

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832602 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 832602

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 18.07.1983

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 18.07.1983

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.01.1984

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

20.07.1982 DE P_32_27_055.0

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Henning, Rainer, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Urbach, Hansjörg, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Becker, Reinhard, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

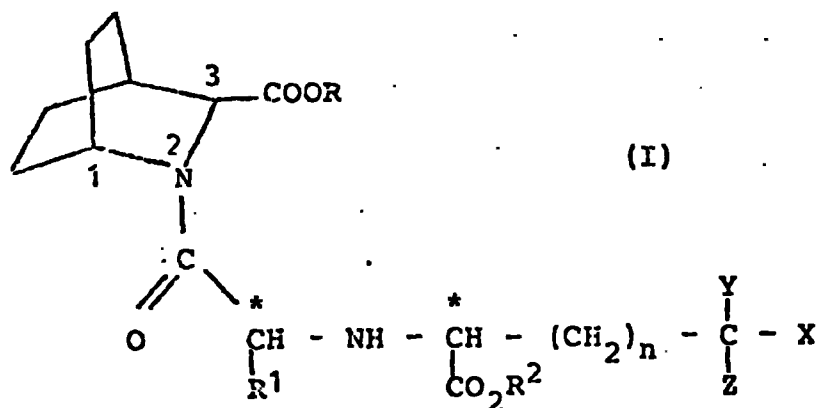
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia 2-atsa- bisyklo/2,2,2/oktaani-3- karbonihapon johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi, näitä sisäältäviä aineita ja niiden käyttö, sekä atsa- bisyklo-/2,2,2/oktaanikarbonihappo väliyhdisteenä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

Nya 2-aza-bicyklo/2,2,2/oktan-3- karbonsyraderivat, förfarande för deras framställning, dessa innehållainnehållande ämnen och deras användning, samt aza-bicyklo/2,2,2/oktan-karbonsyra såsom mellanprodukt och förfaranden för deras framställning

Uusia 2-atsa-bisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbonihapon johdannaissia, menetelmiä niiden valmistamiseksi, näitä sisältäviä aineita ja niiden käyttö, sekä atsa-bisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbonihappo väliyhdisteenä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi

Keksintö koskee uusia 2-atsa-bisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbonihapon johdannaissia, joiden kaava I on



jossa

$n = 0$ tai 1 ,

R = vety, (C_1-C_6) -alkyyli tai aralkyyli, jossa on 7-9 C-atomia,

R^1 = vety tai (C_1-C_6) -alkyyli, jossa mahdollisesti voi olla substituenttina amino, (C_1-C_4) -asyyliamino, ensisijaisesti (C_1-C_4) -alkanoyyliamino tai bentsooyyliamino, (C_2-C_6) -alkenyyli, (C_5-C_9) -sykloalkyyli, (C_5-C_9) -sykloalkenyyli, (C_5-C_7) -sykloalkyyli- (C_1-C_4) -alkyyli, (C_6-C_{10}) -aryyli tai osittain hydrattu (C_6-C_{10}) -aryyli, jossa kulloinkin voi olla substituenttina (C_1-C_4) -alkyyli, $(C_1$ tai $C_2)$ -alkoksi tai halogeeni, (C_6-C_{10}) -aryyli- (C_1-C_4) -alkyyli tai (C_7-C_{11}) -aroyyli- (C_1-C_4) -alkyyli, joissa kummassakin, kuten edellä on määritelty, aryyli-

tähde voi olla substituoitu, mono- tai disyklinen heterosykleenitähde, jossa on 5-7 tai 7-10 rengasatomia, joista 1-2 rengasatomia on rikki- tai happiatomeja ja/tai joista 1-4 rengasatomia on typpiatomeja, tai luonnossa esiintyvän α -aminohapon mahdollisesti suojattu sivuketju,

R^2 = vety, (C_1-C_6) -alkyyli, (C_2-C_6) -alkenylyli tai (C_6-C_{10}) -aryyli- (C_1-C_4) -alkyyli,

Y = vety tai hydroksi,

Z = vety tai

Y ja Z yhdessä = happi ja

X = (C_1-C_6) -alkyyli, (C_2-C_6) -alkenylyli, (C_5-C_9) -sykloalkyyli, (C_6-C_{10}) -aryyli, jossa voi olla mono-, di- tai tri-substituentteina (C_1-C_4) -alkyyli, (C_1-C_4) -alkoksi, hydroksi, halogeeni, nitro, amino, (C_1-C_4) -alkyyliamino, di- (C_1-C_4) -alkyyliamino ja/tai metyleenidioksi, tai 3-indolylyli,

sekä niiden fysiologisesti vaarattomia suoloja.

Suoloina tulevat kysymykseen erityisesti alkali- ja maa-alkalimetallisuolat, suolat fysiologisesti hyväksyttävien amiinien kanssa ja suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kuten esim. HCl:n, HBr:n, H_2SO_4 :n, maleiinihapon, fumaarihapon kanssa.

Aryylillä tarkoitetaan tässä kuten seuraavassakin ensisijaisesti mahdollisesti substituotua fenyyliä tai naftyyliä, aroyylillä ensisijaisesti mahdollisesti substituotua bentsoyyliä tai naftoyyyliä. Alkyyli voi olla suoraketjuinen tai sivuketjuinen.

Mono- tai disyklisellä heterosykleenitähteellä, jossa on 5-7 tai 8-10 rengasatomia, joista 1-2 rengasatomia merkitsee rikki- tai happiatomeja ja/tai joista 1-4 rengasatomia merkitsee typpiatomeja, tarkoitetaan esimerkiksi tienyyliä, bentso**/b**/tienyyliä, furyyliä, pyranyyliä, bentsofuryyliä, pyrrolyyliä, imidatsolyyliä, pyratsolyyliä, pyridyyliä, pyrimidinyyliä, pyridatsinyy-

liä, indatsolyyliä, isoindolyyliä, indolyyliä, purinyyliä, kinolitsinyyliä, isokinolinyyliä, ftalatsinyyliä, naftyridinyyliä, kinoksalinyyliä, kinatsolyyliä, kinnolinyyliä, pteridinyyliä, oksatsolyyliä, isoksatsolyyliä, tiatsolyyliä tai isotiatsolyyliä. Nämä tähteet voivat olla myös osittain tai täydellisesti hydrattuja.

Luonnossa esiintyviä α -aminohappoja ovat esim. Ala, Val, Len, Ile, Phe, Ser, Thr, Lys, Hyl, Arg, Asp, Asn, Glu, Gln, Cys, Met, Tyr, Pro, Hyp, Trp, His, Orn ja Cit.

Mikäli R^1 merkitsee luonnossa esiintyvän α -aminohapon suojattua sivuketjua, kuten esim. suojattua happoa Ser, Thr, Ssp, Asn, Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cyl, Orn, Cit, Tyr, Trp, His tai Hyp, suojaryhminä ovat ensisijaisia peptidikemiassa tavalliset ryhmät (vrt. Houben-Weyl, Bd. XV/1 ja XV 2). Siinä tapauksessa, että R^1 merkitsee suojattua lysiini-sivuketjua, ensisijaisia ovat tunnetut amino-suojaryhmät, erityisesti kuitenkin (C_1-C_6) -alkanoyyli. Ensisijaisia tyrosiinin O-suojaryhmiä ovat metyyli tai etyyli.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on optisesti kiertäviä C-atomeja asemassa C-3, samoin kuin sivuketjujen tähdellä merkittyjen C-atomien kohdalla. Keksinnön kohteena ovat sekä R- että myöskin S-konfiguraatiot kaikkien keskusten osalta. Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat sen vuoksi esiintyä optisina isomeereina, diastereomeereina, rasemaatteina tai niiden seoksina. Ensisijaisia ovat kuitenkin kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa kaksoirenkaisen rengassysteemin C-atomi 3, samoin kuin sivuketjun tähdellä (*) merkityt C-atomit ovat S-konfiguraation mukaiset.

Erityisen ensisijaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa

R = vety tai alkyyli, jossa on 1-4 C-atomia,

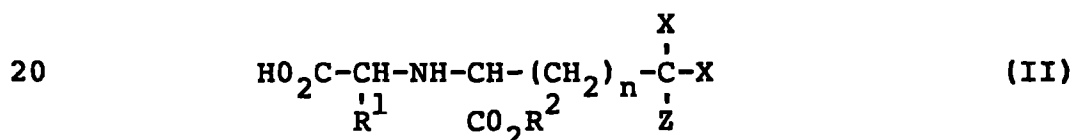
R^1 = vety, (C_1-C_3) -alkyyli, mahdollisesti asyloitu ly-

siinin sivuketju, (C_2 tai C_3)-alkenylyli, tyrosiinin
 0-(C_1 - C_6)-alkyloitu sivuketju, bentsyyli, fenetyyli,
 4-amino-butylyli tai bentsoyylimetyyli,

R^2 = vety, (C_1 - C_4)-alkyyli tai bentsyyli ja

5 X = sykloheksyyli tai fenyyli, jossa voi olla mono- tai
 disubstituentteina (C_1 tai C_2)-alkyyli, (C_1 tai C_2)-
 alkoksi, hydroksi, fluori, kloori, bromi, amino, (C_1 - C_4)-
 alkyyliamino, di-(C_1 - C_4)-alkyyliamino, nitro ja/tai me-
 tyleenidioksi tai, metoksin ollessa kyseessä, trisubs-
 tituentteina, erityisesti sellaiset kaavan I mukaiset
 10 yhdisteet, joissa $n = 1$, $R =$ vety, $R^1 =$ metyyli, $R^2 =$ ve-
 ty tai etyyli ja optisesti kiertävät C-atomit, jotka on
 merkitty tähdellä (*) ja C-atomit 3- ovat S-konfiguraation
 mukaiset.

15 Keksintö koskee edelleen menetelmiä kaavan I mu-
 kaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Eräs menetelmämuun-
 nelma on tunnettu siitä, että yhdisteen, jonka yleiskaa-
 va II on



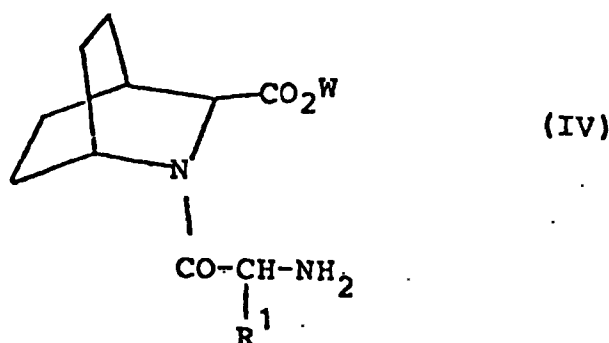
jossa vastineilla n , R^1 , R^2 , X, Y ja Z on kaavan I yh-
 teydessä mainitut merkitykset, annetaan reagoida yhdis-
 teen kanssa, jonka kaava III on



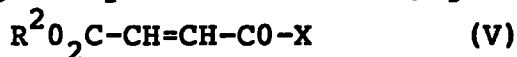
30 jossa
 W merkitsee vetyä tai hapolla tai hydrogenolyyttisesti
 lohkaistavaa tähdettä, erityisesti tert.-butyyliähdettä
 tai bentsyyliähdettä, peptidikemian tunnettujen amidin-
 muodostamismenetelmien mukaisesti ja sen jälkeen mahdol-
 35 lisesti lohkaistaan käsittelemällä hapolla tai hydraamal-
 la tähde W ja mahdollisesti lisäksi suoritettavaa happo-

tai emäskäsittelyä käyttäen myös tähde R^2 , jolloin kussakin tapauksessa saadaan vapaita karbonihappoja.

Edelleen eräissä kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa Y ja S yhdessä merkitsevät happea, valmistamiseen käytettävissä synteessimenetelmissä yhdisteen, joka on kaavan IV mukainen



jossa R^1 :llä on kaavan I yhteydessä mainittu merkitys ja W:llä on kaavan III yhteydessä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavan

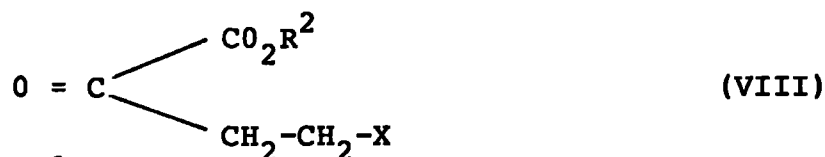


mukainen, jossa R^2 :lla ja X:llä on kaavan I yhteydessä mainitut merkitykset, tunnetulla tavalla Michael-reaktion (Organikum, 6. Auflage, s. 492, 1967) mukaisesti ja tähde W ja/tai tähde R^2 lohkaistaan mahdollisesti edellä selostetulla tavalla, tai että edellä mainitun kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida yleiskaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 :lla on kaavan I yhteydessä mainittu merkitys, ja yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava VII on



jossa X:llä on kaavan I yhteydessä mainittu merkitys, tunnetulla tavalla Mannich-reaktion mukaisesti (Bull. Soc. Chim. France 1973, s. 625) ja sen jälkeen mahdollisesti lohkaistaan edellä selostetulla tavalla tähde W ja/tai tähde R^2 , jolloin muodostuu vapaita karboksiryhmiä.

Edelleen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Y ja Z ovat kulloinkin = vety, voidaan valmistaa myös siten, että edellä mainitun kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida artikkelissa J. Amer. Chem. Soc. 93, 2897 (1971) selostetun menetelmätavan mukaisesti yhdisteen kanssa, jonka kaava VIII on

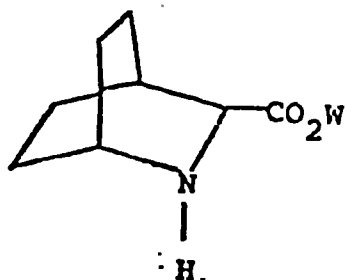


jossa R^2 :lla ja X:llä on kaavan I yhteydessä mainitut merkitykset, saadut Schiff'in emäkset pelkistetään ja sen jälkeen mahdollisesti lohkaistaan edellä selostetulla tavalla tähde W ja/tai tähde R^2 , jolloin muodostuu vapaita karboksiryhmiä. Schiff'in emästen pelkistäminen voi tapahtua elektrolyyttisesti tai pelkistysainein kuten esimerkiksi natriumboorihydridillä tai natriumsyaani-boorihydridillä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Y = hydroksi ja Z = vety, voidaan saada esimerkiksi myös pelkistämällä edellä esitetyn menetelmätavan mukaisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa Y ja Z yhdessä merkitsevät happea. Tämä pelkistys voi tapahtua pelkistysaineella kuten natriumboorihydridillä ja muilla boranaatti-komplekseilla tai esim. boraani-amiini-komplekseilla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R merkitsee vetyä, voidaan mahdollisesti muuttaa tunnetuin menetelmin kaavan I mukaisiksi estereikseen, joissa R merkitsee $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyyliä tai $(\text{C}_7\text{-C}_9)$ -aralkyyliä.

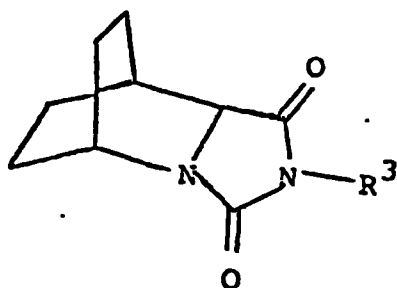
Keksintö koskee myös yhdisteitä, joiden kaava III on



(III)

5 jossa W merkitsee vetyä tai hapolla tai hydrogenolyytti-
sesti lohkaistavissa olevaa tähdettä kuten tert.-butyy-
liä tai bentsyyliä. Nämä yhdisteet soveltuvat keksinnön
mukaisesti lähtöyhdisteiksi syntesoitaessa kaavan I mu-
10 kaisia yhdisteitä ja niitä voidaan keksinnön mukaisesti
valmistaa siten, että

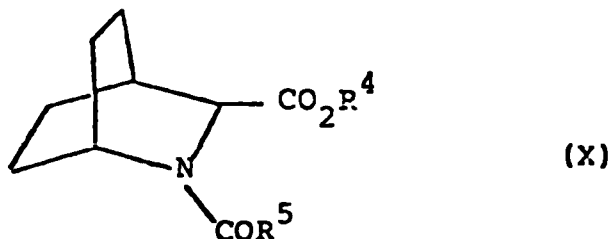
a) yhdiste, jonka kaava IX on



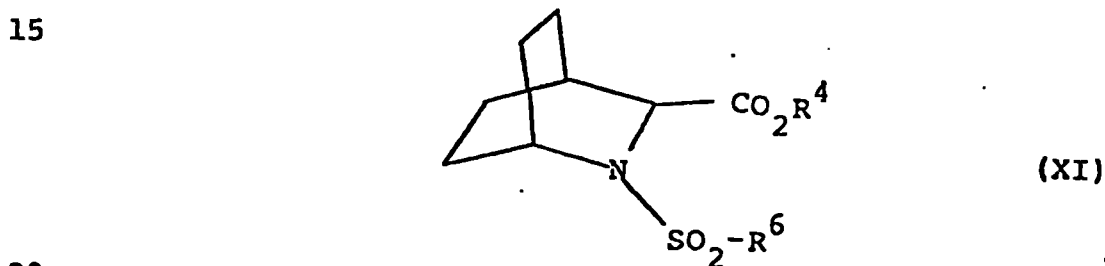
(IX)

15
20 jossa R³ merkitsee (C₁-C₆)-alkyyliä, aryyli-(C₁-C₃)-al-
kyyliä, fenyyliä, 4-metoksifenyyli- tai 4-kloorifenyyli-
tähdettä, erityisesti metyyli-, bentsyyli-, fenyyli-
tai 4-kloorifenyyli-tähdettä, saippuoidaan alkali- tai
25 maa-alkalimetallihydroksidilla, erityisesti bariumhydrok-
sidilla 20-150°C:ssa, erityisesti 60-120°C:ssa vedessä
tai sen ja orgaanisen liuottimen kuten metanolin, etano-
lin, isopropanolin, tetrahydrofuraanin tai dioksaanin
seoksissa, ja saatu aminohappo (III/W = vety) mahdolli-
30 sesti esteröidään tavallisin aminohappokemian menetel-
min tai

b) yhdisteen, jonka kaava X on

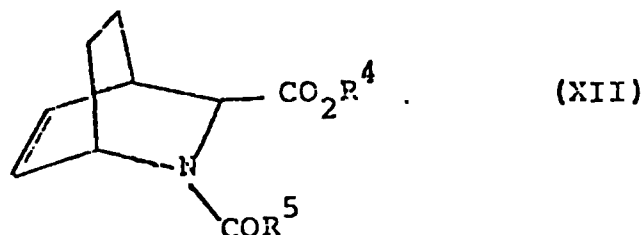


- 5 jossa R^4 merkitsee (C_1-C_6) -alkyyli- tai aryyli- (C_1-C_3) -
 alkyyli-, erityisesti metyyli-, etyyli- tai bentsyyli-
 tähdettä ja R^5 fenyyli-, metyyli-, (C_1-C_4) -alkoksi- tai
 aryyli- (C_1-C_3) -alkoksitähdettä, annetaan reagoida muun-
 10 nelmän a) olosuhteissa alkali- tai maa-alkalimetalli-
 hydroksidin kanssa ja saatu aminohappo (III/W = vety)
 mahdollisesti esteröidään, tai
 c) yhdisteen, jonka kaava XI on



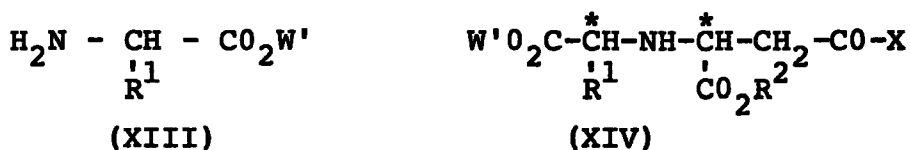
- 15
 20 jossa R^4 :llä on sama merkitys kuin kaavassa X ja R^6 mer-
 kitsee fenyyli-, 4-metyylifenyyli- tai 4-kloorifenyyli-
 tähdettä, annetaan reagoida ensin alkali- tai maa-alka-
 limetallin, erityisesti natriumin tai kalsiumin kanssa
 25 nestemäisessä ammoniakissa $-60 - -10^\circ\text{C}$:ssa, ensisijai-
 sesti $-40 - -20^\circ\text{C}$:ssa ja sen jälkeen alkali- tai maa-
 alkalimetallihydroksidin, erityisesti natrium, kalium-
 tai bariumhydroksidin kanssa $20-120^\circ\text{C}$:ssa, erityisesti
 $60-100^\circ\text{C}$:ssa ja mahdollisesti esteröidään, tai kuvatut
 30 reaktiovaiheet suoritetaan käännetyssä järjestyksessä.

Kaavan IX mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja ar-
 tikkelin Tetrahedron 27, s. 3119 (1971) perusteella;
 kaavan X mukaisia yhdisteitä saadaan helposti kaavan XII
 mukaisista dehydroyhdisteistä



5 jotka tunnetaan artikkelin J. Chem. Soc. Perkin I,
s. 2343 (1977) perusteella, hydraamalla orgaanisessa
liuottimessa, esimerkiksi etikkaesterissä katalyytin,
esimerkiksi luuhiilellä olevan palladiumin läsnäollessa.
10 Myös kaavan XI mukaisia yhdisteitä saadaan hydraamalla
juuri selostetulla tavalla arikkelin Chem. Ber. 98,
s. 1431 (1965) perusteella tunnetuista yhdisteistä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa läh-
töaineina käytettävät kaavan II mukaiset yhdisteet, jois-
sa $n = 1$, $Y, Z = \text{vety}$, $R^1 = \text{metyyli}$ ja $R^2 = \text{metyyli tai}$
15 etyyli ja $X = \text{fenyyli}$, ovat tunnettuja (EP-A-Nr. 37 231).
Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa erilai-
sin menetelmätavoin. Eräässä synteessimuunnelmassa lähde-
tään edellä mainitun kaavan VII mukaisesta ketonista,
jonka annetaan tunnetuin menettelytavoin reagoida Mannich-
20 reaktion mukaisesti edellä mainitun kaavan VI mukaisen
yhdisteen kanssa yhdessä aminohappoesterien kanssa,
joiden kaava XIII on



jossa R^1 :llä on edellä mainittu merkitys ja W' merkitsee
hydrogenolyyttisesti tai hapolla lohkaistavissa olevaa
tähdettä, erityisesti bentsyyli- tai tert.-butyyli-täh-
dettä, kaavan XIV mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^1 :llä,
30 R^2 :lla, X :llä ja W' :llä on edellä mainitut merkitykset,
sillä rajoituksella, että kun W' merkitsee hydrogenolyyt-
tisesti lohkaistavissa olevaa tähdettä, erityisesti bent-
syyliä, R^2 ei saa vastata merkitykseltään W' :tä. Jos tähde
 W' lohkaistaan hydrogenolyyttisesti esimerkiksi palla-
35 diumin avulla, kolmen vety-mooliekvivalentin sitoutues-

sa saadaan kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa Y, Z = vety. Pysäytettäessä vedyn sitoutuminen yhteen mooliekvivalenttiin, saadaan kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa $n = 1$ ja Y ja Z yhdessä = happi, joita saadaan myös

5 lohkaistaessa kaavan XIV tähde W' hapoilla, kuten esim. trifluorietikkahapolla tai suolahapolla, neutraalissa orgaanisessa liuottimessa kuten esimerkiksi dioksaanis-

sa.

Kaavan XIV mukaisia yhdisteitä saadaan myös suorittamalla tunnetuin menettelytavoin edellä mainitun kaavan V mukaisen yhdisteen ja edellä mainitun kaavan XIII mukaisen yhdisteen välisiä Michael'in additioreaktioita. Tämä menetelmä soveltuu ensisijaisesti selllaisten kaavan XIV mukaisten yhdisteiden valmistamiseen, joissa R^1 mer-

10

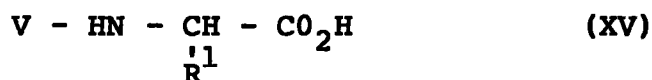
15 kitsee metyyliä, R^2 etyyliä ja X aryyliä.

Kaavan XIV mukaiset yhdisteet saadaan diastereomeeriseoksina. Ensisijaisia kaavan XIV mukaisia diastereomeereja ovat sellaiset, joissa tähdellä merkityt optisesti kiertävät C-atomit ovat kulloinkin S-konfiguraation mukaiset. Nämä voidaan erottaa esimerkiksi kiteyttämällä tai kromatografioimalla, esim. silikageelillä.

20 Seuraavan tähteen W' lohkausun yhteydessä optisesti kiertävien C-atomien konfiguraatiot säilyvät entisinä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa lähtöaineina käytettäviä edellä mainitun kaavan IV mukaisia yhdisteitä saadaan edellä mainitun kaavan III mukaisista yhdisteistä antamalla niiden reagoida N-suojatun 2-aminokarbonihapon kanssa, jonka kaava XV on

25



30 jossa V merkitsee suojaryhmää ja R^1 :llä on edellä mainittu merkitys, tunnetuin menettelytavoin. Suojaryhmänä V, joka reaktion päätyttyä lohkaistaan jälleen pois, tulee kysymykseen esimerkiksi tert.-butoksikarbonyyli.

35 Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III

mukaisen yhdisteen kanssa kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi tapahtuu peptidikemian yhteydessä tunnetun kondensointireaktion mukaisesti, jolloin kondensointiaineina käytetään esim. disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 1-hydroksi-bentsotriatsolia. Seuraavassa tähteen W hapolla tapahtuvassa lohkaisussa happoina käytetään ensisijaisesti trifluorietikkahappoa tai kloorivetyä.

Edellä selostetun menetelmätavan mukaisesti saatavat kaavan III mukaiset yhdisteet saadaan seoksen muodossa ja voidaan erottaa toisistaan esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen tai kromatografioimalla.

Kaavan III mukaiset yhdisteet saadaan raseemisina seoksina ja niitä voidaan käyttää sellaisinaan seuraavissa edellä selostetuissa synteeseissä. Niitä voidaan kuitenkin, sen jälkeen kun rasemaatit on erotettu tavallisin menetelmin, esimerkiksi muodostamalla suola optisesti aktiivisten emästen tai happojen kanssa, optiseksi antipodeiksi, käyttää myös puhtaina enantiomeereina.

Jos kaavan I mukaisia yhdisteitä saadaan rasemaatteina, nämäkin voidaan lohkaista tavanomaisin menetelmin kuten esimerkiksi muodostamalla suola optisesti aktiivisten emästen tai happojen kanssa, enantiomeereikseen tai erottaa kromatografioimalla.

Mikäli $R = \text{vety}$, keksinnön mukaiset kaavan I mukaiset yhdisteet ovat sisäisinä suoloina. Amfoteerisina yhdisteinä ne voivat muodostaa suoloja happojen tai emästen kanssa. Näitä suoloja valmistetaan tavalliseen tapaan antamalla yhdisteiden reagoida ekvivalenttimäärän kanssa happoa tai emästä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on kauan kestävä, voimakas verenpainetta alentava vaikutus. Ne ovat voimakkaita verisuonia supistavan entsyymin vastaisia aineita (ACE-estäjiä). Niitä voidaan käyttää erilaisista syistä aiheutuvan korkean verenpaineen torjumiseen. Mahdollinen on myös niiden yhdistelmä

muiden verenpainetta alentavien, verisuonia laajentavien tai diureettisesti vaikuttavien yhdisteiden kanssa. Tyyppillisiä näiden vaikutusaineluokkien edustajia on selostettu esim. artikkelissa Erhandt-Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Weinheim, 1972. Käyttö voi tapahtua laskimonsisäisesti, ihonalaisesti tai suun kautta.

Suun kautta tapahtuvan annon yhteydessä annostus on 1-100 mg, ensisijaisesti 1-40 mg yksittäisannosta kohden normaalipainoisille täysikasvuuisille potilaille annettaessa; tämä vastaa annosta noin 15-1300 $\mu\text{g/kg/päivä}$, ensijaisesti annosta 15-500 $\mu\text{g/kg/päivä}$. Sitä voidaan vaikeissa tapauksissa myös suurentaa, koska toksisia ominaisuuksia ei toistaiseksi ole havaittu. Myös annoksen pienentäminen on mahdollista ja esitetään käytettäväksi ennen kaikkea silloin kun samanaikaisesti annetaan vesityslääkkeitä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa suun kautta tai parenteraalisesti vastaavana farmaseuttisena valmisteena. Suun kautta annettavan käyttömuodon valmistamiseksi aktiivisia yhdisteitä sekoitetaan tähän tarkoitukseen tavallisesti käytettävien lisäaineiden kuten kantaja-aineiden, stabilisaattorien tai neutraalien laimennusaineiden kanssa ja muokataan tavallisin menetelmin sopiviksi antomuodoiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, lääkepuikoiksi, vesipitoisiksi, alkoholipitoisiksi tai öljypitoisiksi suspensioiksi tai vesipitoisiksi, alkoholipitoisiksi tai öljypitoisiksi liuoksiksi. Neutraaleina kantajina voidaan käyttää esim. arabikumia, magnesiumkarbonaattia, kaliumfosfaattia, maitosokeria, glukosia tai tärkkelystä, erityisesti maissitärkkelystä. Tällöin valmistus voi tapahtua sekä kuiva- että märkägranulaattina. Öljypitoisina kantajina tai liuottimina tulevat kysymykseen esimerkiksi kasvis- ja eläinöljyt, kuten auringonkukkaöljy tai kalanmaksaöljy.

Ihonalaista tai laskimonsisäistä antoa varten aktiiviset yhdisteet tai niiden fysiologisesti hyväksyttä-

vät suolat saatetaan, haluttaessa tähän tarkoitukseen tavallisesti käytettävien aineiden kuten liukenemista välittävien aineiden, emulgaattorien, tai muiden apuaineiden kanssa liuoksen, suspension tai emulsion muotoon.

5 Uusien aktiivisten yhdisteiden ja vastaavien fysiologisesti hyväksyttävien suolojen liuottajina tulevat kysymykseen esim.: vesi, fysiologiset keittosuolaliuokset tai alkoholit, esim. etanoli, propaanidioli, tai glyseriini, näiden ohella myös sokeriliuokset kuten glukosii- tai manniittiliuokset, tai myöskin erilaisten mainittujen liuottimien seos.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden poikkeuksellisen voimakasta tehoa todistavat seuraavan taulukon farmakologiset arvot:

15 Anto narkotisoituille rotille pohjukaissuoleen; 310 nanogrammalla Angiotensin I:tä aiheutetun verenpainetta lisäävän reaktion estyminen 30 minuuttia sen jälkeen kun oli annettu annos.....ED₅₀:

Taulukko

20 Esitetyt yhdisteet omaavat S-konfiguraation kaikkien asymmetristen C-atomien osalta.

n	X	Y	Z	R ¹	R ²	R	ED ₅₀ (μg/kg)
1	C ₆ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	30
1	C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₃	H	600
1	C ₆ H ₅	- O -		C ₂ H ₅	CH ₃	H	340

30 Symbolit n, X, Y, Z, R, R¹ ja R² viittaavat kaavan I mukaisiin yhdisteisiin.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on selventää keksintöä, rajoittamatta tätä esimerkkeinä mainittuihin yhdisteisiin.

35 Seuraavissa esimerkeissä ilmoitetut 1H-NMR-arvot

on saatu, ellei toisin ole ilmoitettu, mittauksin CDCl_3 :ssa ja ne on ilmoitettu δ (ppm)-arvoina.

Esimerkki 1

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-
2-atsa-bisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karbonihappo-
bentsyyliesteri

a) N-(p-kloorifenyyli)-2-atsabisyklo[2,2,2]okt-5-
eeni-2,3-dikarboksi-imidi

Seosta, jossa on 11,4 ml sykloheksadieeniä, 7,2 g
3-(p-kloorifenyyli)-5-metoksi-imidatsoliini-2,4-dionia,
6 ml trifluorietikkahappoa ja 135 ml tolueenia, lämmite-
tään 18 tuntia 100°C :ssa. Jäähdyttämisen ja kuiviin
haihduttamisen jälkeen kromatografoidaan silikageelil-
lä etikkaesteri/sykloheksaani-seoksen (1:2) ollessa
liuottimena. Saadaan 1,8 g vaaleankeltaisia kiteitä,
joiden sp. on 171°C .

$^1\text{H-NMR}$ -arvot:

7,7 - 7,1 (m, 4H);

6,6 - 6,1 (m, 2H);

4,7 - 4,45 (m, 1H);

4,21 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H);

3,3 - 3,0 (m, 1H);

2,4 - 1,0 (m, 4H).

b) N-(p-kloorifenyyli)-2-atsabisyklo[2,2,2]-ok-
taani-2,3-dikarboksi-imidi

1,8 g N-(p-kloorifenyyli)-2-atsa-bisyklo[2,2,2]-
okt-5-eeni-2,3-dikarboksi-imidiä hydrataan normaalipai-
neessa huoneen lämpötilassa 30 ml:ssa etikkaesteriä li-
säämällä 100 mg luuhiilellä oleva palladiumia (10 %).
Suodattamisen ja kuiviin haihduttamisen jälkeen saa-
daan 1,8 g vaaleankeltaisia kiteitä, joiden sp. on 189°C .

$^1\text{H-NMR}$ -arvot:

7,40 (s, 4H);

4,2 - 3,9 (m, 2H);

2,6 - 1,1 (m, 9H).

c) 2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbonihappo

1,8 g N-(p-kloorifenyyli)-2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-2,3-dikarboksi-imidiä lisätään seokseen, jossa on 6,4 g bariumhydroksidi-oktahydraattia 30 ml:ssa dioksaania ja 30 ml vettä, ja kiehutetaan paluujäähdyttäjän alla 16 tuntia. 60 ml:lla vettä suoritettun laimentamisen jälkeen neutraloidaan lisäämällä hiilihappojäättä, suodatetaan ja suodos uutetaan eetterillä. Vesifaasi haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan pieneen määrään isopropanolia ja tuote saostetaan erilleen diisopropyylieetterillä. Saadaan 0,9 g väritöntä amorfista jauhetta.

¹H-NMR-arvot (D₂O):

3,9 - 3,6 (m, 1H);

2,8 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H).

MS: 155 (M⁺, 5 %); 110 (M⁺-COOH, 100 %); 82 (75 %).

d) 2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbonihappobentsyyliesteri

0,9 g 2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbonihappoa lisätään -5°C:ssa -20°C:ssa valmistettuun seokseen, jossa on 0,9 ml tionyylikloridia 9 ml:ssa bentsyylialkoholia. Huoneen lämpötilaan lämmittämisen jälkeen seoksen annetaan olla paikoillaan 16 tuntia, bentsyylialkoholi tislataan pois, jäännöstä sekoitetaan kolme kertaa diisopropyylieetterin kanssa, liuotetaan 5 %:iseen natriumvetykarbonaattiliuokseen, uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 0,5 g vaaleankeltaista öljyä.

¹H-NMR-arvot:

7,1 (s, 5H);

5,0 (s, 2H);

3,9 - 3,7 (m, 1H);

2,8 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H).

e) N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karbonihappobentsyyliesteri (diastereomeeri A1) ja
 N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-R-karbonihappobentsyyliesteri (diastereomeeri B1)

0,57 g N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alaniinia, 0,27 g N-hydroksibentstriatsolia, 0,57 g 2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-karbonihappobentsyyliesteriä sekä 0,41 g disykloheksyylikarbodi-imidiä liuotetaan huoneen lämpötilassa 4 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitetaan tunnin ajan. Laimennetaan etikkaesterillä, saostunut disykloheksyyliurea suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. diastereomeerien erottamiseksi saatu öljy kromatografoidaan silikageelillä sykloheksaani/etikkaesteri-seoksen (1:1) ollessa liuottimena.

Diastereomeeri A1: 0,27 g, R_F -arvo: 0,19

7,2 (s, 5H);
 7,08 (s, 5H);
 5,1 (s, 2H);
 4,5-4,2 (m, 1H);
 4,1 (q, $J = 7$ Hz, 2H);
 3,9-1,3 (m, 16H);
 1,4-1,1 (d+t, $J = 7$ Hz, 6H).

Diastereomeeri B¹: 0,26 g, R_F -arvo: 0,14

¹H-NMR-arvot:

7,2 (s, 5H);
 7,05 (s, 5H);
 5,05 (s, 2H);
 4,5-4,2 (m, 1H);
 4,15 (q, $J = 7$ Hz, 2H);
 3,19-1,3 (m, 16H);
 1,25 (d+t, $J = 7$ Hz, 6H).

Esimerkki 2

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyylipropyyli)-S-alanyyli-
2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbonihappo-
hydrokloridi

5 0,27 g N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-
alanyyli-2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbonihappo-
bentsyyliesteriä (diastereomeeri A1) hydrataan 20 ml:ssa
etanolia 50 mg:lla luuhiilellä olevaa palladiumia huone-
neen lämpötilassa normaalipaineessa. Kun katalyytti on
10 suodatettu pois, lisätään 2,5-norm. kloorivedyn etanolili-
uosta ja haihdutetaan kuiviin. Saatu öljy liuotetaan
pieneen määrään metyleenikloridia ja saostetaan isopro-
pyylieetterillä. Väritöntä jauhetta, sp. 185-195°C
(hajoten).

15 ¹H-NMR-arvot (DMS-d₆):
7,25 (s, 5H);
4,25 (q, 2H);
4,6-1,4 (m, 17H);
1,38 (d, 3H; J=7Hz);
20 1,25 (t, 3H, J=7Hz).

MS:

416 (M⁺, 1,5 %); 294 (19 %); 248 (11 %); 234 (100 %).

Esimerkki 3

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-
25 2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-R-karbonihappo-
hydrokloridi

 0,26 g N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-
alanyyli-2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-R-karbonihappobent-
syyliesteriä (diastereomeeri B1) hydrataan 20 ml:ssa
30 etanolia käyttämällä katalyyttinä 50 mg luuhiilellä ole-
vaa palladiumia, huoneen lämpötilassa ja normaalipai-
neessa. Katalyytin poissuodatuksen jälkeen lisätään 2,5-
norm. kloorivedyn etanoliliuosta, haihdutetaan kuiviin,
lisätään tolueenia ja haihdutetaan uudelleen kuiviin.
35 Kiteinen jäännös otetaan di-isopropyylieetteriin ja suo-

tetaan erilleen, sp. 196-198°C.

¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆):

7,22 (s, 5H);

4,2 (q, J = 7 Hz, 2H);

5 4,6 - 1,4 (m, 17H);

1,4 (d, J=7Hz, 3H);

1,26 (t, J=7Hz, 3H).

MS:

4,16 (M⁺, 0,5 %); 294 (100 %); 248 (56 %); 234 (90 %).

10

Esimerkki 4

2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbonihappo-tert.-
butyyliesteri-hydrokloridi

-10°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 1,1 g

15

2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbonihappoa 10 ml:ssa

dioksaania, lisätään 1 ml väk. rikkihappoa ja 5 g iso-

butyleeniä. Reaktioseos lämmitetään autoklaavissa hi-

taasti 20-25°C:seen ja sekoitetaan 20 tuntia tässä läm-

pötilassa. Seos kaadetaan jääkylmään 50 %:iseen natrium-

hydroksidin vesiliuokseen ja uutetaan metyleenikloridil-

20

la. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuiva-

taan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin, jäännös

liuotetaan eetteriin ja sen joukkoon johdetaan kaasumais-

ta kloorivetyä. Tuote suodatetaan erilleen. Saadaan 0,8 g

otsikon yhdistettä.

25

¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆):

3,9 - 3,6 (m, 1H);

2,9 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H);

1,3 (s, 9H).

30

Esimerkki 5:

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-

2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbonihappo-

tert.-butyyliesteri (Diastereomeeri A5)

Esimerkin 1 menetelmätavan mukaisesti 0,5 gram-

35

masta 2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbonihappo-tert.-

butyyliesteri-hydrokloridia, 0,57 grammasta N-(1-S-

karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alaniinia, 0,27 gram-
masta N-hydroksibentsotriatsolia sekä 0,41 grammasta
disykloheksyylikarbodi-imidiä saadaan lisäämällä 0,23 g
N-etyylimorfoliinia, 0,28 g otsikon yhdistettä värittömä-
nä öljynä.

¹H-NMR-arvot:

7,1 (s, 5H);
4,5 - 4,1 (m, 1H);
4,1 (q, J=7Hz, 2H);
3,9 - 1,9 (m, 16H);
1,3 (s, 9H);
1,2 (d+J, J=7Hz, 6H).

Esimerkki 6

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-
2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbonihappo-
hydrokloridi

0,28 g esimerkin 5 tert.-butyyliesteriä liuote-
taan 1,5 ml:aan trifluorietikkahappoa ja sekoitetaan 3 tun-
tia 0°C:ssa. Trifluorietikkahappo haihdutetaan pois va-
kuumissa, lisätään tolueenia ja haihdutetaan vielä ker-
ran kuiviin. Lyhyen silikageelipylvään läpi suodattami-
sen jälkeen, käyttämällä liuottimena metyleenikloridi/eta-
noli-seosta (10:1), tehdään happameksi kloorivedyn etano-
liuoksella ja haihdutetaan kuiviin. Pieneen metyleeniklo-
ridierään liuottamisen jälkeen otsikon yhdiste saoste-
taan di-isopropyylieetterillä. Saadaan 0,21 g tuotetta,
joka on identtistä esimerkin 2 yhdisteen kanssa.

Esimerkki 7

N-(1-S-karboksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-2-
atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbonihappo

Liuokseen, jossa on 0,2 g N-(1-S-karbetoksi-3-
fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo(2,2,2)oktaa-
ni-3-S-karbonihappo-hydrokloridia 2 ml:ssa vettä, lisä-
tään kaksi ekvivalenttia kaliumhydroksidia ja 10 %:isin
ylimäärin 4-norm. kaliumhydroksidiliuosta. 8-tuntisen

sekoittamisen jälkeen 20-25°C:ssa reaktioliuoksen pH säädetään 2-norm. suolahapolla arvoon 4 ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös otetaan etikkaesteriin ja erottunut suola suodatetaan pois. Etikkaesteriliuos haihdutetaan kuiviin, jäännöstä hierretään di-isopropyyliesterin kanssa ja suodatetaan.

¹H-NMR-arvot:

7,1 (s, 5H);

4,4 - 4,0 (m, 1H);

3,9 - 1,3 (m, 16H);

1,2 (d, 3H).

Esimerkki 8

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-3-okso-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbo-

nihappo-tert.-butyyliesteri

0,24 g 2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbo-

nihappo-tert.-butyyliesterihydrokloridia liuotetaan yhdessä 0,14

gramman kanssa 1-hydroksibentsotriatsolia, 0,29 gramman

kanssa N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-3-okso-propyyli)-S-

alaniinia, 0,22 gramman kanssa disykloheksyylikarbodi-

imidiä ja 0,12 gramman kanssa N-etyylimorfoliinia 3 ml:aan

DMF:a ja sekoitetaan 3 tuntia 20°C:ssa. Etikkaesterillä

laimentamisen jälkeen suodatetaan, pestään kaksi kertaa

vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kroma-

tografioidaan silikageelillä käyttämällä liuottimena

sykloheksaani/etikkaesteri-seosta (1:1); saadaan 0,16 g

otsikon yhdistettä.

¹H-NMR-arvot:

8,2 - 7,1 (m, 5H);

4,7 - 4,1 (m, 1H);

4,1 (q, J=7Hz, 2H);

3,9 - 1,3 (m, 14H);

1,3 (s, 9H);

1,2 (d+t, 6H).

Esimerkki 9

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-3-okso-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbonihappohydrokloridi

5 0,16 g esimerkin 8 yhdistettä annetaan reagoida
esimerkin 6 menetelmän mukaisesti 2 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa 0,12 grammaksi otsikon yhdistettä.

¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆):

8,1 - 7,2 (m, 5H);
10 4,7 - 4,1 (m, 1H);
4,1 (q, J=7Hz, 2H);
3,9 - 3,1 (m, 14H);
1,2 (d+t, 6H).

Esimerkki 10

15 N-(1-S-karboksi-3-fenyyli-3-okso-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbonihappo

0,19 grammaa esimerkin 9 yhdistettä annetaan reagoida 2,2 ekvivalentin kanssa kaliumhydroksidia esimerkin 7 selostetun menettelytavan mukaisesti.

¹H-NMR-arvot:

8,1 - 7,2 (m, 5H);
4,7 - 4,1 (m, 1H);
3,9 - 3,1 (m, 14H);
25 1,2 (d, J=7Hz, 3H).

Esimerkki 11

S-alanyyli-2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbonihappo-tert.-butyyliesteri

30 a) N-metyylisulfonyylietyylioksikarbonyyli (MSC)-S-alanyyli-2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbonihappo-tert.-butyyliesteri

Liuokseen, jossa on 10 g MSC-Ala-OH:a 50 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 6,7 g 1-hydroksibentso-triatsolia ja 14,0 g 2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-karbonihappo-tert.-butyyliesteriä. pH säädetään N-etyylimorfo-

liinilla arvoon 8,0. Seos jäädytetään jäähauteessa ja lisätään 10,5 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Sekoitetaan 15 tuntia 20-25°C:ssa. Saostunut urea suodataan pois, suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa, ja otetaan etikkaesteriin. Orgaaninen faasi pestään peräkkäin kaliumvetysulfaatti-, kaliumvetykarbonaatti- ja natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä etikkaesteri/sykloheksaani-seoksella 1:1.

10 Saanto: 10 g.

¹H-NMR-arvot:

4,8 - 3,8 (m, 2H);

3,8 - 3,1 (m, 5H);

3,0 (s, 3H);

15 2,9 - 1,2 (m, 9H);

1,4 (s, 9H);

1,2 (d, J=7Hz, 3H).

b) S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karbonihappo-tert.-butyyliesteri

20 2,0 g esimerkin 10a yhdistettä liuotetaan 15 ml:aan metanolia ja 1,5 ml:aan vettä. pH säädetään 2-norm. natronlipeällä arvoon 13 ja sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen neutraloidaan 2-norm. suolahapolla, metanoli haihdutetaan pois vakuumissa, vesifaa-
25 si uutetaan etikkaesterillä, etikkaesteriliuos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös suodatetaan silikageelin läpi käyttämällä eluointiainena etikkaesteriä.

Saanto: 0,8 g.

30 ¹H-NMR-arvot:

4,7 - 4,2 (m, 1H);

3,9 - 3,3 (m, 2H);

2,9 - 1,2 (m, 9H);

1,4 (s, 9H);

35 1,2 (d, J=7Hz, 3H).

Esimerkki 12

N-(1-S-karbetoksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karbonihappo-tert.-butyyliesteri

5 5 mmoolia esimerkin 11b yhdistettä liuotetaan yhdessä 5 mmoolin kanssa 3-bentsoyyl-akryylihappoetyyliesteriä ja 5 tipan kanssa trietyyliamiinia 50 ml:aan vedetöntä etanolia, ja seosta sekoitetaan 24 tuntia 20-25°C:ssa. Haihdutetaan kuiviin ja jäännös otetaan
10 etikkaesteriin. Sitten pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin.

Diastereomeeriseos kromatografoidaan silikageelillä käyttämällä eluenttina etikkaesteri/sykloheksaaniseosta. ¹H-NMR-arvot ovat yhtäpitävät esimerkin 8 yhdisteen arvojen kanssa.

Esimerkki 13

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karbonihappo-tert.-butyyliesteri

20 5 mmoolia S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karbonihappo-tert.-butyyliesteriä liuotetaan 15 ml:aan vedetöntä etanolia. Liuoksen pH säädetään kaliumhydroksidin etanoliliuoksella arvoon 7,0 ja siihen lisätään 0,7 g jauhettua molekyyliseulaa (4 Å) ja sen jälkeen 5 mmoolia
25 2-keto-4-fenyyli-voihappoetyyliesteriä. Hitaasti tiuttamalla lisätään liuos, jossa on 0,6 g natriumsyaani-boorihydridiä 6 ml:ssa vedetöntä etanolia. 20 tunnin reaktioajan jälkeen 20-25°C:ssa liuos suodatetaan ja liuotin tislataan pois. Jäännös liuotetaan etikkaesterivesi-
30 seokseen. Etikkaesterifaasin kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännös kromatografoidaan silikageelillä etikkaesteri/sykloheksaaniseosta 1:4 käyttäen.

¹H-NMR-arvot ovat yhtäpitävät esimerkin 5 yhdisteen arvojen kanssa.

Esimerkki 14

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-3-okso-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karbo-

nihappo-tert.-butyyliesteri

5 10 mmoolia asetofenonia, 10 mmoolia glyoksyyli-

happoetyyliesteriä ja 10 mmoolia S-alanyyli-2-atsabisyk-

lo/2,2,2/oktaani-3-S-karbonihappo-tert-butyyliesteriä

lämmitetään 36 tuntia 30 ml:ssa jääetikkaa 45°C:ssa.

Vakuuissa kuiviin haihduttamisen jälkeen neutraloidaan

10 natriumvetykarbonaattiliuoksella ja uutetaan etikkaeste-

rillä. Etikkaesterifaasi haihdutetaan kuiviin ja kroma-

tografioidaan silikageelillä käyttämällä eluenttina etik-

kaesteri/sykloheksaani-seosta 1:1.

15 NMR-arvot ovat yhtäpitävät esimerkin 8 yhdisteen

arvojen kanssa.

Esimerkki 15

N-(1-S-karbetoksi-3-R,S-hydroksi-3-fenyyli-propy-

pyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-

S-karbonihappo

20 0,5 g N-(1-S-karbetoksi-3-okso-3-fenyyli-propyy-

li)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karboni-

happoa liuotetaan 5 ml:aan vesipitoista etanolia ja lisä-

tään 0,1 g natriumboorihydridiä. Sekoitetaan 14 tuntia

huoneen lämpötilassa. Sitten lisätään etikkaesteriä,

25 etikkaesteriliuos pestään vedellä, kuivataan ja haihdu-

tetaan kuiviin. Raakatuote suodatetaan silikageelillä

käyttämällä eluenttina etikkaesteri/metanoli-seosta 9:1.

Saanto: 0,3 g.

¹H-NMR-arvot:

30 7,3 - 6,9 (m, 5H);

5,4 (t, 1H);

4,7 - 4,2 (m, 1H);

3,9 - 1,3 (m, 14H);

1,3 (d+t, 16H).

35

Esimerkki 16

2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-karbonihappo

a) 2(p-tolueenisulfonyyli)-2-atsabisyklo[2,2,2]-
okt-5-eenikarbonihappo-butyylimiesteri

5 28 g N-(butylylioksikarbonyylimetyleni)-p-tolueeni-
sulfoniamidia ja 10 g sykloheksadieenia lämmitetään 50 ml:
ssa tolueenia 12,5 tuntia 80°C:ssa. Jäähdyttämisen jäl-
keen haihdutetaan kuiviin.

¹H-NMR-arvot:

10 7,4 - 6,9 (m, 4H);
5,6 - 4,2 (m, 4H);
4,1 (t, J=7Hz, 2H);
2,3 (s, 3H);
2,4 - 1,2 (m, 7H);
15 1,0 (t, 3H).

b) 15 g esimerkin 16a yhdistettä hydrataan 200 ml:
ssa etikkaesteriä 0,5 grammalla hiilellä olevaa palla-
diumia (10 %) huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa.
Katalyytin erilleen suodattamisen jälkeen haihdutetaan
20 kuiviin.

¹H-NMR-arvot:

25 7,4 - 6,9 (m, 4H);
5,3 - 4,2 (m, 2H);
4,1 (t, 3H);
3,9 - 3,3 (m, 1H);
2,3 (s, 3H);
2,4 - 1,2 (m, 11H);
1,0 (t, 3H).

c) 2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-karbonihappo

30 4 g esimerkin 16b yhdistettä lämmitetään 1,2
ekvivalentin kanssa KOH:a 20 ml:ssa vettä 4 tuntia
60°C:ssa. 1-norm. HCl:lla neutraloinnin jälkeen haihdute-
taan kuiviin. Jäännökseen lisätään 50 ml nestemäistä
ammoniakkia ja niin paljon natriumia, että sininen väri
35 säilyy. Seoksen oltua 3 tuntia -30°C:ssa lisätään vede-

töntä natriumasetaattia kunnes väri katoaa. Kun ammoniakki on haihdutettu pois raakatuote puhdistetaan happamessa ioninvaihtajapylväässä. Analyytiset arvot ovat yhtäpitävät esimerkin 1c yhdisteen arvojen kanssa.

5

Esimerkki 17

2-atsa-bisyklo[2,2,2]oktaani-3-karbonihappo

a) 2-bentsyylioksikarbonyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]-
okt-5-eeni-3-karbonihappo-metyyliesteri

10

4 ml booritrifluoridi-eteraattia lisätään sekoittaen seokseen, jossa on N-bentsyylioksikarbonyyli-2-metoksi-glysiini-metyyliesteriä (20,2 g) ja 60 ml toluenia. 80°C:ssa lisätään 8 ml sykloheksadieenia 16 ml:ssa tolueenia. Seoksen oltua 1,5 tuntia 80°C:ssa jäähdytetään ja seos kaadetaan 100 ml:aan natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja kromatografioidaan silikageelillä käyttämällä liuottimena petrolieetteri/eetteri-seosta (2:1). Saadaan 10,6 g otsikon yhdistettä ekso/endo-seoksena.

15

b) 2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-karbonihappo-
metyyliesteri

20

5,4 g esimerkin 17a yhdistettä hydrataan 200 ml:ssa etikkaesteriä, käyttämällä 0,5 grammaa luuhiilellä olevaa palladiumia katalyyttinä, huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa. Kun vetyä on sitoutunut 2 moolia katalyytti suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin. Saanto: 3,4 g.

25

¹H-NMR-arvot:

3,9 (s, 3H);

3,8 - 3,5 (m, 1H);

30

2,9 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H).

Esimerkeissä 1e sekä 2 selostettujen menetelmien mukaisesti, käyttämällä vastaavia lähtöaineita, valmistettiin edelleen:

35

Esimerkki 18

N-(1-S-karbetoksi-3-sykloheksyyli)propyyli)-S-
alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karboni-
happo-hydrokloridia

5 1H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 4,2 (q, 2H)
 4,6-1,4 (m, 28H)
 1,4 (d, 3H, J=7Hz)
 1,25 (t, 3H, J=7Hz);

m/e: 422 (M^+ , 1 %).

10

Esimerkki 19

**N-(1-S-karbetoksi-3-syklopentyylipropyyli)-S-
alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karboni-
happo-hydrokloridia**

15 1H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 4,25 (q, 2H)
4,5-1,4 (m, 26H)
1,35 (d, 3H, J=7Hz)
1,28 (t, 3H, J=7Hz);

m/e: 408 (M^+ , 1 %).

20

Esimerkki 20

N-(1-S-karbetoksi-4,4-dimetyylipentyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo(2,2,2)oktaani-3-S-karbonihappo-hydrokloridi

25 ¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 4,2 (q, 2H)
4,6-1,4 (m, 17H)
1,32 (t, 3H, J=7Hz)
1,25 (d, J=7Hz, 3H)
1,05 (s, 9H);

m/e: 396 (M^+ , 1,7 %).

30

Esimerkki 21

N-(1-S-karboetoksi-3(2,6-dimetyylifenyyli)-
propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-
3-S-karbonihappo-hydrokloridi

35 1H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 7,3-7,0 (m, 3H)
4,25 (q, 12H)
4,6-1,4 (m, 17H)
2,3 (s, 6H)
1,35 (d, J=7Hz, 3H)
1,32 (t, J=7Hz, 3H);

m/e: 444 (M^+ , 1,2 %).

Esimerkki 22

N-(1-S-karbetoksi-3-(4-metoksifenyyli)-propyyli)-
S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karbo-
niahappo-hydrokloridi

¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 7,1-6,5 (m, 4H)
4,25 (q, 2H)
4,6-1,5 (m, 17H)
3,6 (s, 3H)
1,3 (d+t, 6H);

m/e: 446 (M^+ , 0,4 %).

Esimerkki 23

N-(1-S-karbetoksi-3-(3,4-dimetoksifenyyli)-pro-
pyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-
S-karbonihappo-hydrokloridi

¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 7,0-6,3 (m, 3H)
4,2 (q, 2H)
4,5-1,4 (m, 17H)
3,7 (s, 6H)
1,3 (d+t, 6H);

m/e: 476 (M^+ , 0,6 %).

Esimerkki 24

N-(1-S-karbetoksi-3-(4-fluorifenyyli)-propyyli)-
S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-kar-
bonihappo-hydrokloridi

¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 7,3-6,9 (m, 4H)
4,3 (q, 2H)
4,4-1,4 (m, 17H)
1,35 (t, J=7Hz, 3H)
1,2 (d, J=7Hz, 3H);

m/e: 434 (M^+ , 0,7 %).

Esimerkki 25

N-(1-S-karbetoksi-3-(2,6-dikloorifenyyli)-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]-oktaani-3-S-karbonihappo-hydrokloridi

5 ¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 7,4-7,0 (m, 3H)
 4,2 (q, 2H)
 4,5-1,4 (m, 17H)
 1,3 (d+t, 6H)

m/e: 484 (M⁺, 0,2 %).

10

Esimerkki 26

N-(1-S-karbetoksi-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-propyyli)-S-alanyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]-oktaani-3-S-karbonihappo-hydrokloridi

15 ¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 7,0-6,2 (m, 3H)
 4,25 (q, 2H)
 5,0 (s, 2H)
 4,4-1,5 (m, 17H)
 1,3 (d+t, 6H)

m/e: 460 (M⁺, 0,4 %).

20

Esimerkki 27

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-0-etyyli-S-tyrosyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]-oktaani-3-S-karbonihappo-hydrokloridi

25 ¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 7,2,6,5 (m, 9H)
 4,2 (q, 2H)
 4,3-1,4 (m, 21H)
 1,3 (2t, 6H)

m/e: 536 (M⁺, 0,3 %).

Esimerkki 28

30 N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-0-metyyli-S-tyrosyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]-oktaani-3-S-karbonihappo-hydrokloridi

35 ¹H-NMR-arvot (DMSO-d₆): 7,2-6,4 (m, 9H)
 4,2 (q, 2H)
 4,3-1,4 (m, 19H)

2,3 (s, 3H)

1,3 (t, 3H)

m/e: 522 (M^+ , 0,1 %).Esimerkki 29

5

N-(1-S-karbetoksi-3-sykloheksyyli-propyyli)-0-
etyyli-S-tyrosyyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-
S-karbonihappo-hydrokloridi

 $^1\text{H-NMR}$ -arvot (DMSO-d_6): 7,2-6,5 (m, 4H)

4,25 (q, 2H)

10

4,3-4,14 (m, 32H)

1,3 (2t, 6H)

m/e: 542 (M^+ , 0,2 %).Esimerkki 30

15

N-(1-S-karbetoksi-3-sykloheksyyli-propyyli)-S-
lysyli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karboni-
happo-hydrokloridi

 $^1\text{H-NMR}$ -arvot (DMSO-d_6): 4,2 (q, 2H)

4,3-1,4 (m, 39H)

1,3 (t, 3H)

20

m/e: 479 (M^+ , 0,1 %).Esimerkki 31

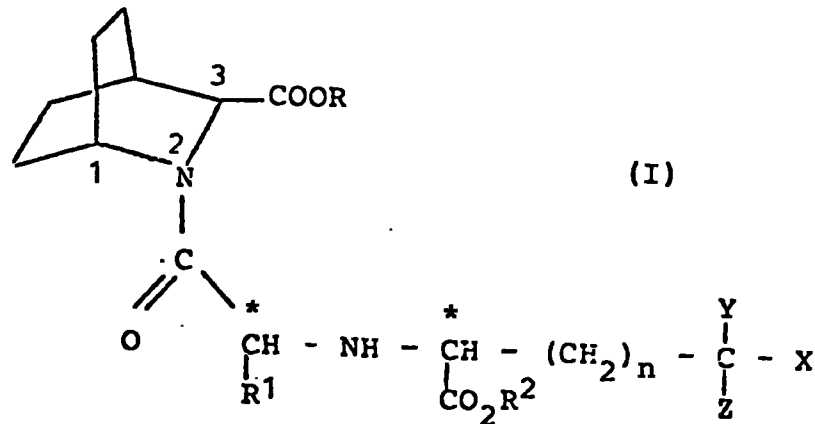
N-(1-S-karboksi-3-sykloheksyyli-propyyli)-S-ly-
syli-2-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3-S-karbonihappo

m/e: 451 (M^+ , 0,1 %).

25

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, joiden kaava I on



jossa

$n = 0$ tai 1 ,

R = vety, (C_1-C_6) -alkyyli tai aralkyyli, jossa on 7-9 C-atomia,

20 R^1 = vety tai (C_1-C_6) -alkyyli, jossa mahdollisesti voi olla substituenttina amino, (C_1-C_4) -asyyliamino tai bentsoyliamino, (C_2-C_6) -alkenyli, (C_5-C_9) -sykloalkyyli, (C_5-C_9) -sykloalkenyli, (C_5-C_7) -sykloalkyyli- (C_1-C_4) -alkyyli, (C_6-C_{10}) -aryyli tai osittain hydrattu (C_6-C_{10}) -aryyli, jossa kulloinkin voi olla substituenttina (C_1-C_4) -alkyyli, $(C_1$ tai $C_2)$ -alkoksi tai halogeeni, (C_6-C_{10}) -aryyli- (C_1-C_4) -alkyyli tai (C_7-C_{11}) -aroyyli- (C_1-C_4) -alkyyli, joissa kummassakin, kuten edellä on määriteltä, aryyli-tähde voi olla substituoitu, mono- tai disyklinen

30 heterosyklinen tähde, jossa on 5-7 tai 8-10 rengasatomia, joista 1-2 rengasatomia on rikki- tai happiatomeja ja/tai joista 1-4 rengasatomia on typpi-atomeja, tai luonnossa esiintyvän α -aminohapon mahdollisesti suojattu sivuketju,

R^2 = vety, (C_1-C_6) -alkyyli, (C_2-C_6) -alkenyyli tai
 (C_6-C_{10}) -aryyli- (C_1-C_4) -alkyyli,

Y = vety tai hydroksi,

Z = vety tai

5 Y ja Z = yhdessä happi ja

X = (C_1-C_6) -alkyyli, (C_2-C_6) -alkenyyli, (C_5-C_9) -syklo-
 alkyyli, (C_6-C_{10}) -aryyli, jossa voi olla mono-, di- tai
 trisubstituentteina (C_1-C_4) -alkyyli, (C_1-C_4) -alkoksi,
 hydroksi, halogeeni, nitro, amino (C_1-C_4) -alkyyliamino,
 10 di- (C_1-C_4) -alkyyliamino ja/tai metyleenidioksi, tai
 3-indolyyli, sekä niiden fysiologisesti vaarattomat suo-
 lat.

2. Patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaiset yhdis-
 teet, t u n n e t t u siitä, että disyklisen rengas-
 15 systeemin 3-asemassa oleva C-atomi sekä sivuketjun täh-
 dellä merkityt C-atomit ovat kulloinkin S-konfiguraation
 mukaiset.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 kaavan I mukaiset
 yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että

20 $n = 1$,

R = vety, tai (C_1-C_4) -alkyyli,

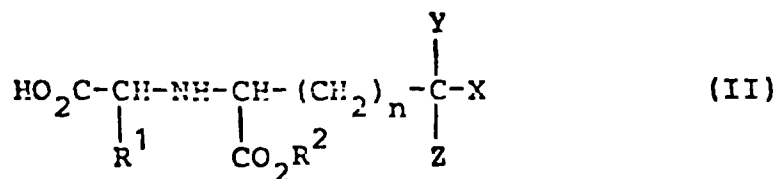
R^1 = vety, (C_1-C_3) -alkyyli, mahdollisesti asyloitu ly-
 siinin sivuketju, $(C_2$ tai $C_3)$ -alkenyyli, bentsyyli, ty-
 rosiinin 0- (C_1-C_6) -alkyloitu sivuketju, fenetyyli, 4-ami-
 25 no-butyli tai bentsoyylimetyyli,

R^2 = vety, (C_1-C_4) -alkyyli tai bentsyyli,

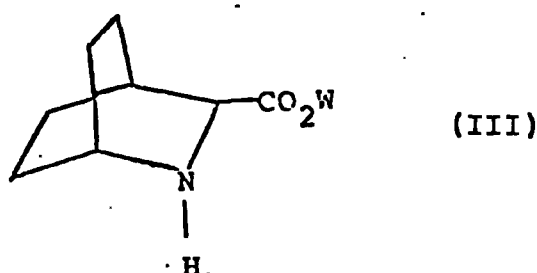
X = sykloheksyyli tai fenyyli, jossa voi olla mono- tai
 disubstituentteina $(C_1$ tai $C_2)$ -alkyyli, $(C_1$ tai $C_2)$ -alkok-
 si, hydroksi, fluori, kloori, bromi, amino, (C_1-C_4) -
 30 alkyyliamino, di- (C_1-C_4) alkyyli-amino, nitro ja/tai me-
 tyleenidioksi tai, metoksin ollessa kyseessä, trisubstitu-
 entteina.

4. Menetelmä minkä tahansa patenttivaatimuksen
 1-3 kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
 35 t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan II mukaisen yhdisteen,



jossa vastineilla n , R^1 , R^2 , X , Y ja Z on kaavan I yhteydessä mainittu merkitys, annetaan reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

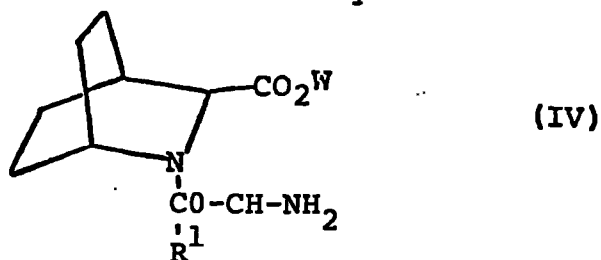


jossa

W = vety tai merkitsee hapolla tai hydrogenolyttisesti lohkaistavaa tähdettä, ja sen jälkeen lohkaistaan mahdollisesti W ja/tai R^2 , jolloin muodostuu vapaita karboksiryhmiä, tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa Y ja Z yhdessä merkitsevät happea,

b₁) kaavan IV mukaisen yhdisteen



jossa R^1 :llä on kaavan I yhteydessä mainittu merkitys ja W :llä on kaavan III yhteydessä mainittu merkitys, annetaan reagoida kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



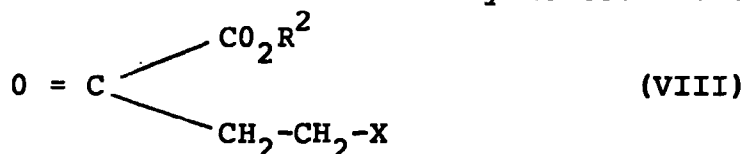
jossa R^2 :lla ja X:llä on kaavan I yhteydessä mainitut merkitykset, ja sen jälkeen mahdollisesti lohkaistaan W ja/tai R^2 , jolloin muodostuu vapaita karboksiryhmiä, tai

5 b_2 kohdassa b_1) mainitun kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida yleiskaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 :lla on kaavan I yhteydessä mainittu merkitys, ja yleiskaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa



10 jossa X:llä on kaavan I yhteydessä mainittu merkitys, ja sen jälkeen lohkaistaan mahdollisesti W ja/tai R^2 , jolloin muodostuu vapaita karboksiryhmiä, tai

15 c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa Y ja Z merkitsevät kulloinkin vetyä, kohdassa b_1) mainitun kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa



20 jossa R^2 :lla ja X:llä on kaavan I yhteydessä mainitut merkitykset, saadut Schiff'in emäkset pelkistetään ja sen jälkeen mahdollisesti lohkaistaan W ja/tai R^2 , jolloin muodostuu vapaita karboksiryhmiä, tai

25 d) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa Y = hydroksi ja Z = vety, kaavan I mukainen yhdiste, jossa Y ja Z yhdessä merkitsevät happea, pelkistetään boranaatti-kompleksilla tai boraani-amiini-kompleksilla, kohtien a) - d) mukaisesti saadut kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa R merkitsee vetyä, 30 muutetaan mahdollisesti kaavan I mukaisiksi estereiksi, joissa R merkitsee $(C_1\text{-}C_6)$ -alkyyliä tai $(C_7\text{-}C_9)$ -aralkyyliä, ja kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan mahdollisesti fysiologisesti vaarattomiksi suuloiksi.

35 5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-3 mukaisen

yhdisteen käyttö lääkeaineena.

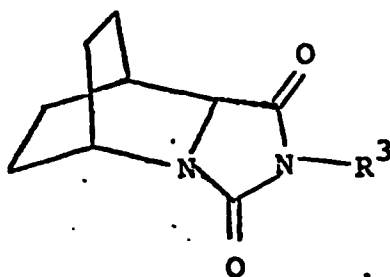
6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-3 mukainen yhdiste, joka on tarkoitettu käytettäväksi lääkeaineena.

7. Aine, joka sisältää minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-3 mukaista yhdistettä.

8. Kaavan III mukainen yhdiste, jossa W:llä on patenttivaatimuksessa 4 määritelty merkitys.

9. Menetelmä patenttivaatimuksen 8 kaavan III mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

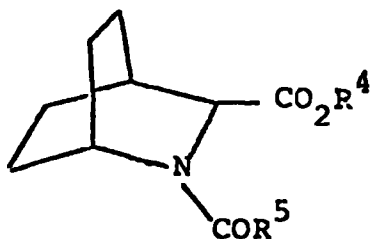
a) kaavan IX mukaiset yhdisteet



(IX)

jossa R^3 merkitsee (C_1-C_6) -alkyyliä, aryyli- (C_1-C_3) -alkyyliä, fenyyliä, 4-metoksifenyyli- tai 4-kloorifenyyliähdettä, saippuoidaan alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidilla vedessä tai sen ja orgaanisen liuottimen seoksissa, ja saatu aminohappo (III/W = vety) mahdollisesti esteröidään aminohappokemian tavanomaisin menetelmin tai

b) kaavan X mukaisen yhdisteen

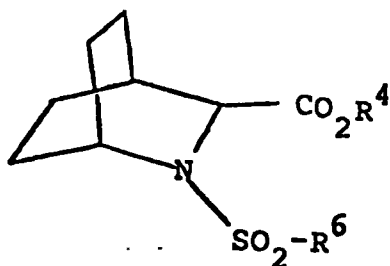


(X)

jossa R^4 merkitsee (C_1-C_6) - tai aryyli- (C_1-C_3) -alkyyli-,
 ja R^5 fenyyli-, metyyli-, (C_1-C_4) -alkoksi- tai aryyli-
 (C_1-C_3) -alkoksitähdettä, annetaan reagoida muunnelman
 a) mukaisissa olosuhteissa alkali- tai maa-alkalimetalli-
 5 hydroksidin kanssa ja saatu aminohappo (III, W = vety)
 mahdollisesti esteröidään, tai

c) kaavan XI mukaisen yhdisteen

10



(XI)

15

jossa R^4 :llä on sama merkitys kuin kaavan X yhteydessä
 ja R^6 merkitsee fenyyli-, 4-metyylifenyyli- tai 4-kloori-
 rifenyyliähdettä, annetaan ensin reagoida alkali- tai
 maa-alkalimetallin kanssa nestemäisessä ammoniakissa
 $-60^\circ - -10^\circ C$:ssa, ja sen jälkeen alkali- tai maa-alkali-
 20 metallihydroksidin kanssa $20-120^\circ C$:ssa, erityisesti
 $60-100^\circ C$:ssa, ja mahdollisesti esteröidään, tai seloste-
 tut reaktiovaiheet suoritetaan vastakkaisessa järjestyk-
 sessä.

25

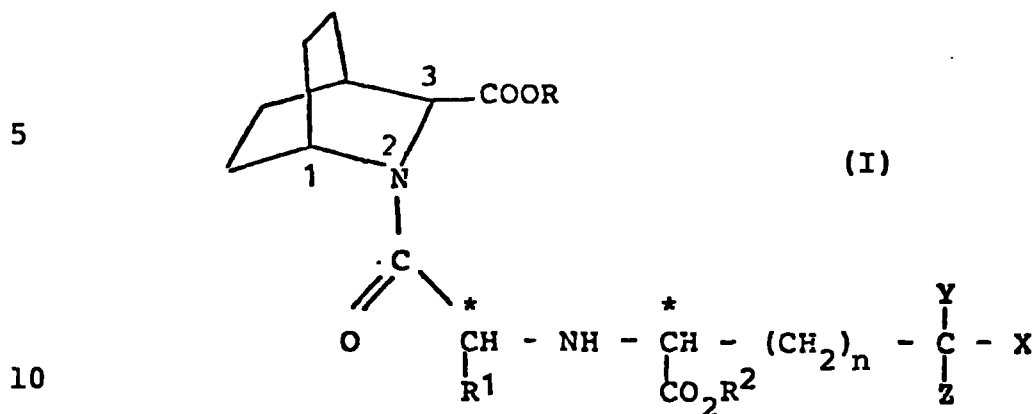
10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-3 mukai-
 sen yhyhdisteen käyttö virtsaneritystä lisäävän aineen
 yhteydessä lääkeaineena.

11. Aine, joka sisältää minkä tahansa patenttivaa-
 timuksen 1-3 mukaista yhdistettä virtsaneritystä lisää-
 vän aineen yhteydessä.

30

Patentkrav

1. Föreningar med formeln I



vari

 $n = 0$ eller 1

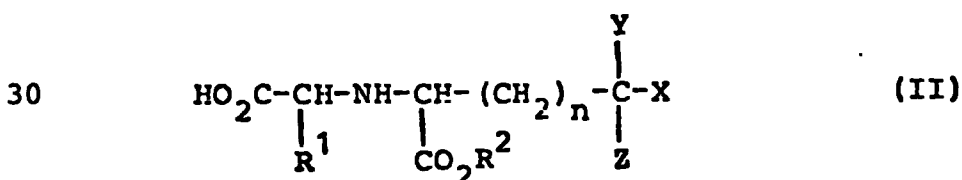
- 15 R = väte, (C_1-C_6) alkyl eller aralkyl med 7-9 C-atomer,
 R^1 = väte eller (C_1-C_6) alkyl, som eventuellt kan vara
 substituerad med amino, (C_1-C_4) alkylamino eller besoylami-
 no, (C_2-C_6) alkenyl, (C_5-C_9) cykloalkyl, (C_5-C_9) cykloalkenyl,
 (C_5-C_7) cykloalkyl- (C_1-C_4) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl eller partiellt
 20 hydrerad (C_6-C_{10}) aryl, som i vart och ett fall kan vara
 substituerad med (C_1-C_4) alkyl, $(C_1$ eller $C_2)$ alkoxi eller
 halogen, (C_6-C_{10}) aryl- (C_1-C_4) alkyl eller (C_7-C_{11}) aroyl-
 (C_1-C_4) alkyl, vilka båda såsom ovan definierats, kan vara
 substituerade i arylresten, en monorespektive bicyklisk
 25 heterocyklenrest med 5-7 respektive 8-10 ringatomer, av
 vilka 1-2 ringatomer är svavel- eller syreatomer och/eller
 av vilka 1-5 ringatomer är kväveatomer, eller en eventuellt
 skyddad sidokedja av en i naturen förekommande α -aminosyra,
 R^2 = väte, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl eller (C_6-C_{10}) aryl-
 30 (C_1-C_4) alkyl,
 Y = väte eller hydroxi,
 Z = väte eller
 Y och Z tillsammans = syre, och
 X = (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_5-C_9) cykloalkyl,
 35 (C_6-C_{10}) aryl, som kan vara mono-, di- eller trisubstituerad

med (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxi, hydroxi, halogen, nitro, amino, (C₁-C₄)alkylamino, di-(C₁-C₄)alkyl-amino och eller metylendioxi, eller betyder 3-indolyl, samt deras fysiologiskt fördragbara salt.

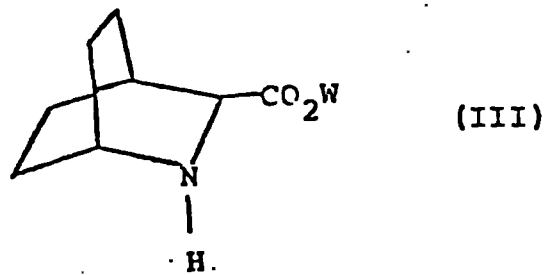
5 2. Föreningar med formeln I enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d e därav, att C-atomen i 3-ställningen av det bicykliska ringsystemet och den med stjärna markerade C-atomen i sidokedjan vardera uppvisar S-konfiguration.

10 3. Föreningar med formeln I enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d e därav, att
n = 1
R = väte eller (C₁-C₄)alkyl,
R¹ = väte, (C₁-C₃)alkyl, den eventuellt acylerade sidokedjan av lysin, (C₂ eller C₃)alkenyl, bensyl, den 0-(C₁-C₆)alkylerade sidokedjan av tyrosin, fenetyl, 4-amino-butyl eller bensoylmetyl,
15 R² = väte, (C₁-C₄)alkyl eller bensyl,
X = cyklohexyl eller fenyl, som mono-, eller disubstituerats, eller då det är fråga om metoxi, trisubstituerats
20 med (C₁ eller C₂)alkoxi, hydroxi, fluor, klor, brom, amino, (C₁-C₄)alkylamino, di-(C₁-C₄)alkyl-amino, nitro och/eller metylendioxi.

25 4. Förfarande för framställning av föreningar med formeln I enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att
a) man omsätter en förening med formeln II



vari n, R¹, R², X, Y och Z har samma betydelse som i formeln I, med en förening med formeln III

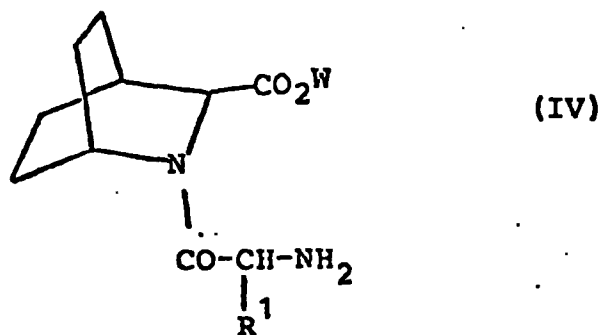


vari

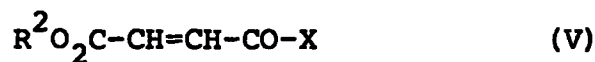
W = väte eller en sur eller hydrogenolytiskt avspjälkbar rest, och anslutningsvis avspjälker eventuellt W och/eller R^2 under bildande av de fria karboxigrupperna, eller

b) att man för framställning av föreningar med formeln I, vari Y och Z tillsammans betyder syre,

b_1) omsätter en förening med formeln IV

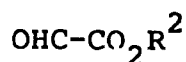


vari R^1 har samma betydelse som i formeln I och W har samma betydelse som i formeln III, med en förening med formeln V

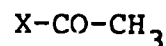


vari R^2 och X har samma betydelser som i formeln I, och anslutningsvis eventuellt avspjälker W och/eller R^2 under bildande av de fria karboxigrupperna, eller

b_2) omsätter en förening med den under b_1) nämnda formeln IV, med en förening med den allmänna formeln VI, vari R^2 har samma betydelse som i formeln I, och med en förening med den allmänna formeln VII



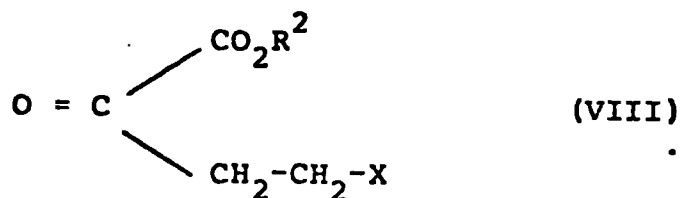
(VI)



(VII)

5 vari X har samma betydelse som i formeln I, och anslutningsvis eventuellt avspjälkar W och/eller R^2 under bildande av de fria karboxigrupperna, eller

c) att man för framställning av föreningar med formeln I, 10 vari Y och Z vardera betyder väte, omsätter en förening med den under b₁) nämnda formeln IV, med en förening med formeln VIII



15 vari R^2 och X har samma betydelse som i formeln I, reducerar de erhållna Schiff-baserna och anslutningsvis eventuellt avspjälkar W och/eller R^2 under bildande av de fria karboxigrupperna, eller

d) att man framställning av föreningar med formeln I, 20 vari Y = hydroxi och Z = väte, reducerar en förening med formeln I, vari Y och Z tillsammans betyder syre, med ett komplext boranat eller ett boran-amin-komplex, och eventuellt överför de enligt a) - d) erhållna föreningarna med formeln I, vari R står för väte, i estrar med formeln I, vari R betyder ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alkyl eller ($\text{C}_7\text{-C}_9$)aralkyl och eventuellt 30 överför föreningarna med formeln I i sina fysiologiskt fördragbara salt.

5. Användning av en förening enligt något av patentkraven 1-3 som läkemedel.

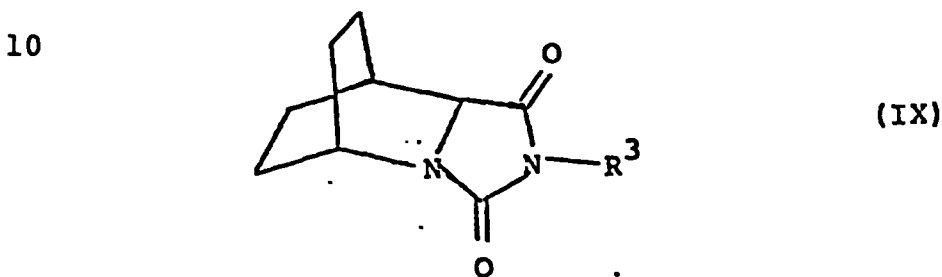
6. Förening enligt något av patentkraven 1-3 för 35 användning som läkemedel.

7. Medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller en förening enligt något av patentkraven 1-3.

8. Förening med formeln III, vari W har den i patentkravet 4 definierade betydelsen.

5 9. Förfarande för framställning med formeln III enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

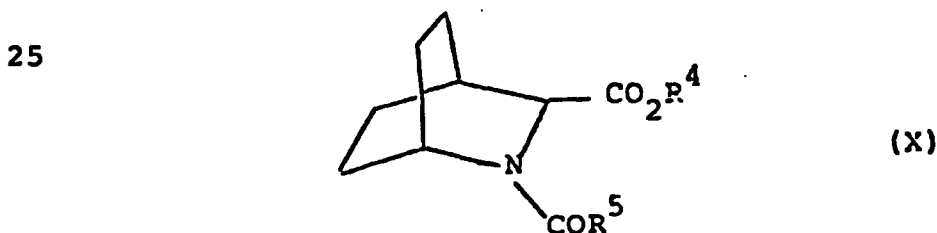
a) förtvålar föreningar med formeln IX



vari R^3 betecknar en (C_1-C_6) alkyl-, aryl- (C_1-C_3) alkyl-, fenyl-, 4-metoxi-fenyl- eller 4-klorfenylrest, med en alkali- eller jordalkalihydroxid i vatten eller blandningar därav med ett organiskt lösningsmedel, och eventuellt förestrar den erhållna aminosyran (III/W = väte) genom

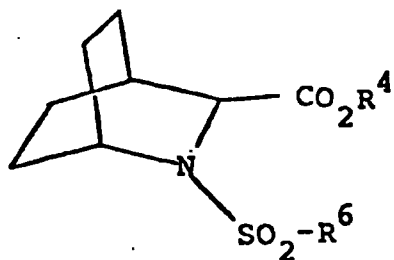
20 sedvanliga metoder inom aminosyrakemin, eller

b) omsätter en förening med formeln X



vari R^4 betyder en (C_1-C_6) alkyl eller en aryl- (C_1-C_3) alkylrest, och R^5 är en fenyl-, mety-, (C_1-C_4) alkoxi- eller aryl- (C_1-C_3) alkoxirest, under förhållandena i steget a) med en alkali- eller jordalkalihydroxid och eventuellt förestrar den erhållna aminosyran (III, W = väte), eller

35 c) omsätter en förening med formeln XI



(XI)

5

10

vari R^4 har samma betydelse som i formeln X och R^6 är en fenyl-, 4-metyl-fenyl- eller 4-klorfenylrest, först med en alkali- eller jordalkalimetall i flytande ammoniak vid -60° till -10°C och sedan med en alkali- eller jordalkalihydroxid vid 20 - 120°C , isynnerhet vid 60 - 100°C och eventuellt förestarrar, eller omkastar ordningsföljden för de beskrivna reaktionsstegen.

15

10. Användning av en förening enligt något av patentkraven 1-3 i förening med ett diuretikum som läkemedel.

11. Medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller en förening enligt något av patentkraven 1-3 i kombination med ett diuretikum.