



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 34 157 T2 2007.12.13

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 506 955 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 34 157.7

(96) Europäisches Aktenzeichen: 04 027 485.4

(96) Europäischer Anmeldetag: 17.10.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 16.02.2005

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 28.03.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 13.12.2007

(51) Int Cl.⁸: C07C 229/28 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

160725 20.10.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Warner-Lambert Company LLC, New York, N.Y.,
US

(72) Erfinder:

Bryans, Justin Stephen c/o Pfizer Limited,
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB; Blakemore, David
Clive c/o Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ,
GB; Osborne, Simon c/o Pfizer Limited, Sandwich,
Kent CT13 9NJ, GB; Receveur, Jean-Marie c/o
Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB

(74) Vertreter:

Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München

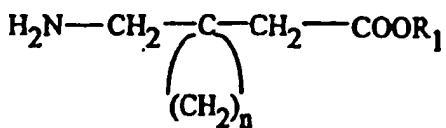
(54) Bezeichnung: Bicyclische Aminosäuren als pharmazeutische Mittel

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Verbindungen der Formel

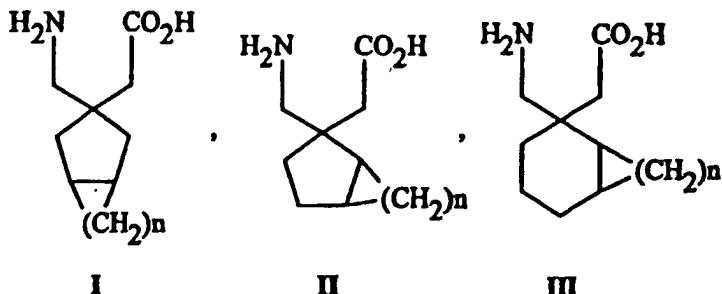


worin R₁ Wasserstoff oder ein niederer Alkylrest ist und n 4, 5 oder 6 ist, sind bekannt aus dem US-Patent Nummer 4 024 175 und dem durch Teilung erhaltenen US-Patent Nummer 4 087 544. Unter den offenbarten Anwendungen sind die schützende Wirkung gegen Krämpfe, induziert durch Thiosemicarbazid; die schützende Wirkung gegen Kardiazolkrämpfe, Gehirnkrankheiten, Epilepsie, Schwächeinfälle, Hypokinesie, Schädeltrauma; und Verbesserung der Hirnfunktion eingeschlossen. Die Verbindungen sind auch verwendbar bei geriatrischen Patienten.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0002] Die gegenwärtige Erfindung betrifft eine Serie neuer bicyclischer Aminosäuren und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

[0003] Die Verbindungen sind diejenigen der Formel:



wobei n eine ganze Zahl ist von 1 bis 4; sofern Stereozentren auftreten, kann jedes Zentrum unabhängig R- oder S-Konfiguration besitzen.

[0004] Die bevorzugten Verbindungen der Erfindung sind diejenigen der obigen Formeln I–III, worin n eine ganze Zahl von 2 bis 4 ist.

[0005] Andere bevorzugte Verbindungen sind die der obigen Formel I.

[0006] Besonders bevorzugte Verbindungen sind:

(1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure;
 (2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure;
 (2-Aminomethyloctahydronatalen-2-yl)essigsäure;
 (2-Aminomethyloctahydronatalen-2-yl)essigsäure;
 (3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure;
 (3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure; und
 (2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure.

[0007] Andere bevorzugte Verbindungen sind ausgewählt aus:

(1 α ,5 β)(3-Aminomethylbicyclo[3.1.0]hex-3-yl)essigsäure,
 (1 α ,5 β)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure,
 (1 α ,5 β)(2-Aminomethyloctahydronatalen-2-yl)essigsäure,
 (1 α ,6 β)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure,
 (1 α ,7 β)(2-Aminomethyldecahydroazulen-2-yl)essigsäure,
 (1 α ,5 β)(3-Aminomethylbicyclo[3.1.0]hex-3-yl)essigsäure,
 (1 α ,5 β)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure,
 (1 α ,5 β)(2-Aminomethyloctahydronatalen-2-yl)essigsäure,
 (1 α ,6 β)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure,

(1 α ,7 β)(2-Aminomethyldecahydroazulen-2-yl)essigsäure,
 (1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethylbicyclo[3.1.0]hex-3-yl)essigsäure,
 (1 α ,3 α ,5 α)(2-Aminomethyloctahydroentalen-2-yl)essigsäure,
 (1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure,
 (1 α ,7 α ,9 α)(2-Aminomethyldecahydroazulen-2-yl)essigsäure,
 (1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethylbicyclo[3.1.0]hex-3-yl)essigsäure,
 (1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure,
 (1 α ,3 β ,5 α)(2-Aminomethyloctahydroentalen-2-yl)essigsäure,
 (1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure,
 (1 α ,7 α ,9 β)(2-Aminomethyldecahydroazulen-2-yl)essigsäure,
 ((1R,3R,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1R,3S,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3S,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3R,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1R,3R,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((1R,3S,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3S,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3R,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((3 α R,5R,7 α S)-S-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3 α R,5S,7 α S)-S-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3 α S,5S,7 α R)-S-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3 α S,5R,7 α R)-S-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((2R,4 α S,8 α R)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4 α S,8 α R)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4 α R,8 α S)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2R,4 α R,8 α S)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2R,4 α S,9 α R)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4 α S,9 α R)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4 α R,9 α S)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((2R,4 α R,9 α S)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((1R,3R,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1R,3S,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3S,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3R,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1R,3R,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((1R,3S,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3S,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3R,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((3 α R,5R,7 α R)-S-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3 α R,5S,7 α R)-S-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3 α S,5S,7 α S)-S-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3 α S,5R,7 α S)-S-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((2R,4 α R,8 α R)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4 α S,8 α R)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4 α R,8 α S)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2R,4 α S,8 α S)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2R,4 α R,9 α R)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4 α R,9 α R)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4 α S,9 α S)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure, und
 ((2R,4 α S,9 α S)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure.

[0008] Die Verbindungen der Erfindung sind wertvoll für die Behandlung einer Vielzahl von Störungen. Diese Störungen umfassen Epilepsie, Schwächeinfälle, Hypokinesie, kraniale Störungen, neurodegenerative Störungen, Depression, Angstzuständen, Schreckreaktionen, Schmerz, neuropathologische Störungen und Schlafstörungen.

GENAUE BESCHREIBUNG

[0009] Die Verbindungen der gegenwärtigen Erfindung und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze sind wie in den obigen Formeln I-III definiert. Die gegenwärtige Erfindung schließt pharmazeutische Zusammensetzung-

gen, die eine therapeutisch effektive Menge einer Verbindung der Formeln I–III umfassen, ein.

[0010] Die Verwendung der oben erwähnten Verbindungen zur Herstellung von Medikamenten, die zur Behandlung von Epilepsie, Schwächeinanfällen, Hypokinesie, kranialen Störungen, neurodegenerativen Störungen, Depression, Angstzuständen, Schreckreaktionen, Schmerz, neuropathologischen Störungen, Schlafstörungen und dem prämenstruellen Syndrom ist Teil der Erfindung.

[0011] Da Aminosäuren amphoter sind, können pharmakologisch kompatible Salze, bei denen R Wasserstoff ist, Salze geeigneter anorganischer oder organischer Säuren sein, z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxasäure, Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure und Ascorbinsäure. Ausgehend von entsprechenden Hydroxiden oder Carbonaten werden Salze mit Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen, wie z.B. Natrium, Kalium, Magnesium oder Calcium, gebildet. Es können auch quaternäre Ammoniumsalze damit hergestellt werden, z.B. mit dem Tetramethylammoniumion.

[0012] Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung können sowohl in unsolvatisierten als auch in solvatisierten Formen, einschließlich hydratisierten Formen, vorliegen. Im Allgemeinen sind die solvatisierten Formen, einschließlich der hydratisierten Formen, äquivalent gegenüber den unsolvatisierten Formen und sollen im Geltungsbereich der vorliegenden Erfindung mit eingeschlossen sein.

[0013] Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung besitzen ein chirales Zentrum oder mehrere chirale Zentren, wobei jedes Zentrum in der R(D)- oder S(L)-Konfiguration vorliegen kann. Die vorliegende Erfindung umfasst alle Enantiomeren und Epimeren Formen sowie die geeigneten Mischungen davon. Z.B. ist die Verbindung aus Beispiel 2 eine Mischung aller vier möglichen Stereoisomere. Die Konfiguration der Kohlenstoffzentren am Cyclohexanring kann in diesen Verbindungen R oder S sein, sofern eine Konfiguration definiert werden kann.

[0014] Der Radioliganden-Bindeassay unter Verwendung von [³H]Gabapentin und die aus Schweinehirngewebe stammende $\alpha_2\delta$ -Untereinheit wurden verwendet (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., "The Novel Anti-convulsant Drug, Gabapentin, Binds to the $\alpha_2\delta$ Subunit of a Calcium Channel", J. Biol. Chem., 1996; 271: 5879–5776).

TABELLE 1

Verbindung	Struktur	$\alpha_2\delta$ -Bindeaffinität (μM)
(1 α ,6 α ,8 β)(2-Amino-methyl-octahydro-inden-2-yl)essigsäure		>10
(1 α ,6 α ,8 α)(2-Amino-methyloctahydro-inden-2-yl)essigsäure		0,72
(1 α ,3 α ,5 α)(2-Amino-methyloctahydronatalen-2-yl)essigsäure		1,58

TABELLE 1 (Fortsetzung)

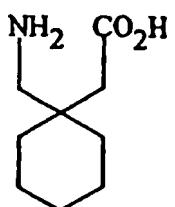
Verbindung	Struktur	$\alpha_2\delta$ -Bindeaffinität (μM)
(+/-)-(1 α ,5 β)(2-Amino-methyloctahydronaphthalen-2-yl)essigsäure		>10
(1 α ,3 α ,5 α)(2-Amino-methyloctahydronaphthalen-2-yl)essigsäure, (Technische Information)		0,038
(+/-)-(1 α ,5 β)(3-Amino-methylbicyclo[3.2.0]-hept-3-yl)essigsäure		2,86
(+/-)-(1 α ,6 β)(2-Amino-methyloctahydroinden-2-yl)essigsäure		>10
((1 α ,3 β ,5 α)(3-Amino-methylbicyclo[3.2.0]-hept-3-yl)essigsäure		0,332

TABELLE 1

Verbindung	Struktur	$\alpha_2\delta$ -Bindeaffinität (μM)
((1 α ,3 β ,5 α)(2-Amino-methyloctahydropentalen-2-yl)essigsäure		>10

[0015] Die obenstehende Tabelle 1 zeigt die Bindeaffinität der Verbindungen der Erfindung zur $\alpha_2\delta$ -Untereinheit, und die technische Information über eine Verbindung liegt nicht im Geltungsbereich der Erfindung.

[0016] Die Verbindungen der Erfindung wurden mit Neurontin[®], einem in der Behandlung solcher Störungen, wie Epilepsie, effektiven, auf dem Markt befindlichen Medikament, verglichen. Neurontin[®] ist 1-(Aminomethyl)cyclohexanessigsäure mit der Strukturformel



[0017] Die Konzentration von Gabepentin (Neurontin[®]) beträgt in diesem Assay 0,10 bis 0,12 μM . Es wird daher erwartet, dass die Verbindungen der aktuellen Erfindung pharmakologische Eigenschaften zeigen, die vergleichbar mit Gabapentin sind, z.B. als Wirkstoffe zur Behandlung von Krämpfen, Angstzuständen und Schmerz.

[0018] Die vorliegende Erfindung bezieht sich ebenfalls auf die therapeutische Verwendung der Verbindungen des Mimetikums als Wirkstoffe für neurodegenerative Störungen.

[0019] Solche neurodegenerativen Störungen sind z.B. die Alzheimer-Krankheit, die Huntington-Krankheit, die Parkinson-Krankheit und die amyotrophe laterale Sklerose.

[0020] Die vorliegende Erfindung deckt auch die Behandlung neurodegenerativer Störungen, die als akute Gehirnverletzung bezeichnet werden, ab. Diese umfassen, sind jedoch nicht limitiert auf: Schlaganfall, Schädeltrauma und Asphyxie.

[0021] "Schlaganfall" bezieht sich auf eine zerebrale vaskuläre Krankheit und wird auch als zerebraler vaskulärer Vorfall (CVA) bezeichnet und umfasst den akuten thromboembolischen Schlaganfall. "Schlaganfall" umfasst sowohl die fokale als auch die globale Ischämie. Ebenfalls mit eingeschlossen sind transiente zerebrale ischämische Anfälle und andere durch zerebrale Ischämie begleitete zerebrale vaskuläre Beschwerden. Ein Patient unterzieht sich spezifisch der Carotidenentarterektomie, anderen zerebrovaskulären oder chirurgisch-vaskulären Verfahren im Allgemeinen oder diagnostischen vaskulären Verfahren, einschließlich zerebraler Angiographie.

[0022] Andere Vorfälle sind Kopftauma bzw. -verletzung ("head trauma"), Rückenmarkstrauma bzw. -verletzung oder Verletzungen aufgrund genereller Anoxie, Hypoxie, Hypoglykämie, Hypotonie sowie ähnlichen Verletzungen, die im Verlauf von Embolie, Hyperfusion und Hypoxie beobachtet wurden.

[0023] Die gegenwärtige Erfindung könnte bei einer Reihe von Vorfällen verwendbar sein, z.B. im Verlauf von Herz-Bypass-Operation, bei Vorfällen intrakranialer Hämorrhagie, perinataler Asphyxie, Herzstillstand und Status epilepticus.

[0024] "Schmerz" bezieht sich auf akuten als auch chronischen Schmerz.

[0025] Akuter Schmerz ist üblicherweise kurzlebig und mit einer Hyperaktivität des sympathetischen Nervensystems verbunden. Beispiele sind postoperativer Schmerz und Allodynie.

[0026] Chronischer Schmerz ist gewöhnlich definiert als zwischen 3 und 6 Monaten andauernder Schmerz und umfasst somatogene Schmerzen und psychogene Schmerzen. Anderer Schmerz ist nozizeptiv.

[0027] Darüber hinaus wird anderer Schmerz verursacht durch Verletzung oder Infektion der peripheren sensorischen Nerven. Dieser umfasst den Schmerz von peripherem Nerventrauma, Herpesvirus-Infektion, Diabetes mellitus, Kausalgie, Plexusavulsion, Neurom, Gliedmaßenamputation und Vaskulitis. Neuropathischer Schmerz wird auch durch Nervenschädigung, herrührend von chronischem Alkoholismus, der Menschliche-Immunschwäche-Virus-Infektion bzw. HIV-Infektion, Schilddrüsenüberfunktion, Urämie oder Vitaminmangel, ist jedoch nicht beschränkt darauf. Neuropathischer Schmerz umfasst Schmerz, der durch Nervenverletzung bzw. Nervenschädigung verursacht wird, wie z.B. der Schmerz, unter dem Diabetiker leiden, ist jedoch nicht beschränkt darauf.

[0028] Psychogener Schmerz tritt ohne organischen Ursprung auf, wie z.B. Schmerz im unteren Rückenbereich bzw. Kreuzbeinregionschmerzen bzw. "low back pain", atypischer facialer Schmerz und chronischer Kopfschmerz.

[0029] Andere Schmerztypen sind: inflammatorischer Schmerz, osteoarthritischer Schmerz, Trigeminusneuralgie, Krebsschmerz, diabetische Neuropathie, Syndrom der unruhigen Beine, akute herpetische und postherpetische Neuralgie, Kausalgie, brachiale Plexusavulsio, okzipitale Neuralgie, Gicht, Phantomglied bzw. Amputationstäuschung, Verbrennung bzw. Brandwunde bzw. Brennen ("burn") und andere Formen der Neuralgie, sowie neuropathisches und idiopathisches Schmerzsyndrom.

[0030] Ein fachmännischer Arzt wird bei Patienten, die anfällig für oder in der Gefahr von z.B. Schlaganfällen sind, als auch unter Schlaganfällen leiden, die Lage in geeigneter Weise zur Verabreichung durch Verfahren der vorliegenden Erfindung beurteilen können.

[0031] Es wird erwartet, dass die Verbindungen gemäß der Erfindung auch in der Behandlung von Depressionen verwendet werden können. Depressionen können das Ergebnis einer organischen Erkrankung, sekundär zu mit persönlichem Verlust verbundenem Stress oder idiopathischen Ursprungs sein. Es gibt eine starke Tendenz zum familiären Vorkommen mancher Formen von Depression, was einen mechanistischen Grund für zumindest manche Formen der Depression vermuten lässt. Die Diagnose von Depression wird primär durch die Quantifizierung von Veränderungen in der Gemütsverfassung bzw. Stimmung der Patienten durchgeführt. Diese Einschätzungen der Gemütsverfassung werden allgemein durch einen Arzt durchgeführt oder durch einen Neuropsychologen quantifiziert, unter Verwendung validierter Beurteilungsskalen, wie der Hamilton-Depressions-Einstufungsskala ("Hamilton Depression Rating Scale") oder der kurzen psychiatrischen Einstufungsskala ("Brief Psychiatric Rating Scale"). Zahlreiche andere Skalen wurden entwickelt, um den Grad der Änderung der Gemütsverfassung bei Patienten mit Depression, wie z.B. Schlaflosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Energiemangel, Wertlosigkeitsgefühlen und Schuldgefühlen, zu quantifizieren und zu messen. Die Standards für die Depressionsdiagnose, wie auch für alle psychiatrischen Diagnosen, sind im diagnostischen und statistischen Handbuch für mentale Störungen (vierte Auflage, als „DSM-IV-R-Handbuch“ bezeichnet und von der Vereinigung Amerikanischer Psychiater ("American Psychiatric Association") 1994 veröffentlicht) zusammengefasst.

[0032] GABA ist ein Inhibitions-Neurotransmitter im Zentralnervensystem. Im generellen Kontext dieser Erfindung scheint es wahrscheinlich, dass GABA-Mimetika die zerebralen Funktionen abnehmen lassen oder inhibieren und auf diese Weise die Funktion verlangsamen könnten und die Gemütsverfassung verschlechtern könnten, was zur Depression führt.

[0033] Die Verbindungen der gegenwärtigen Erfindung können einen Antikrampfeffekt durch die Zunahme an neu erzeugtem GABA an der synaptischen Verbindungsstelle herstellen. Falls Gabapentin tatsächlich den GABA-Spiegel heraufsetzt bzw. die Wirksamkeit von GABA an der synaptischen Verbindungsstelle, so könnte es als GABA-Mimetikum klassifiziert werden und kann die zerebrale Funktion verringern oder inhibieren, und könnte daher die Funktion verlangsamen und den Gemütszustand verschlechtern, was zu Depressionen führt.

[0034] Die Tatsache, dass ein GABA-Agonist oder ein GABA-Mimetikum genau in der entgegengesetzten Richtung durch das Verbessern des Gemütszustandes wirken und daher antidepressiv sein könnten, stellt ein neues und von der bislang vorherrschenden Meinung über GABA-Aktivität verschiedenes Konzept dar.

[0035] Es wird erwartet, dass die Verbindungen der gegenwärtigen Erfindung auch zur Behandlung von Angstzuständen und Schreckreaktionen, wie durch pharmakologische Standardverfahren gezeigt, verwendbar sind.

MATERIALIEN UND METHODEN

Carrageein-induzierte Hyperalgesie

[0036] Nozizeptive Druckgrenzwerte wurden im Rattenpfoten-Drucktest unter Verwendung eines Analgesimeters (Randall-Selitto-Methode: Randall L.O. und Selitto J.J., "A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue", Arch. Int. Pharmacodyn., 1957; 4: 409–419) gemessen. Männliche Sprague-Dawley-Ratten (70–90 g) wurden auf diesem Testgerät vor dem Testtag trainiert. Es wurde graduell Druck auf die Hinterpfote jeder Ratte appliziert und die nozizeptiven Grenzwerte als der Druck (g), der erforderlich ist, um das Wegziehen der Pfote zu elizitieren, bestimmt. Ein Abgrenzungspunkt von 250 g wurde verwendet, um Gewebeschäden an der Pfote zu verhindern. Am Testtag wurden zwei bis drei Grundlinienmessungen durchgeführt, bevor den Tieren 100 µl 2%iges Carrageein durch intraplantare Injektion in die rechte hintere Pfote verabreicht wurde. Die nozizeptiven Grenzwerte wurden abermals 3 Stunden nach Carrageein-Administration gemessen, um nachzuweisen, dass die Tiere Hyperalgesie zeigten. Die Tiere wurden mit entweder Gabapentin (3–300 mg, s.c.), Morphin (3 mg/kg, s.c.) oder Salzlösung 3,5 Stunden nach Carrageein-Administration dosiert, und die nozizeptiven Grenzwerte bei 4, 4,5 und 5 Stunden nach Carrageein-Administration untersucht.

[0037] (R)-2-Azapiro[4.5]decan-4-carbonsäure-Hydrochlorid wurde im obigen Carrageein-induzierten Hyperalgesie-Modell getestet. Die Verbindung wurde mit 30 mg/kg oral dosiert und ergab einen Prozentwert des maximal möglichen Effekts (MPE) von 53% 1 Stunde nach der Dosierung. 2 Stunden nach der Dosierung ergab er nur 4,6% des MPE.

Semicarbazid-induzierte tonische Anfälle

[0038] Tonische Anfälle in Mäusen wurden durch subkutane Administration von Semicarbazid (750 mg/kg) induziert. Die Latenz zur tonischen Extension zu den Vorderpfoten wurde festgestellt. Jede Maus, die nicht innerhalb 2 Stunden nach Semicarbazid-Dosierung Krämpfe aufwies, wurde als geschützt angesehen und erhielt einen maximalen Latenzscore ("latency score") von 120 Minuten.

Tiere

[0039] Männliche Hooded-Lister-Ratten (200–250 g) wurden von Interfauna (Huntingdon, UK) sowie männliche TO-Mäuse (20–25 g) von Bantin und Kingman (Hull, UK) erhalten. Beide Nagetierspezies wurden in Gruppen von sechs untergebracht. Zehn gewöhnliche Marmosets (*Callithrix jacchus*) mit einem Gewicht zwischen 280 und 360 g, die an der Manchester University Medical School (Manchester, UK) gezüchtet wurden, wurden in Paaren untergebracht. Alle Tiere wurden bei einem 12-Stunden-Licht-Dunkelheits-Zyklus (Licht eingeschaltet um 7.00 Uhr) sowie mit Futter und Wasser nach Belieben untergebracht.

Wirkstoffverabreichung

[0040] Die Wirkstoffe wurden entweder intraperitoneal (IP) oder subkutan (SC) 40 Minuten vor Testbeginn in einem Volumen von 1 ml/kg für Ratten und Marmosets und 10 ml/kg für Mäuse verabreicht.

Licht-Dunkel-Box für Mäuse

[0041] Die Anordnung ist eine oben offene Kiste, 45 cm lang, 27 cm breit und 27 cm hoch, und durch eine Teilung, die sich 20 cm über die Wände erstreckte, aufgeteilt in eine kleine (2/5) und eine große (3/5) Fläche (Costall B., et al., "Exploration of mice in a black and white box: validation as a model of anxiety", Pharmacol. Biochem. Behav., 1989; 32: 777–785).

[0042] Es gibt eine 7,5 × 7,5 cm-Öffnung in der Mitte der Teilung auf Bodenhöhe. Das kleine Abteil ist schwarz gestrichen und das große weiß. Das weiße Abteil wird mit einer 60 W-Wolframlampe beleuchtet. Das Labor wird durch rotes Licht beleuchtet. Jede Maus wird dadurch getestet, dass sie in das Zentrum der weißen Fläche gesetzt wird und die neue Umgebung 5 Minuten lang erkunden darf. Die Zeit, die sie auf der beleuchteten Seite verbringt, wird gemessen (Kilfoil T., et al., "Effects of anxiolytic and anxiogenic drugs on exploratory activity in a simple model of anxiety in mice", Neuropharmacol., 1989; 28: 901–905).

Erhöhtes X-förmiges Labyrinth für Ratten ("Rat Elevated X-Maze")

[0043] Ein erhöhtes Standard-Labyrinth in X-Form ("standard elevated X-maze"; Handley S.L., et al., "Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of "fear"-motivated behavior", Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol., 1984; 327: 1–5) wurde wie vorher beschrieben automatisiert (Field et al., "Automation of the rat elevated X-maze test of anxiety", Br. J. Pharmacol., 1991; 102 (Suppl.): 304P). Die Tiere wurden im Zentrum des X-förmigen Labiryinths mit dem Gesicht zu einem der offenen Arme gesetzt. Um anxiolytische Effekte zu bestimmen, wurden das Hineingehen und die Zeit, die auf den Endhälftenabschnitten der offenen Arme verbracht wurde, während der 5 Minuten-Testperiode gemessen (Costall et al., "Use of the elevated plus maze to assess anxiolytic potential in the rat", Br. J. Pharmacol., 1989; 96 (Suppl.): 312p).

Test zur menschlichen Bedrohung des Marmosets ("Marmoset Human Threat Test")

[0044] Die Gesamtanzahl an vom Tier gegenüber dem Bedrohungsstimulus (ein Mensch, der ungefähr 0,5 m vom Marmoset-Käfig weg steht und in die Augen des Marmosets starrt) gezeigten Körperhaltungen wird während der 2-minütigen Testperiode aufgezeichnet. Die bewerteten Körperhaltungen sind Schlitzstarren, Schwanzhaltungen und Geruchsmarkierung des Käfigs/Sitzplatzes, Piloerektion, Zurückziehen und Bogenbildung des Rückens. Jedes Tier wird dem Bedrohungsstimulus zweimal am Testtag vor und nach der Wirkstoffbehandlung ausgesetzt. Der Unterschied zwischen den zwei Scores wird unter Verwendung der Einweg-Varianzanalyse ("one-way analysis of variance"), gefolgt von Dunnett-t-Test ("Dunnett's t-test"). Alle Wirkstoffbehandlungen werden SC mindestens 2 Stunden nach der ersten (Kontroll-)Bedrohung ausgeführt. Die Vorbehandlungszeit für jede Verbindung beträgt 40 Minuten.

Ratten-Konflikt-Test

[0045] Ratten werden dazu trainiert, für eine Futterbelohnung in einer Operantenkammer Hebel zu drücken. Der Ablaufplan besteht aus Abwechslungen aus vier 4-minütigen nicht-bestraften Perioden auf ein variables Intervall von 30 Sekunden, signalisiert durch eingeschaltetes Kammerlicht, und drei 3-minütigen bestraften Perioden mit einem fixen Verhältnis von 5 (durch Fußschock bei gleichzeitiger Futterlieferung), signalisiert durch ausgeschaltetes Kammerlicht. Der Grad des Fußschocks wird für jede Ratte eingestellt, um 80% bis 90% Unterdrückung der Antwort im Vergleich mit der unbestraften Antwort zu erhalten. Die Ratten erhalten Salzlösungsvehikel ("saline vehicle") an den Trainingstagen.

DBA2-Maus-Modell der antikonvulsiven Wirksamkeit ("Anticonvulsant Efficacy")

[0046] Alle Verfahren wurden in Übereinstimmung mit dem NIH-Führer für die Pflege und Verwendung von Labortieren nach einem durch das Parke-Davis-Tierverwendungs-Komitee bestätigten Protokoll ausgeführt. Männliche, 3–4 Wochen alte DBA/2-Mäuse wurden von Jackson Laboratories, Bar Harbour, Maine, erhalten. Unmittelbar vor dem Antikonvulsivtest wurden die Mäuse an einem Stahlstab aufgehängten 4 Quadrantinch-Drahtnetz platziert. Das Quadrat wurde langsam über 180° gedreht und die Mäuse für 30 Sekunden beobachtet. Jede Maus, die von dem Drahtgitter fiel, wurde als ataxisch bewertet (Coughenour L.L., McLean J.R., Parker R.B., "A new device for the rapid measurement of impaired motor function in mice", Pharm. Biochem. Behav., 1977; 6(3): 351–3). Die Mäuse wurden in eine abgeschlossene Acrylplastikkammer (21 cm Höhe, etwa 30 cm Durchmesser) mit einem Hochfrequenzlautsprecher (4 cm Durchmesser) in der Mitte des oberen Deckels platziert. Ein Audiosignalgenerator (Protek Modell B-810) wurde zur Erzeugung eines kontinuierlichen Sinustons, dessen Frequenz linear zwischen 8 und 16 kHz alle 10 ms durchfahren wurde. Das durchschnittliche Maß an Schalldruck (SPL) während der Stimulation betrug ungefähr 100 dB am Boden der Kammer. Die Mäuse wurden in der Mitte der Kammer platziert und für eine Minute akklimatisieren gelassen. Die DBA/2-Mäuse in der Vehikel-behandelten Gruppe antworteten auf den Schallstimulus (appliziert, bis die tonische Extension eintrat oder für maximal 60 s) mit einer charakteristischen Krampfsequenz mit wildem Herumrennen, gefolgt von klinischen Krämpfen und später tonischer Extension, und letztendlich durch Atemstillstand und Tod bei 80% oder mehr der Mäuse. Bei den Vehikel-behandelten Mäusen dauert die gesamte Krampfsequenz bis zum Atemstillstand 15–20 Sekunden. Das Eintreten aller Krampfphasen in den Wirkstoff-behandelten und Vehikel-behandelten Mäusen wurde aufgezeichnet, und das Auftreten tonischer Krämpfe zur Berechnung der antikonvulsiven ED₅₀-Werte durch Probit-Analyse ("probit analysis"; Litchfield J.T., Wilcoxon F., "A simplified method for evaluating dose-effect experiments", J. Pharmacol., 1949; 96: 99–113). Die Mäuse wurden nur einmal für das Testen an jedem Dosispunkt verwendet. Gruppen von DBA/2-Mäusen (n = 5–10 pro Dosis) wurden bezüglich der Schall-induzierten Krampfanwort 2 Stunden (vorab bestimmte Zeit des "Peakeffekts") nach oraler Gabe des Wirkstoffs getestet. Alle Wirkstoffe in der vorliegenden Studie wurden in destilliertem Wasser gelöst und als orale Zwangernährung in einem Volumen von 10 ml/kg Körpermengewicht gegeben. Unlösliche Verbin-

dungen wurden in 1% Carboxymethocellulose suspendiert. Die Dosen sind ausgedrückt als das Gewicht des aktiven Wirkstoffteils.

[0047] Es wird auch erwartet, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in der Behandlung von Schmerz und phobischen Störungen verwendbar sind (Am. J. Pain Manag., 1995; 5: 7–9).

[0048] Es wird auch erwartet, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in der Behandlung der Symptome von manischer akuter oder chronischer, Single-Upside- ("single upside") oder wiederkehrender Depression verwendbar sind. Es wird auch erwartet, dass sie zur Behandlung und/oder Prävention bipolarer Störung (US-Patent Nummer 5 510 381) verwendbar sind.

[0049] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in einer weiten Vielfalt oraler und parenteraler Dosierformen hergestellt und verabreicht werden. So können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Injektion, d.h., intravenös, intramuskulär, intrakutan, subkutan, intraduodenal oder intraperitoneal, verabreicht werden. Ebenso können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Inhalation, z.B. intranasal, verabreicht werden. Darüber hinaus können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch transdermal verabreicht werden. Es wird für den Fachmann offensichtlich sein, dass die folgenden Dosierformen entweder eine Verbindung der Formel I oder ein entsprechendes pharmazeutisch verträgliches Salz einer Verbindung der Formel I als aktive Komponente umfassen.

[0050] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den Verbindungen der vorliegenden Erfindung können die pharmazeutisch verträglichen Träger entweder fest oder flüssig sein. Präparate in fester Form umfassen Pulver, Tabletten, Pillen, Kapseln, Cachets, Suppositorien und dispergierbare Körnchen. Der feste Träger kann bzw. können eine oder mehrere Substanzen sein, die auch als Verdünnungsmittel, Geschmacksmittel, Bindemittel, Konservierungsmittel, Tablettenauflösungsmittel oder verkapselndes Material wirken.

[0051] Bei Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, der in einer Mischung mit der fein zerteilten aktiven Komponente vorliegt.

[0052] Bei Tabletten ist die aktive Komponente mit dem Träger, der die nötigen Bindeeigenschaften in geeigneten Proportionen aufweist, vermischt und in der gewünschten Form und Größe verdichtet.

[0053] Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise zwischen fünf oder zehn bis etwa siebzig Prozent der aktiven Verbindung. Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragakant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niedrig schmelzendes Wachs und Kakaobutter. Der Begriff "Präparat" soll die Formulierung der aktiven Verbindung mit dem einkapselnden Material als Träger, welches eine Kapsel liefert, in der die aktive Komponente mit oder ohne Träger umgeben ist von einem Träger, der dadurch mit ihm assoziiert ist, umfassen. In ähnlicher Weise sind Cachets und Lutschtabletten bzw. Pastillen ("lozenges") mit einbezogen. Tabletten, Pulver, Kapseln, Pillen, Cachets und Pastillen bzw. Lutschtabletten können als feste Dosierungsformen, die für orale Verabreichung geeignet sind, verwendet werden.

[0054] Zur Herstellung von Suppositorien wird ein niedrig schmelzendes Wachs, wie z.B. eine Mischung von Fettsäureglycerin oder Kakaobutter, zuerst geschmolzen, und die aktive Komponente darin homogen dispergiert, wie z.B. durch Rühren. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in Formen mit passender Größe gegossen und abkühlen, und dadurch erstarrten gelassen.

[0055] Präparate der flüssigen Form umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, z.B. Wasser- oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen. Zur parenteralen Injektion können flüssige Formulierungen in Lösung in wässrigen Polyethylenglykollösungen formuliert werden.

[0056] Für orale Verwendung geeignete wässrige Lösungen können durch Auflösen der aktiven Komponente in Wasser und Hinzufügen von geeigneten Färbemitteln, Aroma- bzw. Geschmacksstoffen, Stabilisatoren und Verdickungsmitteln nach Wunsch hergestellt werden.

[0057] Für die orale Verwendung geeignete wässrige Suspensionen können durch Dispersion der fein zerteilten aktiven Komponente in Wasser mit viskosem Material, wie z.B. natürlichen oder synthetischen Gummis, Harzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und anderen gut bekannten Suspendermitteln hergestellt werden. Ebenfalls mit einbezogen sind Präparate in fester Form, die kurz vor dem Gebrauch in Präpa-

rate zur oralen Verabreichung in flüssiger Form umgewandelt werden sollen. Solche flüssigen Formen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Diese Präparate können zusätzlich zur aktiven Komponente Färbemittel, Aroma- bzw. Geschmacksstoffe, Stabilisatoren, Puffer, künstliche und natürliche Süßstoffe, Dispergiermittel, Verdickungsmittel und Solubilisiermittel enthalten.

[0058] Das pharmazeutische Präparat liegt vorzugsweise in einer Einzeldosierungsform vor. Bei einer solchen Form liegt das Präparat in Einzeldosen bzw. Dosiereinheiten („unit doses“) verteilt vor, welche angemessene Mengen der aktiven Komponente enthalten. Die Einzeldosierungsform kann ein abgepacktes Präparat sein, wobei die Packung diskrete Quantitäten der Zubereitung, wie z.B. abgepackte Tabletten, Kapseln oder Pulver, in Gefäßen bzw. Phiole oder Ampullen enthält. Die Einzeldosierungsform kann auch aus einer Kapsel, einer Tablette, einem Cachet oder einer Pastille selbst bestehen, oder kann die geeignete Anzahl einer beliebigen von diesen in abgepackter Form sein.

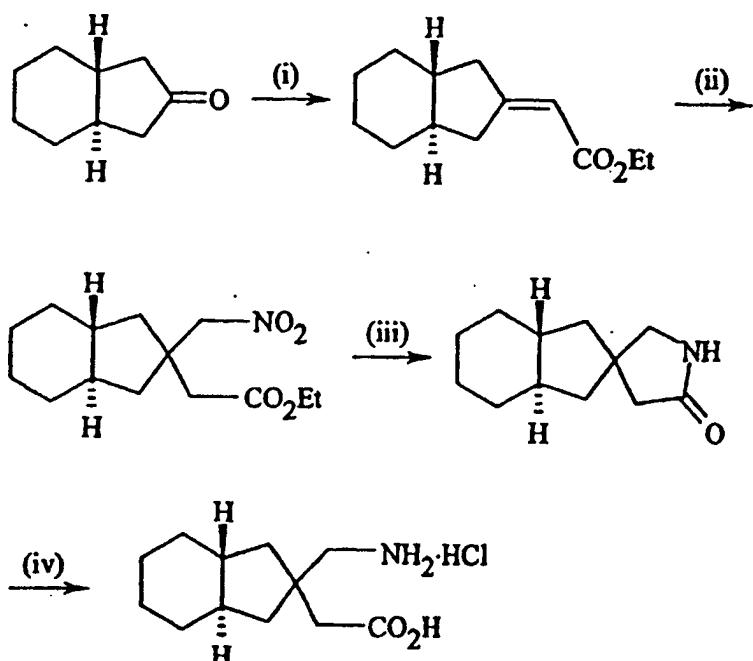
[0059] Die Menge an aktiver Komponente in einer Einzeldosenzubereitung kann variiert werden oder eingestellt werden von 0,1 mg bis 1 g, je nach der besonderen Anwendung und der Wirkungsstärke der aktiven Komponente. In der medizinischen Verwendung kann das Medikament dreimal täglich, z.B. als Kapsel von 100 oder 300 mg, verabreicht werden. Die Zusammensetzung kann, sofern gewünscht, auch andere kompatible therapeutische Wirkstoffe enthalten.

[0060] In der therapeutischen Verwendung werden die in dem pharmazeutischen Verfahren dieser Erfindung verwendeten Verbindungen in einer Initialdosierung von 0,01 mg bis 100 mg/kg täglich verabreicht. Es wird ein täglicher Dosierungsbereich von 0,01 mg bis 100 mg/kg bevorzugt. Die Dosierungen können jedoch je nach den Bedürfnissen des Patienten, der Ernsthaftigkeit des zu behandelnden Zustandes und der verwendeten Verbindung variiert werden. Die Bestimmung der angemessenen Dosierung für eine besondere Situation unterliegt dem Fachmann. Generell wird die Behandlung mit geringeren Dosierungen als der optimalen Dosis der Verbindung begonnen. Hernach wird die Dosis in kleinen Inkrementen, bis der unter den Umständen optimale Effekt erreicht wird, erhöht. Zweckmäßigerweise kann die tägliche Gesamtdosierung in Portionen unterteilt und über den Tag verabreicht werden, falls gewünscht.

[0061] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die gegenwärtige Erfindung.

BEISPIEL 1

(\pm)-(1 α ,6 β)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure-Hydrochlorid



Schritt (i)

[0062] Natriumhydrid (0,11 mg, 2,7 mmol) wurde in THF (5 ml) bei 0°C unter Argon gerührt. Triethylphosphonoacetat (0,5 ml) wurde tropfenweise hinzugefügt und die Lösung 10 Minuten gerührt. Das Keton (0,37 g, 7,7

mmol) wurde in THF (5 ml) tropfenweise unter Rühren zugefügt, und man ließ die Mischung Raumtemperatur erreichen. Nach 18 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (80 ml) und Diethylether (3 × 20 ml) partitioniert ("separated"). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch ein gelbes Öl, welches durch Flashchromatographie (Kieselgel, Heptan/EtOAc 19:1) aufgereinigt wurde, erhalten wurde. Man erhielt 0,34 g (62%) des Esters als farbloses Öl:

¹H-NMR (CDCl₃) (400 MHz): 1.05–1.29 (9H, m, Ringprotonen + CH₃), 1.76–1.78 (2H, m, Ringprotonen), 1.87–1.97 (2H, m, Ringprotonen), 2.0–2.16 (2H, m, Ringprotonen), 2.51–2.56 (1H, dd, J = 5,7, 27,5 Hz, Ringprotonen), 3.12–3.18 (1H, dd, J = 5,4, 18,8 Hz, Ringprotonen), 4.12–4.20 (2H, m, CH₂), 5.77 (1H, s, CH). MS (ES⁺) m/e 209 [M + H]⁺ 100%.

Schritt (ii)

[0063] Ester (0,34 g, 1,63 mmol) wurde unter Argon in THF (5 ml) unter Rühren gelöst. Nitromethan (0,25 ml) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf 60°C erhitzt. TBAF (2,3 ml) wurde tropfenweise zu der heißen Lösung über 1 Stunde hinweg zugegeben, und es wurde 4 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen 2 N HCl und Diethylether partitioniert und die Diethyletherphase mit Kochsalzlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und man erhielt ein gelbes Öl, welches über Flashchromatographie (Kieselgel, Heptan/EtOAc 19:1) gereinigt wurde. Man erhielt 0,264 g (60%) des Produkts als farbloses Öl. ¹H-NMR CDCl₃) (400 MHz): δ 0.97–1.30 (11H, m, Ringprotonen + CH₃), 1.73–1.95 (6H, m, 2 × CH + 4 Ringprotonen), 2.5 (1H, d, J = 16,6 Hz, CH₂CO₂Et), 2.7 (1H, d, J = 16,6 Hz, CH₂CO₂Et), 4.12–4.18 (2H, m, CH₂), 4.49–4.51 (1H, d, J = 11,5 Hz, CH₂NO₂), 4.73–4.75 (1H, d, J = 11,5 Hz, CH₂NO₂).

Schritt (iii)

[0064] Der Nitroester (0,24 g, 0,9 mmol) wurde zusammen mit Nickel-Sponge ("Nickel sponge") in Methanol gelöst. Der Reaktionsansatz wurde bei 3,4 × 10⁵ Pa (50 psi) bei 30°C 15 Stunden hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch das Produkt 0,18 g (85%) als gelber Feststoff erhalten wurde. Dieses Produkt war eine Mischung aus dem Lactam und dem Aminoester.

Schritt (iv)

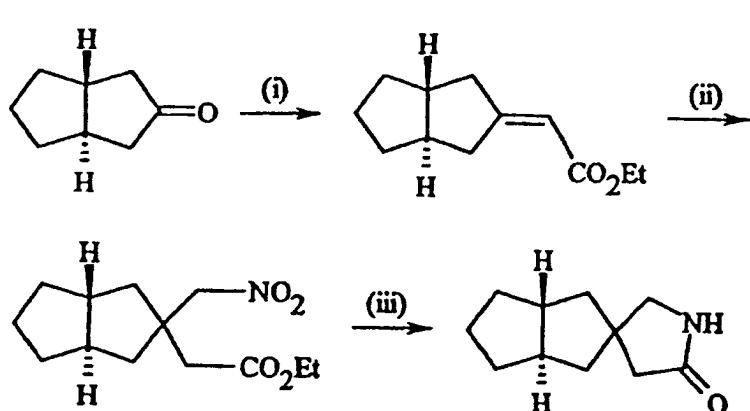
[0065] Der Aminoester wurde in 6 N HCl (5 ml) und Dioxan (2,5 ml) aufgenommen und 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 × 5 ml) gewaschen, und die wässrige Fraktion im Vakuum eingedampft, wodurch 0,196 g (99%) als farbloser Feststoff erhalten wurden.

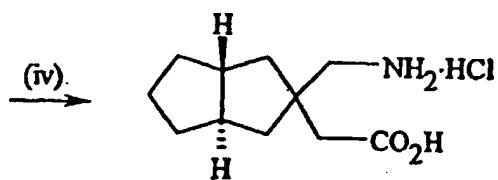
¹H-NMR DMSO) (400 MHz): δ 0.86–1.04 (2H, m), 1.08–1.17 (6H, m), 1.60–1.78 (6H, m), 2.35–2.39 (1H, d, J = 16 Hz, CH₂CO₂H), 2.46 (1H, m, CH₂CO₂H), 2.83–2.87 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂NH₂), 2.97–3.00 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂NH₂), 7.91 (2H, bs, NH₂). MS (ES⁺) m/e 212 [M + H]⁺ 100%.

HPLC, Prodigy-C18-Säule, 5% Methanol/Acetonitril. Retentionszeit: 3.00 Minuten, Reinheit: 99%.

BEISPIEL 2

(±)-(1α,5β)(2-Aminomethyloctahydronentalen-2-yl)essigsäure-Hydrochlorid





Schritt (i)

[0066] Natriumhydrid (0,6 g, 14,5 mmol) wurde in THF (50 ml) bei 0°C unter Argon gerührt. Triethylphosphonoacetat (2,9 ml) wurde tropfenweise hinzugefügt und die Lösung 10 Minuten gerührt. Das Keton (1,8 g, 14,5 mmol) wurde in THF (10 ml) tropfenweise unter Rühren zugefügt, und man ließ die Mischung Raumtemperatur erreichen. Nach 18 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (250 ml) und Diethylether (3 × 50 ml) partitioniert ("separated"). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch ein gelbes Öl, welches durch Flashchromatographie (Kieselgel, Heptan/EtOAc 19:1) aufgereinigt wurde, erhalten wurde. Man erhielt 1,95 g (69%) des Esters als farbloses Öl:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (400 MHz): δ 1.14–1.19 (2H, m, CH_2), 1.25–1.29 (3H, m, CH_3), 1.55–1.79 (4H, m, 2 × CH_2), 2.03–2.10 (4H, m, 2 × CH_2), 2.45–2.55 (1H, dd, CH), 3.05–3.15 (1H, dd, CH), 4.12–4.17 (2H, q, $J = 7,3, 14,4$ Hz, COCH_2), 5.76 (1H, m, CH).

Schritt (ii)

[0067] Ester (1,9 g, 10 mmol) wurde unter Argon in THF (15 ml) unter Rühren gelöst. Nitromethan (1,4 ml) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf 60°C erhitzt. TBAF (14 ml) wurde tropfenweise zu der heißen Lösung über 1 Stunde hinweg gegeben, und es wurde 5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen 2 N HCl und Diethylether partitioniert und die Diethyletherphase mit Kochsalzlösung gewaschen. Der Diethylether wurde im Vakuum entfernt, und man erhielt ein orangefarbenes Öl, welches über Flashchromatographie (Kieselgel, Heptan/EtOAc 19:1) gereinigt wurde. Man erhielt 1,59 g (64%) des Produkts als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (400 MHz): δ 1.14–1.31 (7H, m, CH_3 + Ringprotonen), 1.64–1.72 (5H, m, Ringprotonen), 1.03–1.09 (1H, m, Ringprotonen), 2.00–2.05 (2H, m, Ringprotonen), 2.57–2.61 (1H, d, $J = 16,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.71–2.75 (1H, d, $J = 16,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 4.12–4.18 (2H, q, $J = 7,1, 14,2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.56–4.59 (1H, d, $J = 11,5$ Hz, CH_2NO_2), 4.77–4.80 (1H, d, $J = 11,5$ Hz, CH_2NO_2).

IR (neat) 2957, 2870, 1731, 1547, 1374, 1182, 1030 cm^{-1} .

Schritt (iii)

[0068] Der Nitroester (1,59 g, 5,9 mmol) wurde zusammen mit Nickel-Sponge in Methanol (40 ml) gelöst. Der Reaktionsansatz wurde bei $3,4 \times 10^5$ Pa (50 psi) bei 30°C 5 Stunden hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch das Lactam 1,08 g (97%) als creme-farbener Feststoff erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (400 MHz): δ 1.08–1.11 (2H, m, Ringprotonen), 1.23–1.28 (2H, m, Ringprotonen), 1.62–1.68 (4H, m), 1.82–1.89 (2H, m), 2.00–2.06 (2H, m), 2.30–2.40 (2H, m, CH_2CO), 3.29–3.30 (2H, m, CH_2NH), 5.45 (1H, bs, NH).

MS (ES⁺) m/e 180 [M + H]⁺ 3%, 359 [2 M + H]⁺ 21%, 381 [2 M + Na]⁺ 100%.

Schritt (iv)

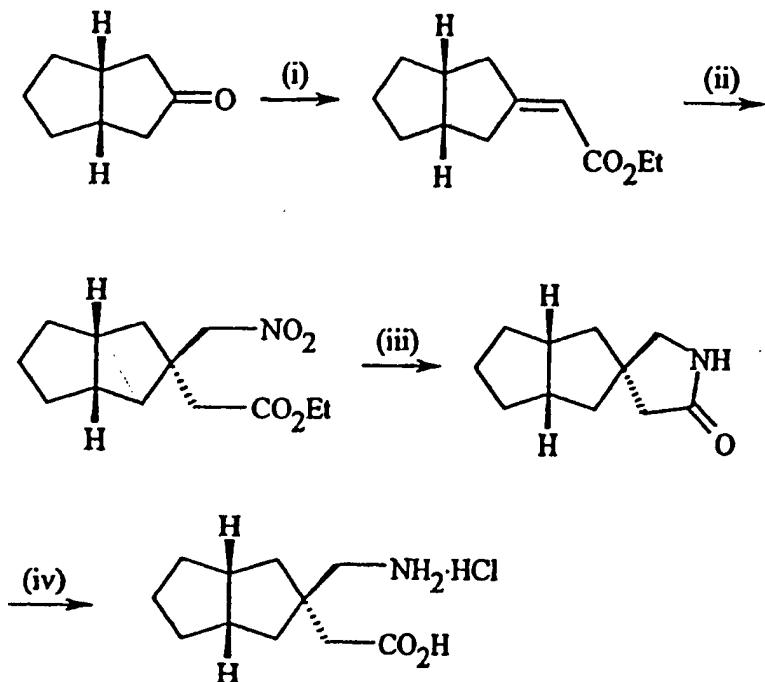
[0069] Das Lactam wurde in 6 N HCl (20 ml) und Dioxan (8 ml) aufgenommen und 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 × 10 ml) gewaschen, und die wässrige Fraktion im Vakuum eingedampft, wodurch 0,65 g (84%) des Produkts als farbloser Feststoff erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) (400 MHz): δ 1.0–1.18 (4H, m, Ringprotonen), 1.52–1.72 (6H, m, Ringprotonen), 1.95–2.02 (2H, m, Ringprotonen), 2.33–2.67 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.90–2.94 (1H, d, $J = 12,9$ Hz, CH_2NH_2), 3.00–3.03 (1H, d, $J = 12,7$ Hz, CH_2NH_2), 7.94 (2H, bs, NH₂).

MS (ES⁺) m/e 198 [M + H]⁺ 100%.

LCMS (ELSD) Prodigy-ODS3 50 mm × 2 mm-Säule, 5%–50% MeCN/H₂O. Retentionszeit: 2,30 Minuten, gefundene Masse: 198 (Reinheit: 100%).

BEISPIEL 3

(1 α ,3 α ,5 α)(2-Aminomethyloctahydronentalen-2-yl)essigsäure-Hydrochlorid

Schritt (i)

[0070] Zu einer Suspension von NaH (0,45 g, 11,3 mmol) in THF (25 ml) wurde bei 0°C unter Argon langsam (über ~10 Minuten hinweg) Triethylphosphonoacetat (2,3 ml, 11,6 mmol), gefolgt von 5 (1,29 g, 10,4 mmol in 2 × 3 ml THF) gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 4 Stunden, wonach die Mischung mit Wasser (100 ml) verdünnt, mit Ether (2 × 200 ml) extrahiert, mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und getrocknet wurde ($MgSO_4$). Säulenchromatographie (9:1 Heptan/Ethylacetat) ergab das Produkt als farbloses Öl (1,75 g, 86%).

IR (dünner Film) (cm^{-1}) $\nu = 2964, 1713, 1655, 1371, 1208, 1125, 1040$.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 5.72 (1H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7,2$), 3.02–2.92 (1H, m), 2.72–2.54 (3H, m), 2.52–2.42 (1H, m), 2.28–2.20 (1H, m), 1.85–1.31 (6H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7,2$).

m/z (AP⁺) = 195 [(M⁺ + 1) bei 100%].

Schritt (ii)

[0071] Zu einer Lösung von 6 (2,75 g, 22,2 mmol) in THF (22 ml) wurde TBAF (24 ml, 24,0 mmol) gegeben, gefolgt von Nitromethan (4,4 ml, 8,14 mmol). Der Reaktionsansatz wurde 4,75 Stunden erhitzt (Ölbad bei 60°C), wonach er mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und mit 2 M HCl (30 ml), gefolgt von gesättigter Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter reduziertem Druck eingeengt wurde. Säulenchromatographie (9:1 Heptan/Ethylacetat) ergab das Produkt als farbloses Öl (0,73 g, 20%). Das Produkt wurde mittels 1H -NMR als eine 9:1-Mischung von Diastereomeren befunden.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 4.67 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.15 (2H, q, $J = 7,2$), 4.14 (2H, q, $J = 7,2$), 2.58 (2H, s), 2.49 (2H, s), 2.12–2.0 (2H + 2H, m), 1.63–1.49 (4H + 4H, m), 1.44–1.36 (2H + 2H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7,2$), 1.27 (3H, t, $J = 7$), 1.16–1.04 (2H + 2H, m).

Schritt (iii)

[0072] Verbindung 7 (0,88 g, 3,45 mmol) in Methanol (100 ml) wurde einer Hydrierung mit Nickel-Sponge-Katalysator bei 30°C und einem Druck von $3,9 \times 10^5$ Pa (56 psi) unterzogen und 5 Stunden so belassen. Vor der Verwendung wurde der Nickel-Sponge-Katalysator einige Male zunächst mit Wasser und dann mit Methanol gewaschen. Nachdem die Hydrierung vollständig war, wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und die erhaltene Lösung im Vakuum aufkonzentriert und ergab einen gelben Feststoff (0,62 g, 80%).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 5.43 (1H, br s), 3.15 (2H, s), 2.56–2.44 (3H, m), 1.99 (2H, dd, $J = 12,6, 8,2$), 1.64–1.50 (2H, m), 1.44–1.34 (3H, m), 1.22–1.14 (2H, m).

m/z ES⁺ 226 (M⁺ + 1) bei 100%.

Schritt (iv)

[0073] Verbindung 8 (0,61 g, 2,7 mmol) in Dioxan (10 ml) und 6 M HCl (30 ml) wurde 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt (Ölbad, 100°C). Nach dem Abkühlen wurde der Reaktionsansatz mit Wasser (40 ml) verdünnt und die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3 × 40 ml) gewaschen und im Vakuum aufkonzentriert, wodurch ein weißes kristallines Produkt als eine 6:1-Mischung an Diastereomeren erzielt wurde. Das Produkt wurde zweimal aus Ethylacetat/Methanol umkristallisiert und ergab eine 10:1-Mischung an Diastereomeren.

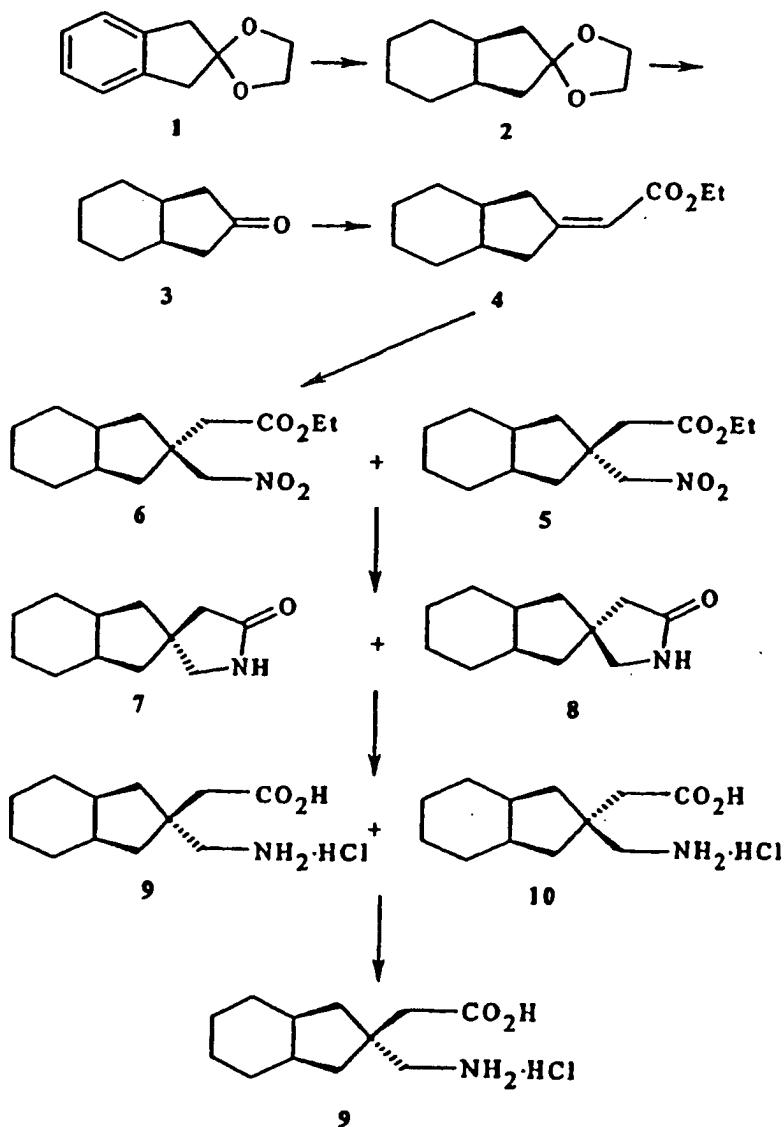
m/z ES⁺ 198 (M⁺ + 1) bei 100%.

¹H-NMR (D₂O): δ 3.03 (2H, s), 2.50–2.36 (4H, m), 1.84 (2H, dd, J = 12,8), 1.41 (4H, s), 1.26 (2H, s), 1.02 (2H, m).

HPLC (Säule: Prodigy ODS3, RT): 0,87 (Reinheit: 100%).

BEISPIEL 4

(1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure-Hydrochlorid



Synthese von Verbindung 1

[0074] Indan-2-on (1,0 g, 7,6 mmol), Ethylenglykol (0,43 ml, 7,6 mmol) und para-Toluolsulfonsäure wurden in Benzol (40 ml) unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen und anschließend mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (60 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wei-

ter mit Ethylacetat extrahiert (2×50 ml). Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft.

[0075] Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan/Ethylacetat, 97:3), wobei das Acetal 1 (1,14 g, 85%) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (Heptan/Ethylacetat, 8:2) 0,36; ν_{\max} (Film)/ cm^{-1} 1483, 1331, 1291, 1105; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 7.19–7.14 (4H, m, Ph), 4.02 (4H, s, $2 \times \text{CH}_2\text{CO}_2$), 3.18 (4H, s, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$).

Synthese von Verbindung 2

[0076] Acetal 1 (0,5 g, 2,84 mmol) in Ethanol (50 ml) wurde mit einer katalytischen Menge von 5% Rhodium auf Aluminium unter einer Wasserstoffatmosphäre ($4,8 \times 10^5$ Pa, 70 psi, 50°C) 16 Stunden geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft, wobei das Acetal 2 (0,51 g, 99%) als farbloses Öl erhalten wurde.

ν_{\max} (Film)/ cm^{-1} 2923, 1449, 1337, 1192, 1115, 1089; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 3.89–3.86 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 2.10–2.00 (2H, m), 1.88 (2H, dd, $J = 13,9, 7,6$), 1.81 (2H, dd, $J = 13,7, 7,0$), 1.56–1.26 (6H, m).

Synthese von Verbindung 3

[0077] Acetal 2 (1,01 g, 5,54 mmol) wurde in einer Mischung von 2 N Salzsäure (10 ml) und Aceton (10 ml) 24 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit zeigte das Dünnschichtchromatogramm den kompletten Verbrauch des Start-Acetals an. Gesättigte Natriumcarbonatlösung (20 ml) wurde zugefügt und die Mischung mit Ether extrahiert (3×25 ml). Die vereinigten Etherfraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Pentan/Ether, 95:5), um das Keton 3 (0,75 g, 97%) als farbloses Öl zu ergeben.

R_f (Heptan/Ethylacetat, 8:2) 0,42; ν_{\max} (Film)/ cm^{-1} 1743 (C = O); δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2.37–2.28 (2H, m), 2.20 (2H, dd, $J = 18,5, 7,5$), 2.12 (2H, dd, $J = 18,7, 6,3$), 1.65–1.24 (10H, m).

Synthese von Verbindung 4

[0078] Triethylphosphonoacetat (1,13 ml, 5,70 mmol) wurde tropfenweise zu einer Suspension von Natriumhydrid (0,22 g einer 60%igen Dispersion in Öl, 5,43 mmol) in THF (15 ml) bei 0°C unter Argon gegeben. Nach 20 Minuten wurde Keton 3 (0,75 g, 5,43 mmol) in THF (6 ml) tropfenweise zugegeben. Man ließ die Mischung Raumtemperatur erreichen und rührte 16 Stunden. Wasser (5 ml) wurde zugefügt und die Mischung mit Ether extrahiert (15 ml \times 3). Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan/Ethylacetat, 95:5), um den Ester 4 (0,81 g, 72%) als farbloses Öl zu ergeben.

R_f (Heptan/Ethylacetat, 8:2) 0,66; ν_{\max} (Film)/ cm^{-1} 1715 (C = O), 1652 (C = C); δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 5.80 (1H, quin, $J = 2,2$, CHCO_2Et), 4.15 (2H, q, $J = 7,1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 2.79 (1H, dd, $J = 19,5, 8,1$), 2.69 (1H, ddt, $J = 19,8, 7,3, 2,3$), 2.47 (1H, dd, $J = 17,3, 7,2$), 2.34 (1H, ddt, $J = 17,3, 5,6, 1,8$), 2.14 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.60–1.22 (8H, m). m/z (ES⁺) 209 (M + H, 57%). 455 (2 M + K, 67%).

Synthese von Verbindungen 5 und 6

[0079] Ester 4 (0,45 g, 2,16 mmol), Nitromethan (0,24 ml, 4,31 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid (3,10 ml einer 1 M Lösung in THF, 3,10 mmol) wurden in THF 4 Stunden auf 65°C erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen, mit Ethylacetat (20 ml) verdünnt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert (15 ml). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 \times 15 ml) weiter extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan/Ethylacetat, 98:2), wobei ein 9:1-Verhältnis der Nitroester 5 und 6 (0,35 g, 60%) als gelbes Öl erhalten wurde.

R_f (Heptan/Ethylacetat, 9:1) 0,28; ν_{\max} (Film)/ cm^{-1} 1732 (C = O), 1547 (NO_2), 1375 (NO_2); Hauptisomer 5: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4.61 (2H, s, CH_2NO_2), 4.15 (2H, q, $J = 7,2$, OCH_2Me), 2.70 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.06 (2H, m), 1.81 (2H, dd, $J = 13,9, 7,1$), 1.56 (2H, dd, $J = 13,1, 6,8$), 1.51–1.22 (8H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7,2$).

Synthese von Verbindungen 7 und 8

[0080] Die Mischung aus 5 und 6 (0,81 g, 3,01 mmol) in Methanol (30 ml) wurde mit einer katalytischen Menge Nickel-Sponge-Katalysator unter einer Wasserstoffatmosphäre ($3,4 \times 10^5$ Pa, 50 psi, 30°C) 12 Stunden ge-

schüttelt. Die Mischung wurde filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingedampft, wobei eine 9:1-Mischung der Aminoester 7 und 8 (0,42 g, 72%) als weißer Feststoff erhalten wurde.
 ν_{max} (Film)/cm⁻¹ 3214 (NH), 1706 (C = O); Hauptisomer 7: δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 5.57 (1H, br s, NH), 3.20 (2H, s, CH₂NH), 2.36 (2H, s, CH₂CO), 2.04–1.94 (2H, m), 1.77 (2H, dd, J = 13,2, 7,0), 1.62 (2H, dd, J = 13,4, 6,7), 1.60–1.20 (8H, m); m/z (ES⁺) 387 (2 M + H, 97%).

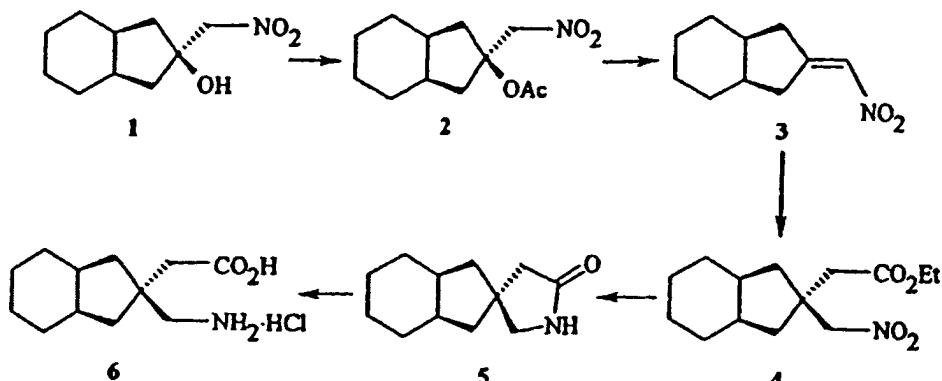
Synthese der Verbindungen 9 und 10 und Aufspaltung der Verbindung 9

(1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure-Hydrochlorid

[0081] Die Mischung aus 7 und 8 (0,42 g, 2,17 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (8 ml) und Salzsäure (20 ml einer 6 N-Lösung) gelöst und die Mischung 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser (20 ml) verdünnt und mit Dichlormethan (2 × 15 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter reduziertem Druck eingedampft und ergab eine 9:1-Mischung der Säuren 9 und 10 (0,43 g, 79%) als einen weißen Feststoff. Das Umkristallisieren unter Verwendung von Ethylacetat/Methanol ergab ausschließlich Säure 9 (0,27 g); δ_{H} (400 MHz; d₆-DMSO): 12.3 (1H, br s, CO₂H), 7.94 (2H, br s, NH₂), 2,90 (2H, s, CH₂NH₂), 2.52 (2H, s, CH₂CO₂H), 1.97 (2H, br s), 1.65 (2H, dd, J = 13,5, 6,7), 1.54–1.20 (10H, m); m/z (ES⁺) 212 (M + H, 100%); (Gefunden: C, 56,4; H, 8,74; N, 5,43 C₁₂H₂₁NO₂·1HCl·0,5H₂O; Berechnet: C, 56,1; H, 9,03; N, 5,45%); LCMS (Prodigy C18-Säule 50 mm × 4,6 mm i.D., 5%–50% Acetonitril/Wasser); Retentionszeit: 1,53 Minuten, Reinheit: 98%.

BEISPIEL 5

((1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure-Hydrochlorid



Synthese der Verbindung 1

[0082] n-Butyllithium (5,1 ml einer 2,5 M-Lösung in Hexanen, 12,75 mmol) wurde tropfenweise unter Röhren zu einer Mischung von Nitromethan (0,34 ml, 6,3 mmol) in THF (20 ml) und HMPA (2 ml) bei –78° unter Argon gegeben. Die Mischung wurde auf –60°C erwärmen gelassen und 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde auf –78°C abgekühlt und 3 (0,79 g, 5,73 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wurde auf –60°C erwärmen gelassen und weitere 2 Stunden gerührt. Die Mischung wurde durch Hinzufügen von gesättigter Ammoniumchloridlösung (5 ml) gequencht. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde verdünnte Salzsäure (10 ml) und Ether (30 ml) hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase weiter mit Ether (2 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Heptan/Ethylacetat, 95:5), wobei Nitroalkohol 1 (0,50 g, 43%) als weißer Feststoff erhalten wurde;

R_f (Heptan/Ethylacetat, 9:1) 0,14; ν_{max} (CH₂Cl₂)/cm⁻¹ 3424 (OH), 1548 (NO₂), 1379 (NO₂); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 4.45 (2H, s, CH₂NO₂), 3.26 (1H, s, OH), 2.04–1.95 (2H, m), 1.85–1.80 (4H, m), 1.64–1.24 (8H, m).

Synthese von Verbindung 2

[0083] Eine Mischung von 1 (0,50 g, 2,49 mmol) und konzentrierter Schwefelsäure (1 Tropfen) wurde in Essigsäureanhydrid (1 ml) für 5 Minuten auf 50°C erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen und dann zwischen Ether (100 ml) und Wasser (50 ml) partitioniert. Die Etherphase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft, wobei das Nitroacetat 2

(0,49 g, 82%) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (Heptan/Ethylacetat, 9:1) 0,44; ν_{max} (Film)/cm⁻¹ 1739 (C = O), 1551 (NO₂), 1375 (NO₂); δ_H (400 MHz; CDCl₃): 4.88 (2H, s, CH₂NO₂), 2.38–2.00 (8H, m), 2.07 (3H, s, MeCO), 1.62–1.32 (6H, m).

Synthese von Verbindung 3

[0084] Kaliummethoxid (0,15 g, 2,04 mmol) in Methanol (3 ml) wurde tropfenweise unter Röhren zu einer Lösung von 2 (0,49 g, 2,04 mmol) in Methanol (5 ml) bei 0°C gegeben. Nach 10 Minuten wurde die Mischung zwischen Ether (100 ml) und Wasser (50 ml) partitioniert. Die Etherphase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Pentan/Ether, 98:2), wobei das Nitroalken 3 (0,21 g, 57%) als blassgelbes Öl erhalten wurde.

R_f (Heptan/Ethylacetat, 8:2) 0,54; ν_{max} (Film)/cm⁻¹ 1643 (C = C), 1509 (NO₂), 1342 (NO₂); δ_H (400 MHz; CDCl₃): 7.12 (1H, quin, J = 2,0, CHNO₂), 3.01 (1H, ddt, J = 20,5, 8,0, 2,1), 2,90 (1H, ddt, J = 20,5, 7,3, 2,1), 2.54 (1H, ddt, J = 17,8, 7,1, 2,0), 2.43 (1H, ddt, J = 17,7, 5,6, 1,9), 2.21 (1H, m), 2.12 (1H, m), 1.60–1.24 (8H, m).

Synthese von Verbindung 4

[0085] Ethylacetat (0,12 ml, 1,22 mmol) in THF (2 ml) wurde tropfenweise unter Röhren zu einer Lösung von Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (1,22 ml einer 1 M-Lösung in THF, 1,22 mmol) bei -78°C unter Argon gegeben. Nach 20 Minuten wurde 3 (0,21 g, 1,16 mmol) in THF (1 ml) zugegeben und die Mischung 2 Stunden gerührt. Die Mischung wurde durch Zufügen von gesättigter Ammoniumchloridlösung (3 ml) gequencht und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Mischung wurde mit Ether (20 ml) verdünnt, und verdünnte Salzsäure (15 ml) wurde zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase mit Ether (2 × 10 ml) weiter extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Heptan/Ethylacetat, 99:1) und dabei der Nitroester 4 (0,13 g, 41%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f (Heptan/Ethylacetat, 9:1) 0,32; ν_{max} (Film)/cm⁻¹ 1731 (C = O), 1547 (NO₂), 1375 (NO₂); δ_H (400 MHz; CDCl₃): 4.73 (2H, s, CH₂NO₂), 4.14 (2H, q, J = 7,1, CO₂CH₂Me), 2.58 (2H, s, CH₂CO₂Et), 2.07 (2H, m), 1.71–1.66 (4H, m), 1.60–1.24 (8H, m), 1.26 (3H, t, J = 7,2, CO₂CH₂Me); m/z (ES⁺) 270 (M + H, 100%).

Synthese von Verbindung 5

[0086] 4 (0,122 g, 0,45 mmol) wurde in Methanol (40 ml) mit einer katalytischen Menge Nickel-Sponge-Katalysator unter einer Wasserstoffatmosphäre ($4,1 \times 10^5$ Pa, 60 Psi, 30°C) 6 Stunden geschüttelt. Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft, wobei der Aminoester 5 (0,084 g, 96%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

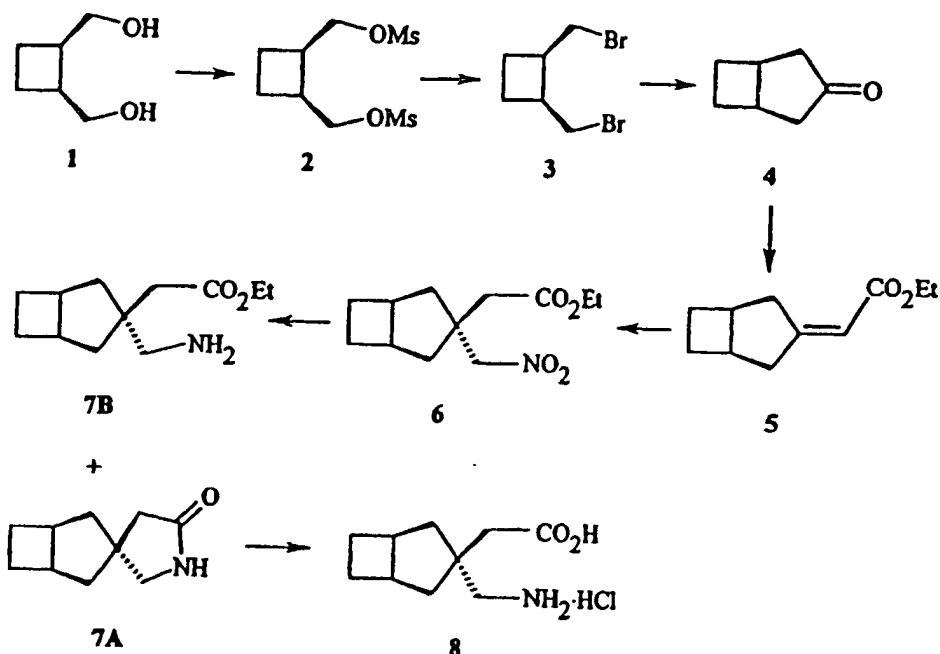
ν_{max} (Film)/cm⁻¹ 3228 (NH), 1665 (C = O); δ_H (400 MHz; CDCl₃): 5.49 (1H, br s, NH), 3,34 (2H, s, CH₂NH), 2.25 (2H, s, CH₂CO), 2.10–1.98 (2H, m), 1.77 (2H, dd, J = 13,2, 7,1), 1,65 (2H, dd, J = 13,2, 6,8), 1.62–1.20 (8H, m).

Synthese von Verbindung 6

[0087] (2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure 5 (0,083 g, 0,43 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (2 ml) und Salzsäure (8 ml einer 6 N-Lösung) gelöst und die Mischung 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser (20 ml) verdünnt und mit Dichlormethan (2 × 15 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter reduziertem Druck eingedampft, wobei die Säure 6 (0,097 g, 91%) als weißer Feststoff erhalten wurde. Dies wurde unter Verwendung von Ethylacetat/Methanol umkristallisiert, wobei reines 10 (0,057 g) erhalten wurde.

δ_H (400 MHz; d₆-DMSO): 7.90 (2H, br s, NH₂), 3,02 (2H, s, CH₂NH₂), 2,43 (2H, s, CH₂CO₂H), 2.00 (2H, br s), 1.53–1.24 (12H, m); m/z (ES⁺) 212 (M + H, 100%); LCMS (Prodigy C18-Säule 50 mm × 4,6 mm i.D., 5%–50% Acetonitril/Wasser), Retentionszeit: 1,12 Minuten, Reinheit: 100%.

BEISPIEL 6 – Technische Information

(1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure-Hydrochlorid

Synthese von Verbindung 1

[0088] Lithiumaluminiumhydrid (69,4 ml einer 1 M-Lösung in Ether, 69,4 mmol) wurde tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von cis-Cyclobutan-1,2-dicarbonsäure (5 g, 34,7 mmol) in THF (60 ml) bei 0°C unter Argon gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 16 Stunden gerührt. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und durch vorsichtige Zugabe von Wasser (2,7 ml), Natriumhydroxidlösung (2,7 ml einer 15% G/V-Lösung) und Wasser (8,1 ml) gequencht. Die Mischung wurde 15 Minuten gerührt und der Niederschlag durch Filtration entfernt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingedampft, wobei der Alkohol 1 als farbloses Öl (4,0 g, 98%) erhalten wurde.

δ_H (400 MHz; CDCl₃): 3.85 (2H, m), 3.6 (2H, m), 3.2 (2H, s), 2.7 (2H, m), 2 (2H, m), 1.55 (2H, m); δ_C (400 MHz, CDCl₃): 63,15, 37,83, 20,40.

Synthese von Verbindung 2

[0089] Mesylchlorid (6,2 ml, 79,1 mmol) wurde tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 1 (4,0 g, 34,4 mmol) in Dichlormethan (150 ml) bei -40°C unter Argon gegeben. Triethylamin (12,0 ml, 86,0 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 16 Stunden Rühren wurde die Mischung durch Zugabe von verdünnter Salzsäure (50 ml) gequencht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase weiter mit Dichlormethan (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Heptan/Ethylacetat, 6:4), wobei das Mesylat 2 (6,1 g, 73%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f (Heptan/Ethylacetat, 1:1) 0,18. δ_H (400 MHz, CDCl₃): 4.3 (4H, m), 3.05 (6H, s), 2.9 (2H, m), 2.2 (2H, m), 1.8 (2H, m); δ_C (400 MHz, CDCl₃): 69,51, 37,45, 35,28, 21,09.

Synthese von Verbindung 3

[0090] Wasserfreies Lithiumbromid (10,6 g, 121,8 mmol) wurde unter Rühren zu einer Mischung von 2 (5,95 g, 24,4 mmol) in Aceton (50 ml) unter Argon gegeben und die Mischung 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Aceton unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in Ether (50 ml) aufgenommen, mit Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und dann das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Heptan/Ethylacetat, 95:5), wobei das Dibromid 3 (5,36 g, 86%) als orange Flüssigkeit erhalten wurde.

R_f (Heptan-Ethylacetat, 8:2) 0,82. δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3,6 (2H, m), 3,45 (2H, m), 2,85 (2H, m), 2,1 (2H, m), 1,7 (2H, m), δ_C (400 MHz, CDCl₃): 39,70, 33,79, 23,95.

Synthese von Verbindung 4

[0091] Zu einer gekühlten (0°C) Suspension von Kaliumhydrid (1,58 g, 39,5 mmol) (vorab mit Pentan 3 mal gewaschen) in Tetrahydrofuran (22 ml) wurde unter Argonatmosphäre eine Lösung von Methylmethylthiomethylsulfoxid (1,36 ml, 13,04 mmol, vorab über Molekularsieb 3 Stunden getrocknet) in Tetrahydrofuran (3 ml) über 1 Stunde hinweg zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten Rühren wurde eine Lösung von 3 (3,17 g, 13,1 mmol) in THF (2 ml) bei 0°C über 1 Stunde hinweg zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Die Mischung wurde durch Zugabe von wässriger Ammoniumchloridlösung (6 ml, 25%) gequencht. Nach 10 Minuten wurde der Feststoff abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Der Rückstand wurde in Ether (20 ml) aufgenommen und 9 N Schwefelsäure (0,05 ml) zugegeben. Nach 30 Stunden Rühren wurde gesättigtes Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Die Etherphase wurde abgetrennt und auf 5 ml aufkonzentriert. Gesättigtes Natriumhydrogensulfit (1,5 g)-Lösung wurde zugegeben und die Mischung 30 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die etherische Phase wurde weitere 30 Minuten mit einer gesättigten Natriumhydrogensulfatlösung (0,5 g) gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die gesammelten wässrigen Phasen mit wässrigem Natriumhydroxid (5 ml, 20%) behandelt und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde getrocknet (MgSO_4) und unter reduziertem Druck eingedampft, wobei 4 als gelbe Flüssigkeit (0,16 g, 11%) erhalten wurde.

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 3,0 (2H, m), 2.15–2.45 (6H, m), 1.65 (2H, m).

Synthese von Verbindung 5

[0092] Triethylphosphonoacetat (0,32 ml, 1,61 mmol) wurde tropfenweise unter Rühren zu einer Suspension von Natriumhydrid (0,059 g einer 60% Dispersion in Öl, 1,47 mmol) in THF (2 ml) bei 0°C unter Argon gegeben. Nach 20 Minuten wurde Keton 4 (0,16 g, 1,45 mmol) in THF (1 ml) tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 16 Stunden gerührt. Wasser (5 ml) wurde zugefügt und die Mischung mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan/Ethylacetat, 95:5), wobei der Ester 5 (0,166 g, 0,92 mmol, 64%) als farbloses Öl erhalten wurde.

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 5.9 (1H, s), 4.2 (2H, q), 3.15 (1H, d), 2.9 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.3 (1H, d), 2.15 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (3H, t); δ_{C} (400 MHz, CDCl_3): 169,51, 166,98, 113,37, 59,62, 43,23, 38,79, 38,45, 36,20, 25,62, 24,95, 14,44.

Synthese von Verbindung 6

[0093] Der Ester 5 (0,152 g, 0,84 mmol), Nitromethan (0,092 ml, 1,7 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid (1,03 ml einer 1 M-Lösung in THF, 1,03 mmol) wurden auf 65°C in THF (1 ml) 4 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen, mit Ether (30 ml) verdünnt und mit 2 N Salzsäure (5 ml) angesäuert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan/Ether, 95:5), wobei der Nitroester 6 (0,085 g, 0,35 mmol, 41%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4.4 (2H, s), 4.15 (2H, q), 2.75 (2H, bs), 2.7 (2H, s), 2.3 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.15 (3H, t); δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 171,48, 79,68, 60,52, 50,10, 44,15, 41,06, 37,36, 25,76, 14,28.

Synthese von Verbindungen 7A und 7B

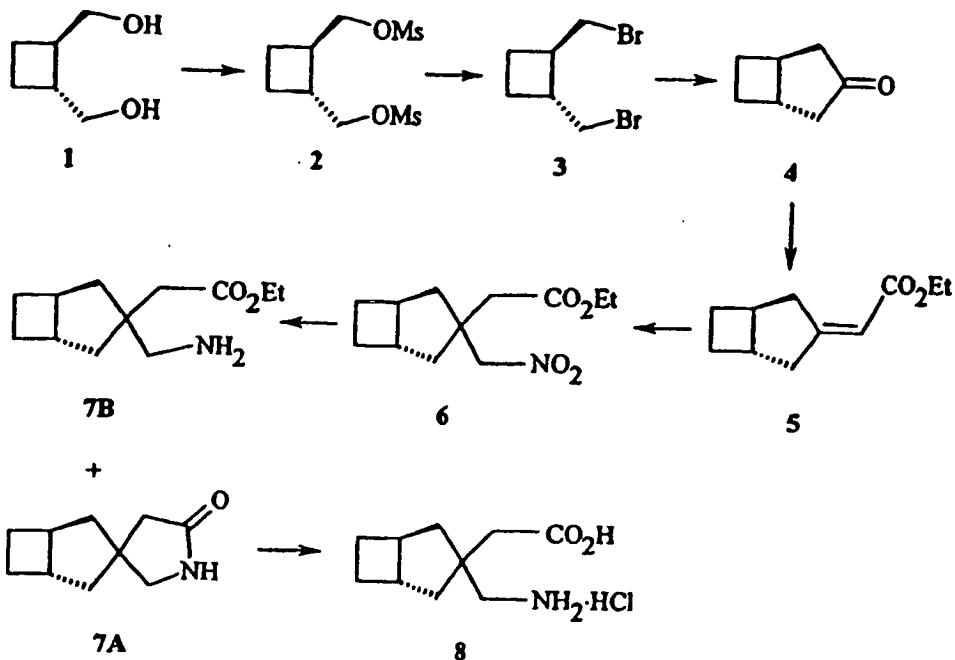
[0094] Nitroester 6 (0,076 g, 0,31 mmol) in Methanol (10 ml) wurde mit einer katalytischen Menge Nickel-Sponge-Katalysator unter einer Wasserstoffatmosphäre ($3,4 \times 10^5 \text{ Pa}$, 50 Psi, 30°C) 12 Stunden geschüttelt. Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft, wobei eine Mischung von Lactam 7A und Aminoester 7B (0,05 g) als weißer Feststoff erhalten wurde. Dies wurde ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung verwendet.

Synthese von Verbindung 8

[0095] 7A und 7B (0,05 g) wurden in Salzsäure (2 ml einer 6 N-Lösung) gelöst und die Mischung 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft, wobei die Säure als weißer Feststoff erhalten wurde. Diese wurde unter Verwendung von Ethylacetat/Methanol umkristallisiert, wobei reines 8 (0,045 g, 0,2 mmol, 64%) erhalten wurde.

δ_{H} (400 MHz; D_2O): 3 (2H, s), 2.85 (4H, m + s), 2.35 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.75 (4H, m). δ_{C} (400 MHz; D_2O): 167,5, 46,64, 43,89, 42,03, 40,89, 36,08, 23,91. m/z (ES^+) 184 (M + H, 100%).

BEISPIEL 7

(±)-(1 α ,5 β)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hepty-3-yl)essigsäure-Hydrochlorid

Synthese von Verbindung 1

[0096] Lithiumaluminiumhydrid (134,8 ml einer 1 M-Lösung in Ether, 134,8 mmol) wurde tropfenweise unter Röhren zu einer Lösung von cis-Cyclobutan-1,2-dicarbonsäure (9,71 g, 67,39 mmol) in THF (120 ml) bei 0°C unter Argon gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 16 Stunden gerührt. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt und durch vorsichtige Zugabe von Wasser (5,2 ml), Natriumhydroxidlösung (5,2 ml einer 15% G/V-Lösung) und Wasser (15,7 ml) gequencht. Die Mischung wurde 15 Minuten gerührt und der Niederschlag durch Filtration entfernt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck verdampft, wobei der Alkohol 1 als blassgelbes Öl (6,73 g, 57,64 mmol, 85%) erhalten wurde.
 δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3.85 (2H, m), 3.6 (2H, m), 2.9 (2H, s), 2.7 (2H, m), 2 (2H, m), 1.55 (2H, m).

Synthese von Verbindung 2

[0097] Mesylchlorid (29,3 ml, 373,8 mmol) wurden tropfenweise unter Röhren zu einer Lösung von 1 (8,85 g, 75,8 mmol) in Dichlormethan (500 ml) bei -40°C unter Argon gegeben. Triethylamin (63,4 ml, 454,4 mmol) wurde dann tropfenweise zugegeben und die Mischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 16 Stunden Röhren wurde die Mischung durch Zugabe von verdünnter Salzsäure (100 ml) gequencht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase weiter mit Dichlormethan (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Heptan/Ethylacetat, 6:4), wobei das Mesylat 2 (15,89 g, 58,3 mmol, 77%) als weißer Feststoff erhalten wurde.
 δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3.0 (6H, m), 2.6 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.8 (2H, m).

Synthese von Verbindung 3

[0098] Wasserfreies Lithiumbromid (25 g, 287,3 mmol) wurde unter Röhren zu einer Mischung von 2 (15,84 g, 57,4 mmol) in Aceton (150 ml) unter Argon gegeben und die Mischung 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Aceton unter reduziertem Druck eingedampft und der Rückstand in Ether (100 ml) aufgenommen, mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und dann das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft, wobei das Dibromid 3 (13,5 g, 55,8 mmol, 97%) als orange Flüssigkeit erhalten wurde.
 δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3,5 (4H, m), 2.45 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.6 (2H, m).

Synthese von Verbindung 4

[0099] Zu einer gekühlten (0°C) Suspension von Kaliumhydrid (1,08 g, 27 mmol) (vorab mit Pentan 3 mal gewaschen) in THF (15 ml) wurde unter Argonatmosphäre eine Lösung von Methylmethythiomethylsulfoxid (0,93 ml, 8,92 mmol, vorab über Molekularsieb 3 Stunden getrocknet) in THF (2 ml) über 1 Stunde hinweg zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten Röhren wurde eine Lösung von 3 (2,16 g, 8,93 mmol) in THF (1 ml) bei 0°C über eine Dauer von 1 Stunde hinweg zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Die Mischung wurde durch Zugabe von wässrigem Ammoniumchlorid (6 ml, 25%) gequencht. Nach 10 Minuten wurde der Feststoff abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Der Rückstand wurde in Ether (20 ml) aufgenommen und 9 N Schwefelsäure (0,03 ml) zugegeben. Nach 30 Stunden Röhren wurde gesättigtes Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Die Etherphase wurde abgetrennt und auf 5 ml konzentriert. Gesättigte Natriumhydrogensulfatlösung (1,5 g) wurde zugegeben und die Mischung 30 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die etherische Phase wurde weitere 30 Minuten mit einer gesättigten Natriumhydrogensulfatlösung (0,5 g) gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die gesammelten wässrigen Phasen mit wässrigem Natriumhydroxid (5 ml, 20%) behandelt und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft, wobei 4 als gelbe Flüssigkeit (0,141 g, 15%) erhalten wurde.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 2.25 (4H, m), 2.0 (4H, m), 1.7 (2H, m).

Synthese von Verbindung 5

[0100] Triethylphosphonoacetat (0,28 ml, 1,41 mmol) wurde tropfenweise unter Röhren zu einer Suspension von Natriumhydrid (0,052 g einer 60% Dispersion in Öl, 1,29 mmol) in THF (2 ml) bei 0°C unter Argon gegeben. Nach 20 Minuten wurde Keton 4 (0,141 g, 1,28 mmol) in THF (1 ml) tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 16 Stunden gerührt. Wasser (5 ml) wurde zugefügt und die Mischung wurde extrahiert. Die kombinierten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan/Ethylacetat, 95:5), wobei der Ester 5 (0,092 g, 0,51 mmol, 40%) als farbloses Öl erhalten wurde.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 5.85 (1H, s), 4.1 (2H, q), 3.1 (1H, dd), 2.45 (1H, dd), 2.2 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.25 (3H, t); δ_C (400 MHz, $CDCl_3$): 170,53, 166,57, 115,13, 59,62, 47,06, 45,69, 39,89, 37,24, 28,52, 28,17, 14,44.

Synthese von Verbindung 6

[0101] Der Ester 5 (0,09 g, 0,5 mmol), Nitromethan (0,055 ml, 1,02 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid (0,61 ml einer 1 M-Lösung in THF, 0,61 mmol) wurden auf 65°C in THF (1 ml) 4 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen, mit Ether (30 ml) verdünnt und mit 2 N Salzsäure (5 ml) angesäuert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan/Ether, 95:5), wobei der Nitroester 6 (0,063 g, 0,26 mmol, 52%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 4.65 (2N, [AB]q), 4.15 (2H, q), 2.65 (2H, [AB]q), 1.2–1.95 (3H, t und m, 13H); δ_C (400 MHz; $CDCl_3$): 171,28, 82,42, 60,56, 49,97, 45,80, 45,32, 42,88, 40,19, 40,09, 27,64, 14,26.

Synthese von Verbindungen 7A und 7B

[0102] Nitroester 6 (0,063 g, 0,26 mmol) in Methanol (10 ml) wurde mit einer katalytischen Menge Nickel-Sponge-Katalysator unter einer Wasserstoffatmosphäre ($3,4 \times 10^5$ Pa, 50 Psi, 30°C) 12 Stunden geschützt. Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft, wobei eine Mischung von Lactam 7A und Aminoester 7B (0,051 g) als weißer Feststoff erhalten wurde. Dies wurde ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung verwendet.

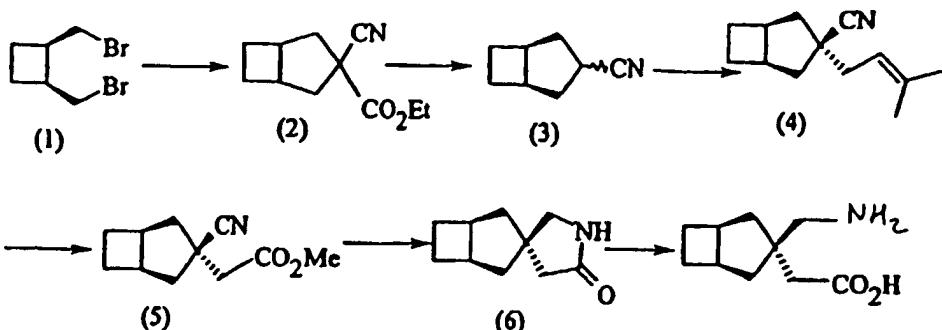
Synthese von Verbindung 8

[0103] 7A und 7B (0,051 g) wurden in Salzsäure (2 ml einer 6 N-Lösung) gelöst und die Mischung 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft, wobei die Säure als weißer Feststoff erhalten wurde. Diese wurde unter Verwendung von Ethylacetat/Methanol umkristallisiert, wobei reines 8 (0,046 g, 0,21 mmol, 81%) erhalten wurde.

δ_H (400 MHz; D_2O): 3.3 (2H, [AB]q), 2.7 (2H, [AB]q), 2 (2H, m), 1.35–1.85 (8H, m); δ_C (400 MHz; D_2O): 174,8, 47,50, 46,59, 44,28, 43,61, 41,64, 38,37, 38,09, 25,88. m/z (ES⁺) 184 (M + H, 100%).

BEISPIEL 8

(1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure-Hydrochlorid



Synthese von Verbindung (2)

[0104] Dibromid 1 (5,7 g, 22,3 mmol), Ethylcyanoacetat (4,8 ml, 44,5 mmol) und Kaliumcarbonat (6,15 g, 44,5 mmol) wurden zusammen in DMF (100 ml) 48 Stunden gerührt. Verdünnte Salzsäure (100 ml) wurde zugegeben und die Mischung mit Ether (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan-Ethylacetat, 98:2), wobei der Cyanoester 2 (4,3 g, 100%) als 68:32-Mischung von Diastereoisomeren erhalten wurde.

R_f (Heptan-Ethylacetat, 9:1) 0,28; ν_{max} (Film)/cm⁻¹ 2241 (CN), 1741 (C = O); Hauptdiastereoisomer: δ_H (400 MHz; CDCl₃) 4.30 (2H, q, J = 7,1, CO₂CH₂Me), 2.98 (2H, m), 2.56–2.22 (6H, m), 1.70 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7,1, Me); Nebendiastereoisomer: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 4.26 (2H, q, J = 7,1, CO₂CH₂Me), 3.05 (2H, m), 2.56–2.22 (6H, m), 1.99 (2H, m), 1.33 (3H, t, J = 7,1, Me).

Synthese von Verbindung (3)

[0105] Cyanoester 2 (0,76 g, 3,91 mmol), Wasser (0,14 ml, 7,82 mmol) und Lithiumchlorid (0,66 g, 15,6 mmol) wurden in DMSO (40 ml) 22 Stunden auf 150°C erhitzt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen, mit Wasser (150 ml) verdünnt und mit Ether (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten Etherfraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan-Ethylacetat, 95:5), wobei das Cyanid 3 (0,21 g, 44%) als eine 60:40-Mischung von Diastereoisomeren erhalten wurde.

R_f (Heptan-Ethylacetat, 9:1) 0,44; ν_{max} (Film)/cm⁻¹ 2238 (CN); Hauptdiastereoisomer: δ_H (400 MHz; CDCl₃) 2.97 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.32–2.18 (2H, m), 2.10–1.96 (3H, m), 1.92–1.78 (2H, m), 1.48–1.38 (1H, m); Nebendiastereoisomer: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3.13 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.32–2.18 (2H, m), 2.10–1.96 (3H, m), 1.92–1.78 (2H, m), 1.48–1.38 (1H, m).

Synthese von Verbindung (4)

[0106] Cyanid 3 (0,86 g, 7,1 mmol) in THF (30 ml) wurde tropfenweise über 1 Stunde hinweg unter Rühren zu einer Mischung von Lithiumhexamethyldisilazid (7,8 ml einer 1 M-Lösung in THF, 7,8 mmol) in THF (40 ml) bei -78°C unter Argon zugegeben. Die Mischung wurde auf -40°C erwärmen gelassen und 2 Stunden gerührt. Die Mischung wurde auf -78°C gekühlt und Dimethylallylbromid (1,3 ml, 10,6 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 2 weitere Stunden bei -78°C gerührt und dann auf Raumtemperatur über Nacht erwärmen gelassen. Gesättigte Ammoniumchloridlösung (20 ml) wurde zugegeben und die Mischung mit Ether (50 ml) und verdünnter Salzsäure (30 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wurde weiter mit Ether (2×50 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan-Ethylacetat, 98:2), wobei das Cyanoalken 4 (0,96 g, 72%) als farbloses Öl erhalten wurde.

R_f (Heptan-Ethylacetat, 95:5) 0,38; ν_{max} (Film)/cm⁻¹ 2230 (CN), 1673 (C = C); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 5.27 (1H, tt, J = 7,6, 1,3, CHCMe₂), 2.89 (2H, m), 2.30–2.22 (4H, m), 2.10 (2H, d, J = 14,2), 1.94 (2H, m), 1.84–1.62 (2H, m), 1.65 (3H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me); m/z (AP⁺) 190 (M + H, 100%).

Synthese von Verbindung (5)

[0107] Cyanoalken 4 (0,96 g, 5,1 mmol) und Natriumhydroxid (10,2 ml einer 2,5 M-Lösung in Methanol, 25,5

mmol) wurden in Dichlormethan (80 ml) bei -78°C zusammen gerührt. Ozon wurde durch die Mischung geleitet, die unmittelbar orange wurde. Nach 2 Stunden veränderte sich die Farbe der Mischung nach grün, und anschließend wurde ein Purgen der Lösung mit Sauerstoff für 5 Minuten und anschließend mit Stickstoff durchgeführt. Die Mischung wurde unter Röhren mit Ether (100 ml) und Wasser (100 ml) verdünnt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die wässrige Phase wurde weiter mit Ether (2×50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Heptan-Ethylacetat, 95:5), wobei der Cyanoester 5 (0,70 g, 71%) als gelbes Öl erhalten wurde.

R_f (Heptan-Ethylacetat, 8:2) 0,36; v_{\max} (Film)/cm⁻¹ 2233 (CN), 1740 (C = O); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 3.75 (3H, s, OMe), 2.94 (2H, m), 2.63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.35–2.21 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.86 (2H, m); m/z (AP⁺) 194 (M + H, 95%).

Synthese von Verbindung (6)

[0108] Cyanoester 5 (0,81 g, 4,2 mmol) in Methanol (100 ml) wurde mit einer katalytischen Menge Nickel-Sponge-Katalysator unter einer Wasserstoffatmosphäre ($4,1 \times 10^5$ Pa, 60 Psi, 30°C) 6 Stunden geschützt. Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingedampft, wobei das Lactam 6 (0,64 g, 92%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

v_{\max} (Film)/cm⁻¹ 1692 (C = O); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 5.52 (1H, br s, NH), 3.54 (2H, s, CH_2NH), 2.80 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.16 (2H, s, CH_2CO), 1.93 (2H, ddd, J = 13,4, 8,1, 2,4), 1.74 (2H, dd, J = 13,0, 3,2), 1.64 (2H, m).

Synthese von (1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure-Hydrochlorid

[0109] Lactam 6 (0,64 g, 3,87 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (4 ml) und Salzsäure (16 ml einer 6 N-Lösung) gelöst und die Mischung 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser (20 ml) verdünnt und mit Dichlormethan (2×15 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter reduziertem Druck eingedampft, wobei Säure 7 (0,67 g, 79%) als weißer Feststoff erhalten wurde. Die Umkristallisation unter Verwendung von Ethylacetat/Methanol ergab ausschließlich Säure 7 (0,26 g).

δ_{H} (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) 7.98 (2H, br s, NH₂), 3.13 (2H, s, CH_2NH_2), 2.70 (2H, s), 2.17–2.14 (4H, m), 1.85 (2H, dd, J 13,3, 8,0), 1.63 (2H, m), 1.55 (2H, dd, J = 12,9, 5,1); m/z (ES⁺) 184 (M + H, 100%); LCMS (Prodigy C18-Säule, 50 mm × 4,6 mm i.D., 5–50% Acetonitril/Wasser), Retentionszeit: 2,40 Minuten, Reinheit: 98%.

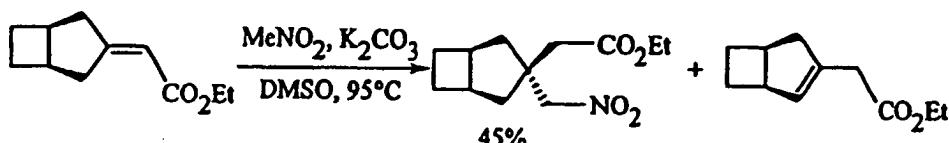
[0110] Die folgenden Verbindungen wurden durch eines der obenstehenden Verfahren erhalten:

- (1 α ,5 β)(3-Aminomethylbicyclo[3.1.0]hex-3-yl)essigsäure,
- (1 α ,5 β)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure,
- (1 α ,5 β)(2-Aminomethyloctahydronentalen-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,6 β)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,7 β)(2-Aminomethyldecahydroazulen-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,5 β)(3-Aminomethylbicyclo[3.1.0]hex-3-yl)essigsäure,
- (1 α ,5 β)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure,
- (1 α ,5 β)(2-Aminomethyloctahydronentalen-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,6 β)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,7 β)(2-Aminomethyldecahydroazulen-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethylbicyclo[3.1.0]hex-3-yl)essigsäure,
- (1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure, -Technische Information
- (1 α ,3 α ,5 α)(2-Aminomethyloctahydronentalen-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,7 α ,9 α)(2-Aminomethyldecahydroazulen-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethylbicyclo[3.1.0]hex-3-yl)essigsäure,
- (1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure,
- (1 α ,3 β ,5 α)(2-Aminomethyloctahydronentalen-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyloctahydroinden-2-yl)essigsäure,
- (1 α ,7 α ,9 β)(2-Aminomethyldecahydroazulen-2-yl)essigsäure,
- ((1R,3R,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
- ((1R,3S,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
- ((1S,3S,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
- ((1S,3R,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
- ((1R,3R,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
- ((1R,3S,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
- ((1S,3S,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,

((1S,3R,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((3aR,5R,7aS)-5-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3aR,5S,7aS)-5-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3aS,5S,7aR)-5-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3aS,5R,7aR)-5-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((2R,4aS,8aR)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4aS,8aR)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4aR,8aS)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2R,4aR,8aS)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2R,4aS,9aR)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4aS,9aR)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4aR,9aS)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((2R,4aR,9aS)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((1R,3R,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1R,3S,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3S,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3R,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-yl)essigsäure,
 ((1R,3R,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((1R,3S,6R)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3S,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((1S,3R,6S)-3-Aminomethylbicyclo[4.2.0]oct-3-yl)essigsäure,
 ((3aR,5R,7aR)-5-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3aR,5S,7aR)-5-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3aS,5S,7aS)-5-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((3aS,5R,7aS)-5-Aminomethyloctahydroinden-5-yl)essigsäure,
 ((2R,4aR,8aR)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4aS,8aR)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4aR,8aS)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2R,4aS,8aS)-2-Aminomethyldecahydronaphthalin-2-yl)essigsäure,
 ((2R,4aR,9aR)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4aR,9aR)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure,
 ((2S,4aS,9a)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure, und
 ((2R,4aS,9aS)-2-Aminomethyldecahydrobenzocyclohepten-2-yl)essigsäure.

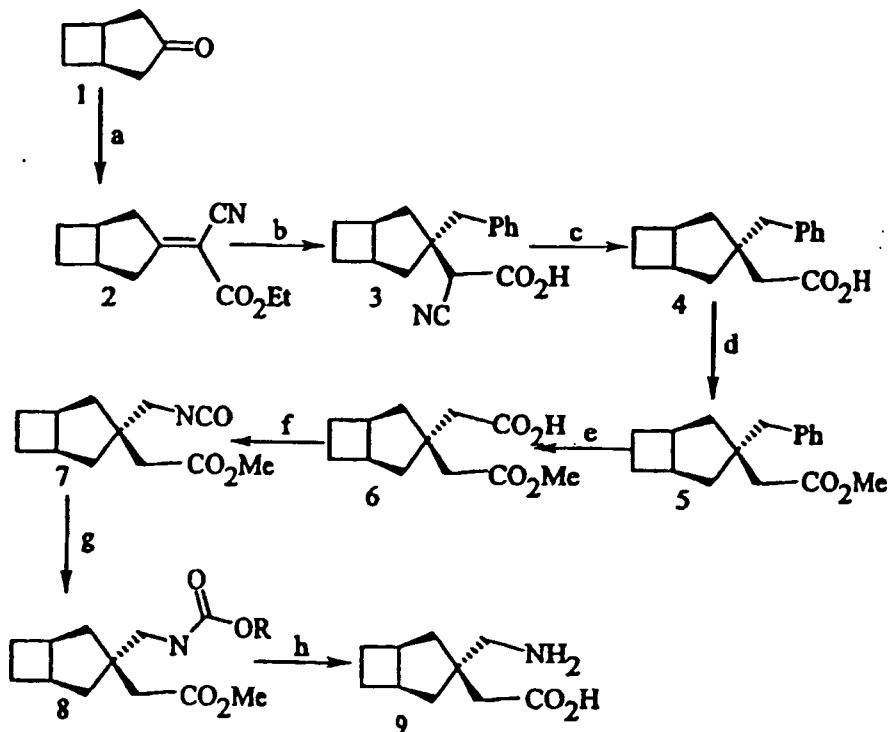
[0111] Die folgenden Verfahren beziehen sich spezifisch auf die Herstellung von (1a,3a,5a)(3-Aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)essigsäure.

Verfahren 1



[0112] Nitromethan wird bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C zum ungesättigten Ester in einem Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid oder N,N-Dimethylformamid, mit einer Base, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat oder Caesiumcarbonat, gegeben. Dieses Verfahren erreicht höhere Ausbeuten an Nitroester und reduziert die Ausbeute an nicht-konjugiertem Ester im Vergleich zu früheren Routen.

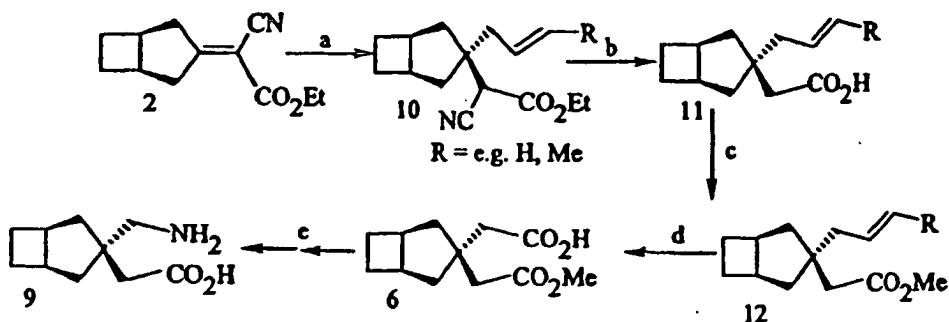
Verfahren 2A



- a) Ein Alkylcyanoacetat, z.B. Ethylcyanoacetat, wird zu einer Mischung von Cyclopentanon der Formel (1) in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Toluol, Benzol, Xylen oder n-Heptan, zu dem Essigsäure und β-Alanin oder Ammoniumacetat oder Piperidin zugegeben werden, zugefügt. Die Mischung wird bei einer Temperatur von 0°C bis 150°C unter Entfernung von Wasser, z.B. durch Verwendung einer Dean-Stark-Falle oder aktiviertem Molekularsieb, gerührt, wodurch das Alken der Formel (2) gebildet wird;
- b) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt a) zu einer Mischung von Benzylmagnesiumchlorid oder Benzylmagnesiumbromid oder Benzylmagnesiumiodid in einem trockenen Lösungsmittel, ausgewählt aus Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, n-Heptan, Toluol, Diethylether oder tert.-Butylmethylether, bei einer Temperatur von -100°C bis 110°C, wobei das Additionsprodukt der Formel (3) gebildet wird;
- c) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu einer Mischung einer Base, ausgewählt aus Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid oder Caesiumhydroxid, in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Ethylenglykol, 2-Methoxyethylether, 1,4-Dioxan oder Diethyenglykol, und Röhren der Mischung bei einer Temperatur von 25°C bis 250°C, wobei die Carbonsäure der Formel (4) gebildet wird;
- d) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt c) zu einer Mischung von Iodomethan in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Toluol oder 1,4-Dioxan, zu dem eine Base, wie 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Triethylamin oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), zugefügt wird und bei einer Temperatur von -40°C bis 110°C gerührt wird, wobei ein Ester der Formel (5) entsteht; unter Zugabe des Produkts aus obigem Schritt c) zu einer Mischung von Methanol und einer konzentrierten Säure, wie z.B. Schwefelsäure oder Salzsäure, bei einer Temperatur, die von 0°C bis 100°C reicht; oder Zugabe des Produkts aus obigem Schritt c) zu Trimethylsilyldiazomethan und Methanol in Benzol oder Toluol bei einer Temperatur von -40°C bis 100°C oder Hinzufügen des Produkts aus obigem Schritt c) zu Diazomethan in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Dichlormethan oder Diethylether, bei einer Temperatur von -40°C bis 40°C;
- e) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt d) zu einer Mischung von Kohlenstofftetrachlorid oder Ethylacetat und Acetonitril, zu dem Wasser, Natriumperiodat und Ruthenium(III)-chlorid zugefügt sind, und Röhren bei einer Temperatur von -40°C bis 80°C, wobei die Carbonsäure der Formel (6) gebildet wird;
- f) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt e) zu einer Mischung einer Base, ausgewählt aus Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Toluol, Benzol, Xylen, Tetrahydrofuran, Diethylether oder n-Heptan, zu dem Diphenylphosphorylazid (DPPA) zugegeben wird, und Röhren bei einer Temperatur von 0°C bis 150°C, wobei das Isocyanat der Formel (7) gebildet wird; oder Zufügen des Produkts aus obigem Schritt e) zu Ethylchlorformiat oder Isobutylchlorformiat und einer Base, wie z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin in Tetrahydrofuran oder Aceton oder Diethylether, bei einer Temperatur von -40°C bis 78°C, gefolgt von Addition von Natriumazid in Wasser und Tetrahydrofuran oder Aceton,

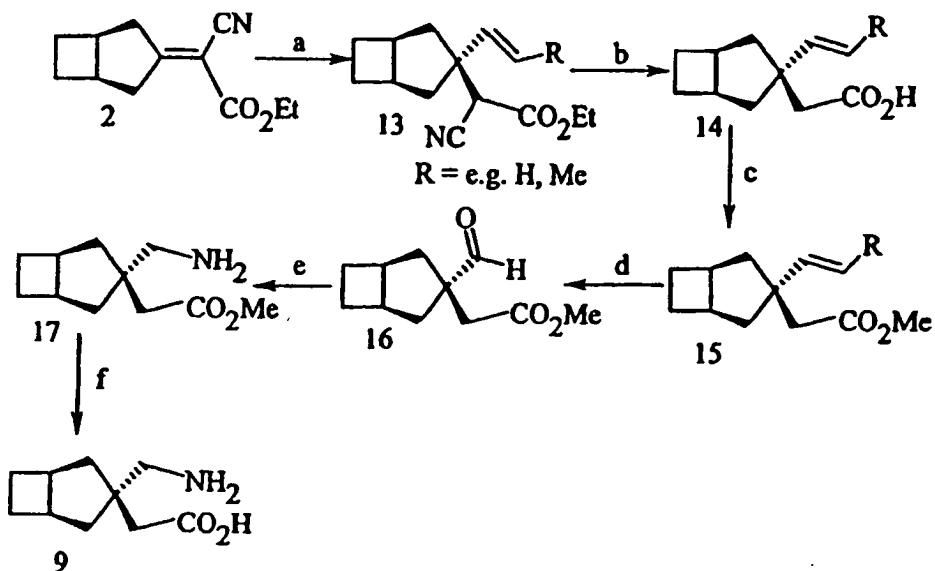
gefolgt von Zugabe von Toluol oder Benzol und Erhitzen unter Rückfluss; und
g) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt f) zu einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Toluol, Benzol, Xylolen oder n-Heptan, zu dem Methanol oder tert.-Butanol gegeben wurde, wobei (8) erhalten wird, und anschließend Zugabe von (8) zu wässriger Salzsäure mit einer Konzentration von 0,01 M bis 12 M in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, wie z.B. 1,4-Dioxan, Essigsäure oder Wasser, wodurch die Aminosäure (9) gebildet wird, oder Zugabe des Produkts aus obigem Schritt f) zu einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Toluol, Benzol, Xylolen oder n-Heptan, zu dem Benzylalkohol gegeben wurde, um (8) zu erhalten, und anschließend Hydrieren von (8) über Nickel oder Palladium oder Platin, um das Lactam, das anschließend hydrolysiert wird, unter Verwendung von wässriger Salzsäure bei einer Konzentration von 0,01 M bis 12 M in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, wie 1,4-Dioxan, Essigsäure oder Wasser, wobei die Aminosäure (9) gebildet wird.

Verfahren 2B



- a) Cyanoester (2) wird zu Allylmagnesiumchlorid oder -bromid oder 2-Butenylmagnesiumchlorid in einem trockenen Lösungsmittel, ausgewählt aus Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, n-Heptan, Toluol, Diethylether oder tert.-Butylmethylether, bei einer Temperatur von -100°C bis 110°C gegeben, wobei das Additionsprodukt der Formel (10) gebildet wird;
- b) Zufügen des Produkts aus obigem Schritt a) zu einer Mischung einer Base, ausgewählt aus Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid oder Caesiumhydroxid, in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Ethylenglykol, 2-Methoxyethylether, 1,4-Dioxan oder Diethylenglykol, und Röhren der Mischung bei einer Temperatur von 25°C bis 250°C , wobei die Carbonsäure der Formel (11) gebildet wird;
- c) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu einer Mischung von Iodmethan in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Toluol oder 1,4-Dioxan, zu dem eine Base, wie z.B. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Triethylamin oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) zugegeben wurde, und Röhren bei einer Temperatur von -40°C bis 110°C , wobei ein Ester der Formel (11) gebildet wird; oder Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu einer Mischung von Methanol und einer konzentrierten Säure, wie z.B. Schwefelsäure oder Salzsäure, bei einer Temperatur, die von 0°C bis 100°C reicht; oder Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu Trimethylsilyldiazomethan und Methanol in Benzol oder Toluol bei einer Temperatur von -70°C bis 100°C ; oder Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu Diazomethan in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Dichlormethan oder Diethylether, bei einer Temperatur von -40°C bis 40°C ; und
- d) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt c) zu einer Mischung von Kohlenstofftetrachlorid oder Ethylacetat und Acetonitril, zu der Wasser, Natriumperiodat und Ruthenium(III)-chlorid zugegeben wurden, und Röhren bei einer Temperatur von -40°C bis 80°C , wobei die Carbonsäure der Formel (6) gebildet wird.

Verfahren 2C



a) Ein organometallisches Reagens, wie z.B. Vinylolithium oder Vinylmagnesiumchlorid oder -bromid, in einem Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran oder Diethylether, bei einer Temperatur von -100°C bis 0°C , wird zum Cyanoester (2) gegeben, wobei (13) erhalten wird.

b) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt a) zu einer Mischung einer Base, ausgewählt aus Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid oder Caesiumhydroxid, in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Ethylenglykol, 2-Methoxyethylether, 1,4-Dioxan oder Diethyenglykol, und Röhren der Mischung bei einer Temperatur von 25°C bis 250°C , wobei die Carbonsäure der Formel (14) gebildet wird.

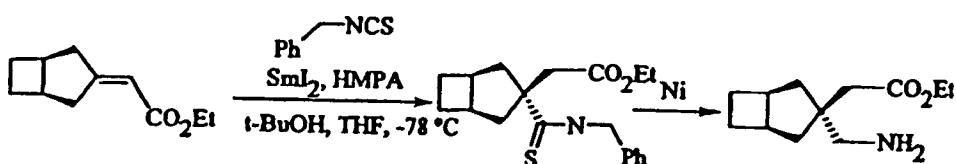
c) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu einer Mischung von Iodmethan in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Toluol oder 1,4-Dioxan, zu dem eine Base, wie z.B. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Triethylamin oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) zugegeben wird, und Röhren bei einer Temperatur von -40°C bis 110°C , wobei der Ester der Formel (15) gebildet wird; oder Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu einer Mischung von Methanol und einer konzentrierten Säure, wie z.B. Schwefelsäure oder Salzsäure, bei einer Temperatur, die von 0°C bis 100°C reicht; oder Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu Trimethylsilyldiazomethan und Methanol in Benzol oder Toluol bei einer Temperatur von -40°C bis 100°C , oder Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu Diazomethan in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Dichlormethan oder Diethylether, bei einer Temperatur von -40°C bis 40°C .

d) Das Produkt aus obigem Schritt c) wird in einem Lösungsmittel, wie z.B. Chloroform oder Dichlormethan oder Methanol ozonolysiert, gefolgt von Zugabe eines Quenchers, wie z.B. Triphenylphosphin oder Dimethylsulfid, bei einer Temperatur von -100°C bis 0°C , wobei (16) erhalten wird.

e) Das Produkt aus obigem Schritt d) in einem Lösungsmittel, wie z.B. Methanol oder Ethanol, wird mit Ammoniaklösung oder Ammoniakgas zur Reaktion gebracht, gefolgt von Reduktion unter Verwendung von Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid, oder durch Reduktion mittels Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie Nickel, Palladium oder Platin, wodurch (17) gebildet wird; und

f) das Produkt aus obigem Schritt e) wird unter Verwendung wässriger Salzsäure zu einer Konzentration zwischen 0,01 M und 12 M hydrolysiert in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, wie z.B. 1,4-Dioxan, Essigsäure oder Wasser, wobei die Aminosäure (9) gebildet wird.

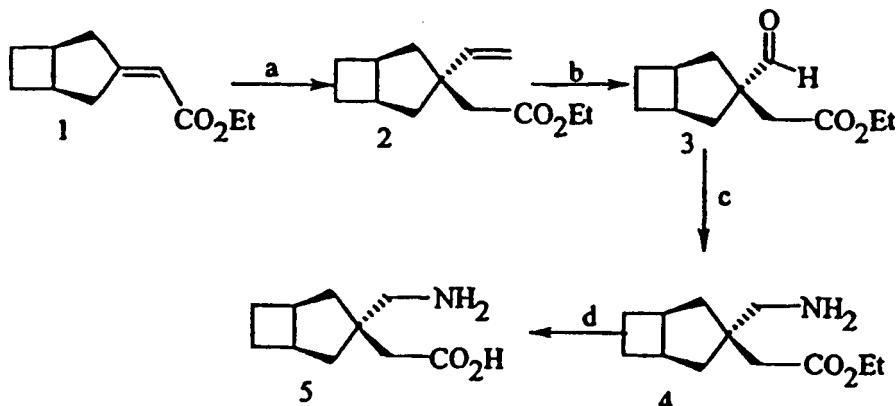
Verfahren 3



[0113] Der ungesättigte Ester und das Benzylthiocyanat werden in einer Lösungsmittelmischung, hergestellt aus Tetrahydrofuran, Diethylether oder 1,4-Dioxan, einem koordinierenden Lösungsmittel, wie z.B. HMPA

oder DMPU, und einem Alkohol, wie z.B. tert.-Butanol mit Samariumdiiodid, bei einer Temperatur von -100°C bis 0°C gerührt; der entstehende Ester wird in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol oder Ethylacetat, unter Verwendung eines Katalysators, wie Nickelpalladium, Platin oder Rhodium, bei einer Temperatur von 20°C bis 100°C hydriert, wobei die Aminosäure erhalten wird.

Verfahren 4A



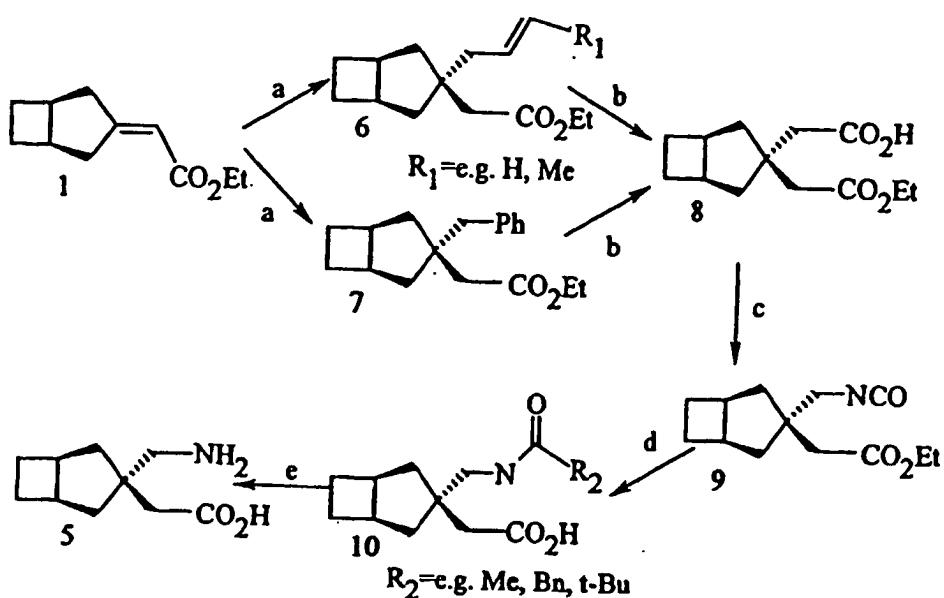
a) Ein organometallisches Reagens, wie Vinyllithium oder Vinylmagnesiumchlorid oder -bromid, wird mit Dimethylzink, Zinkchlorid, Kupfer(I)-iodid, Kupfer(I)-bromid, Dimethylsulfid-Komplex oder Kupfer(I)-cyanid in der Gegenwart einer Lewis-Säure, wie z.B. Bortrifluorid-Etherat oder Aluminiumchlorid, in einem Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran oder Diethylether, bei einer Temperatur von -100°C bis 0°C vermischt, und der ungesättigte Ester (1) wird zugegeben, wobei Additionsprodukt (2) erhalten wird.

b) Das Produkt aus obigem Schritt a) wird in einem Lösungsmittel, wie Chloroform oder Dichlormethan oder Methanol, gefolgt von Hinzufügen eines Quenchers, wie z.B. Triphenylphosphin oder Dimethylsulfid, bei einer Temperatur von -100°C bis 0°C ozonolysiert, wobei (3) erhalten wird.

c) Das Produkt aus obigem Schritt b) wird in einem Lösungsmittel, wie z.B. Methanol oder Ethanol, mit Ammoniaklösung oder Ammoniakgas zur Reaktion gebracht, gefolgt von Reduktion unter Verwendung von Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid, oder durch Reduktion mittels Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie z.B. Nickel, Palladium oder Platin, wobei (4) erhalten wird; und

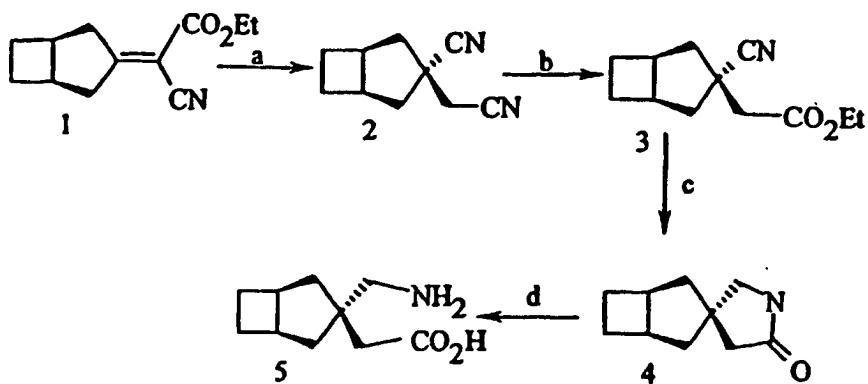
d) das Produkt aus obigem Schritt c) wird unter Verwendung von wässriger Salzsäure bei einer Konzentration von 0,01 M bis 12 M in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, wie z.B. 1,4-Dioxan, Essigsäure oder Wasser, hydrolysiert, wobei die Aminosäure (5) erhalten wird.

Verfahren 4B



- a) Ein organometallisches Reagens, wie z.B. Allylmagnesiumchlorid oder -bromid, wird mit Dimethylzink, Zinkchlorid, Kupfer(I)-iodid, Kupfer(I)-bromid, Dimethylsulfid-Komplex oder Kupfer(I)-cyanid in Gegenwart einer Lewis-Säure, wie z.B. Bortrifluoridetherat oder Aluminiumchlorid, in einem Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran oder Diethylether, bei einer Temperatur von -100°C bis 0°C vermischt, und der ungesättigte Ester (1) zugefügt, wobei das Additionsprodukt (6) erhalten wird; oder ein organometallisches Reagens, wie z.B. Benzylmagnesiumchlorid oder -bromid, wird mit Dimethylzink, Zinkchlorid, Kupfer(I)-iodid, Kupfer(I)-bromid, Dimethylsulfid-Komplex oder Kupfer(I)-cyanid, in Gegenwart einer Lewis-Säure, wie z.B. Bortrifluoridetherat oder Aluminiumchlorid, in einem Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran oder Diethylether, bei einer Temperatur von -100°C bis 0°C vermischt, und der ungesättigte Ester (1) wird zugefügt, wobei das Additionsprodukt (7) erhalten wird.
- b) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt a) zu einer Mischung von Kohlenstofftetrachlorid oder Ethylacetat und Acetonitril zu dem Wasser, Natriumperiodat und Ruthenium(III)-chlorid zugefügt wurden, und Rühren bei einer Temperatur von -40°C bis 80°C , wobei die Carbonsäure der Formel (8) entsteht.
- c) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu einer Mischung aus einer Base, ausgewählt aus Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Toluol, Benzol, Xylolen, Tetrahydrofuran, Diethylether oder n-Heptan, zu dem Diphenylphosphorylazid (DPPA) gegeben wird, und Rühren bei einer Temperatur von 0°C bis 150°C , wobei das Isocyanat der Formel (9) gebildet wird; oder Zugabe des Produkts aus obigem Schritt b) zu Ethylchlorformiat oder Isobutylchlorformiat und einer Base, wie z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin in Tetrahydrofuran oder Aceton oder Diethylether, bei einer Temperatur von -40°C bis 78°C , gefolgt von Zugabe von Natriumazid in Wasser und Tetrahydrofuran oder Aceton, gefolgt von Zugabe von Toluol oder Benzol, und Erhitzen unter Rückfluss.
- d) Zugabe des Produkts aus obigem Schritt c) zu einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Toluol, Benzol, Xylolen oder n-Heptan, zu dem Methanol oder tert.-Butanol zugegeben wurde, wobei (10) erhalten wurde, und anschließende Zugabe von (10) zu wässriger Salzsäure mit einer Konzentration von 0,01 M bis 12 M in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, wie z.B. 1,4-Dioxan, Essigsäure oder Wasser, wobei die Aminosäure (5) gebildet wird; oder Zugabe des Produkts aus obigem Schritt c) zu einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Toluol, Benzol, Xylolen oder n-Heptan, dem Benzylalkohol zugegeben wurde, wobei (10) erhalten wird, und anschließende Hydrierung von (10) über Nickel oder Palladium oder Platin, wobei das Lactam erhalten wird, welches unter Verwendung von wässriger Salzsäure mit einer Konzentration von 0,01 M bis 12 M in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, wie z.B. 1,4-Dioxan, Essigsäure oder Wasser, hydrolysiert wird, wobei die Aminosäure (5) gebildet wird.

Verfahren 5

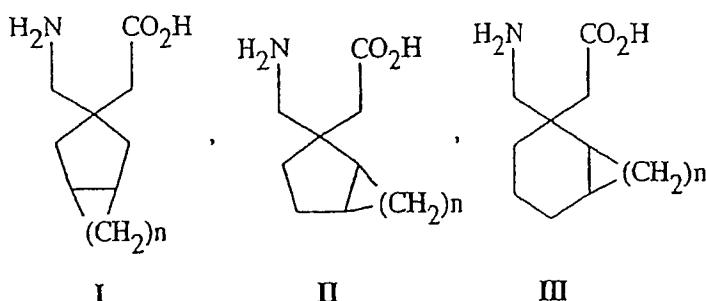


- a) Verbindung (1) und Kaliumcyanid oder Natriumcyanid sowie Wasser und Ethanol oder Methanol werden unter Entfernung von Wasser mittels z.B. Verwendung einer Dean-Stark-Falle zusammen bis zum Rückfluss erhitzt, wobei (2) erhalten wird.
- b) Das Produkt aus Schritt a) wird mit Ethanol und Toluol oder Benzol gerührt und die Lösung mit gasförmigem Chlorwasserstoff bei einer Temperatur von -30°C bis 40°C gesättigt, wobei (3) erhalten wird.
- c) Das Produkt aus obigem Schritt b) wird in Methanol, Ethanol oder Ethylacetat unter Verwendung eines Katalysators, wie z.B. Nickel, Palladium, Platin oder Rhodium, bei einer Temperatur von 15°C bis 60°C hydriert, wobei (4) erhalten wird.

[0114] Das Produkt aus obigem Schritt c) wird unter Verwendung von wässriger Salzsäure mit einer Konzentration von 0,01 M bis 12 M in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, wie z.B. 1,4-Dioxan, Essigsäure oder Wasser, hydrolysiert, wobei die Aminosäure (5) entsteht.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I–III:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin n eine ganze Zahl von 2 bis 4 ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Verbindung eine Verbindung der Formel I ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
 (2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-essigsäure,
 (3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-essigsäure,
 (1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-essigsäure,
 (1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-essigsäure,
 (1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-essigsäure,
 (1 α ,6 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-essigsäure,
 (1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-essigsäure,
 (1 α ,3 α ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-essigsäure,
 (1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-essigsäure,
 (1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-essigsäure,
 (1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-essigsäure,
 (1 α ,3 β ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-essigsäure,
 (1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-essigsäure,
 und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

5. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zur Verwendung als Medikament.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Epilepsie.

8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutischen akzeptablen Salzes davon für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schwächeanfällen, Hypokinesie und kranialen Störungen.

9. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von neurodegenerativen Störungen.

10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Depressionen.

11. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Angstzuständen.

12. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schreckreaktionen.

13. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerzen.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei der Schmerz ein neuropathischer Schmerz ist.

15. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von neuropathologischen Störungen.

16. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen