 0,3 ml Essigsäure versetzt. Der Ansatz wird eingedunstet, Wasser wird zugegeben, und die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingedunstet und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester gereinigt. Man erhält so cis 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-diethylphosphonobut-3-enyl)]pyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt: Eine Lösung von 0,908 g cis 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-ethanol und 1,14 g Pyridiniumchlorochromat in 20 ml Dichlormethan wird 4 Stunden unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wird filtriert und durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:1) gereinigt. Man erhält so den cis 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-carbonylpyrrolidin-3-acetaldehyd.

Zu 0,663 g cis 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-acetaldehyd in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Stickstoff, gekühlt auf –78°C, wird tropfenweise eine Lösung von 2,21 g Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben, welche 2,6 ml Kalium-tert.-butoxid/Tetrahydrofuran (1,6 M) enthält. Die Lösung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 15 ml 2 N Salzsäure werden zugegeben, und das Gemisch wird 45 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingedunstet und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedunstet. Reinigung durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:5 bis 3:7) ergibt den cis 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-propionaldehyd.

Beispiel 15: Ein Gemisch von 0,176 g cis 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-diethylphosphonobut-3-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester und 3,5 ml konzentrierter Salzsäure wird 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedunstet, der Rückstand wird in 1,5 ml Isopropanol/Methanol (5:1) aufgenommen, und 0,2 ml Propylenoxid werden zugegeben. Der Feststoff, der sich abscheidet, wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält so cis 3-[1-(4-Phosphonobut-3-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäure, Fp. 132–140°C.

Beispiel 16: Eine Lösung von 0,0665 g trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-brombut-2-ethyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester in 0,75 ml Triethylphosphit wird 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet, und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Ethanol (30:1) gereinigt. Man erhält so den trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-diethylphosphonobut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt: Eine Lösung von 0,225 g trans 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonylpyrrolidin-3-acetaldehyd und 0,4 g (Formylmethyl)-triphenylphosphoran in 2 ml Dichlormethan wird 44 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingedunstet, und der Rückfluß wird durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (2:3) gereinigt. Man erhält so den trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-oxobut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Zu einer gerührten Lösung von 0,102 g trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-oxobut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester in 2 ml Ethanol, auf 0°C gekühlt, werden 0,035 g Natriumborhydrid gegeben. Nach 30 Minuten bei 0°C und 30 Minuten bei Raumtemperatur werden 0,05 ml Essigsäure zugegeben, die Lösung wird eingedunstet, Wasser zugegeben, und das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Man erhält so den trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-hydroxybut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Zu einer gerührten Lösung von 0,0937 g trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-hydroxybut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester und 0,1 g Triphenylphosphin in 2 ml Dichlormethan werden bei 0°C 0,067 g N-Bromsuccinimid gegeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird das Gemisch durch Blitzchromatographie unter Verwendung von Essigester/Hexan (1:3) gereinigt. Man erhält so den trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-brombut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester.

Beispiel 17: Ein Gemisch von 0,053 g trans 1-Ethoxycarbonyl-3-[1-(4-diethylphosphonobut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester und 1,5 ml konzentrierter Salzsäure wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedunstet, der Rückstand wird in 1 ml Methanol aufgenommen, 0,2 ml Propylenoxid werden zugegeben, und die Lösung wird eingedunstet. Der Rückstand wird durch Ionenaustauschchromatographie gereinigt, wobei mit 0,1 N Aluminiumhydroxidlösung eluiert wird. Man erhält so die trans 3-[1-(4-Phosphonobut-2-enyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäure, Fp. 138–145°C.

Beispiel 18: Herstellung einer injizierbaren Formulierung, die pro 5 ml Lösung 10 mg der aktiven Verbindung enthält:

Zusammensetzung

cis 4-[1-(3-Phosphonoprop-1-enyl)]-

piperidin-2-carbonsäure	10,0 g
Propylparaben	0,5 g
Wasser	ad 5 000 ml

Der aktive Wirkstoff und Konservierungsstoffe werden in 3 500 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst, und die Lösung wird auf 5 000 ml verdünnt. Die Lösung wird durch ein steriles Filter filtriert und unter sterilen Bedingungen in Injektionsampullen abgefüllt, wobei jede Ampulle 5 ml der Lösung enthält.

Beispiel 19:

a) Herstellung von 10000 Tabletten mit je 10,0mg Wirkstoff:

Bestandteile

cis 4-[1-(3-Phosphonoprop-1-enyl)]-

piperidin-2-carbonsäure 100,00 g

Lactose 2535,00 g

Maisstärke 125,00 g

Polyethylenglycol 6000 150,00 g

Magnesiumstearat 40,00 g

Wasser (steril) q. s.

Das pulverige Material wird durch ein Sieb mit Öffnungen von 0,6mm gedrückt. Anschließend mischt man in einem Mischer den Wirkstoff mit der Lactose, dem Magnesiumstearat und der halben Menge Stärke. Die andere halbe Menge Stärke wird in 65ml Wasser suspendiert, und diese Suspension wird zu der siedenden Lösung des Polyethylenglycols in 260 ml Wasser gegeben. Die gebildete Paste wird zu der Pulvermischung gegeben, welche gegebenenfalls mit weiterem Wasser granuliert wird. Man trocknet das Granulat über Nacht bei 35°C, treibt dieses durch ein Sieb mit 1,2 mm weiten Öffnungen und komprimiert zu konkaven Tabletten mit oberer Bruchkerbe.

Auf analoge Weise werden Tabletten hergestellt, die etwa 1–50mg einer der anderen vorstehend offenbarten Verbindungen enthalten.

b) Herstellung von 1000 Kapseln mit je 5mg Wirkstoff:

Bestandteile

cis 4-[1-(3-Phosphonoprop-1-enyl)]-

piperidin-2-carbonsäure 5,00 g

Lactose 212,00 g

Stärke 60,00 g

Magnesiumstearat 3,00 g

Jedes Pulver wird durch ein Sieb mit Öffnungen von 0,6mm Durchmesser gedrückt. Anschließend mischt man in einem Mischer den Wirkstoff mit dem Magnesiumstearat, dann mit der Lactose und der Stärke, bis man eine homogene Masse erhält. Man füllt Nr. 2 Hartgelatinkapseln mit jeweils 300mg der vorbereiteten Mischung.

Analog kann man Kapseln, welche 1–50mg einer der anderen vorstehend offenbarten Verbindungen enthalten, herstellen.