



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 F / 290 535 3
(31) 738,102

(22) 23.05.86
(32) 24.05.85

(44) 19.10.88
(33) US

(71) siehe (73)

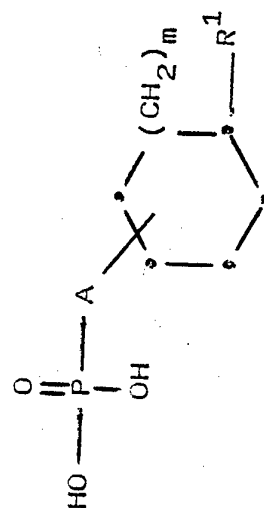
(72) Hutchison, Alan J.; Shaw, Kenneth R.; Schneider, Josef A., US

(73) Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, CH

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Phosphonsäurederivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Phosphonsäure-Derivaten für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen mit Wirkung als Antagonisten des N-methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurerezeptors zur Behandlung von Störungen des Nervensystems wie krampfartigen- und Angstzuständen. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I, hergestellt, worin eine oder beide sauren Hydroxygruppen des Phosphonsäureteils veräthert sein können. m ist Eins oder Null, R¹ ist Carboxy, verestertes Carboxy oder amidiertes Carboxy. Der heterocyclische Fünfer- oder Sechsering kann zusätzlich durch Kohlenstoff und/oder Stickstoff substituiert sein, eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisen oder mit einem carbocyclischen Sechsering mit einem benachbarten Kohlenstoffatom verschmolzen sein. A bezeichnet eine direkte Bindung oder niederes Alkylen u. a., sowie Salze derselben. Formel I



1

Berlin, den 1. 12. 1986
AP C 07 D/290 535 - 3
67 022/12

Verfahren zur Herstellung von Phosphonsäure-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bestimmten Phosphonsäuren und Derivaten hiervon mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit Wirkung als Antagonisten des N-methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurereizrezeptors.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise für die Behandlung von Störungen des Nervensystems, insbesondere von krampfartigen Erkrankungen wie Epilepsie und Angstzuständen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

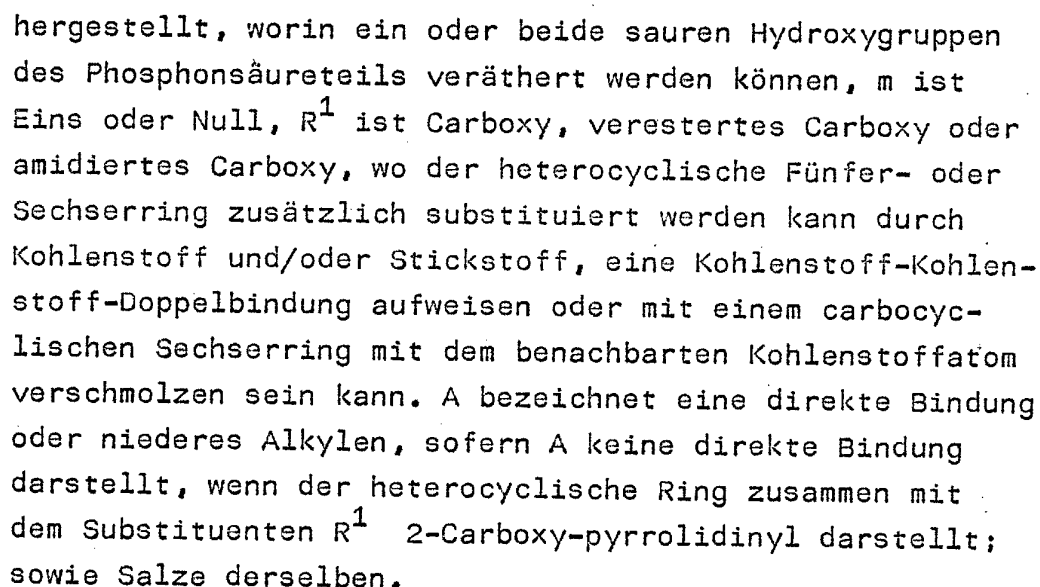
Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen bisher für die Behandlung von Störungen des Nervensystems, insbesondere von krampfartigen Erkrankungen und Angstzuständen verwendet wurden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit Wirkung als Antagonisten des N-methyl-D-

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I



- 1b -

Die vorliegende Erfindung befaßt sich weiter mit Verfahren zur Herstellung benannter Verbindungen, mit pharmazeutischen Zubereitungen, die benannte Verbindungen enthalten, mit einer Methode zur Blockierung des N-methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurereizrezeptors sowie mit einer Methode zur Behandlung von Zuständen und Erkrankungen bei Säugetieren, die auf die Einwirkung eines Aminosäure-Reizrezeptorantagonisten ansprechen, durch Verabreichung benannter Verbindungen oder pharmazeutischer Zubereitungen, in denen die benannten Verbindungen enthalten sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirksam und brauchbar bei Säugetieren als selektive Antagonisten des N-methyl-D-aspartatsensiblen (NMDA) Aminosäurereizrezeptors. Die erfindungsgemäßen verschiedenen Verbindungen eignen sich daher auch, allein oder kombiniert den Säugetieren verabreicht, für die Behandlung von Erkrankungen, die durch eine benannte Blockade des NMDA-Rezeptors entstehen, beispielsweise cerebrale Ischaemie, Muskelspasmen, konvulsive Erkrankungen (Epilepsie) und Angstgefühle.

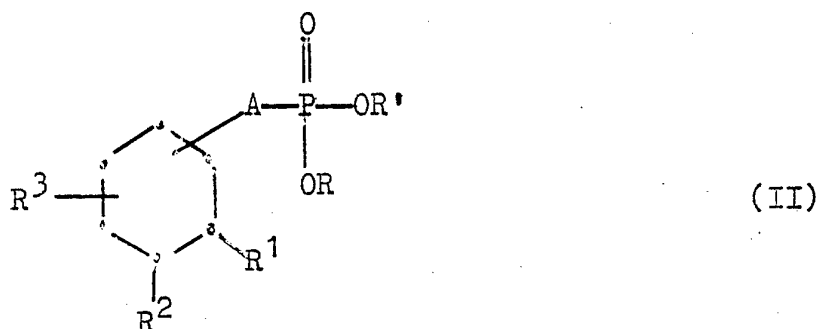
Eine Verschmelzung benachbarter Kohlenstoffatome mit einem carbocyclischen Sechsering ist eine Verschmelzung mit beispielsweise Cyclohexyl oder -phenyl derart, daß der verschmolzene heterocyclische Ring in Formel I dargestellt wird durch ein bicyclisches Ringsystem mit 11 oder 12 ringbildenden Atomen, und zwar je nach dem Wert von m in Formel I.

Das heterocyclische Ringsystem der Verbindungen aus Formel I, wie es oben definiert worden ist, wird zusammen mit dem Substituenten R¹ dargestellt beispielsweise durch wahlweise substituiertes 2-Carboxypyrrolidinyl, 2-Carboxy-2,5-dihydropyrrolyl, 2-Carboxy-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-Carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyridinyl, 2-Carboxypiperidinyl, 2-Carboxy-tetrahydrochinolinyl, 2-Carboxyperhydrochinolynyl, 2-Carboxy-2-3-dihydroindolyl oder 2-Carboxyperhydroindolyl, wo das Carboxy verestert oder amidiert sein kann.

Veräthertes Hydroxy wird dargestellt beispielsweise durch niederes Alkoxy, Benzyloxy, Benzyloxy, substituiert an Phenyl durch Halogen, durch niederes Alkyl oder niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl oder Cycloalkyl.

Eine bevorzugte Ausführungsart der Erfindung bezieht sich auf die Phosphonsäurederivate von Formel I und die Derivate davon,

wo der heterocyclische Ring wahlweise substituiertes 2-Carboxy-piperidinyl, 2-Carboxy-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl oder 2-Carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyridinyl darstellt, insbesondere speziell die Verbindungen nach Formel II,

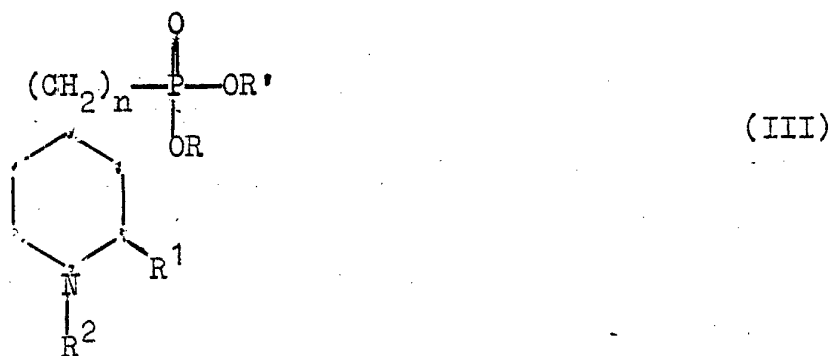


und die Verbindungen von Formel II mit einer Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 oder zwischen C-4 und C-5 des Piperidinylringes, wo die Phosphono enthaltende Kette an die 3-, 4- oder 5-Stellung des Piperidinyl- oder Tetrahydropyridinylringes angelagert ist, und wo R und R' unabhängig Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, Benzyl, substituiert an Phenyl durch Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy; niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl oder Cycloalkyl darstellen, R¹ bezeichnet Carboxy oder pharmazeutisch akzeptables verestertes oder amidiertes Carboxy; R² bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl-niederes Alkyl oder Acyl; R³ bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aryl-niederes Alkyl; A bezeichnet eine direkte Bindung oder niederes Alkylen; und Salze davon.

Bevorzugt werden die Verbindungen aus Formel II, wo R und R' unabhängig darstellen Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl; R¹ bezeichnet Carboxy, Carbamoyl oder pharmazeutisch akzeptables verestertes Carboxy nach der vorliegenden Definition; R² und R³ bezeichnen Wasserstoff oder niederes Alkyl; A bezeichnet eine direkte Bindung oder Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; sowie pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

Weiter bevorzugt werden die Verbindungen nach Formel II, wo R und R' unabhängig darstellen Wasserstoff, niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl; R¹ bezeichnet Carboxy, Carbamoyl oder niederes Alkoxycarbonyl, niederes Alkanoyloxymethoxycarbonyl, geradkettiges di-niederes Alkyl-amino C₂₋₄-alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl, R² und R³ bezeichnen Wasserstoff; A ist die Viererstellung und bezeichnet eine direkte Bindung oder Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; sowie pharmazeutisch akzeptable Salze derselben.

Insbesondere bevorzugt werden die Verbindungen aus Formel III

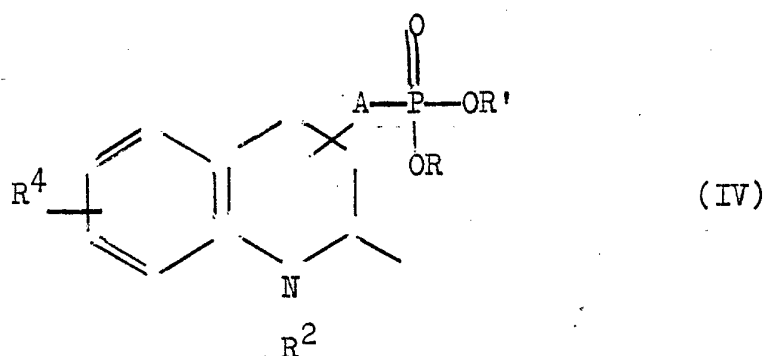


wo n die ganzen Zahlen 1, 2 oder 3 bezeichnet; R und R' bezeichnet unabhängig Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl; R¹ bezeichnet Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl, niederes Alkanoyloxymethoxycarbonyl, geradkettiges di-niederes Alkylamino C₂₋₄-Alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl, R² bezeichnet Wasserstoff; sowie pharmazeutisch akzeptable Salze derselben.

Eine bevorzugte Ausführungsart bezieht sich auf die Verbindungen, vorzugsweise cis-Verbindungen, von Formel III, wo n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bezeichnet, R und R' bezeichnen Wasserstoff; R¹ bezeichnet Carboxy- oder niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkanoyloxymethoxycarbonyl, geradkettiges di-niederes Alkylamino C₂₋₄-Alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxy-carbonyl; R² bezeichnet Wasserstoff; sowie pharmazeutisch

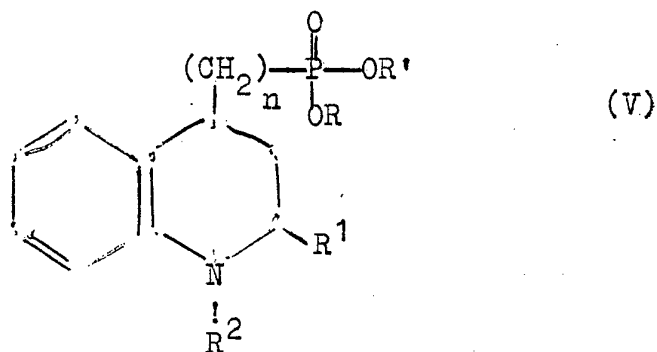
akzeptable Salze derselben.

Ein weiterer Punkt der Erfindung bezieht sich auf die Phosphonsäurederivate nach Formel I und die oben angeführten Derivate, wo der heterocyclische Ring wahlweise substituiertes 2-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro- oder Perhydrochinolynyl darstellt, wo die Phosphono enthaltende Kette vorzugsweise in der Dreier- oder Viererstellung des Tetrahydro- oder Perhydrochinolynylringes steht, d.h. die Verbindungen aus Formel IV



oder Perhydroderivate davon, wo R und R' unabhängig bezeichnen Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, Benzyl, substituiert an Phenyl durch Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy; niederes Alkanoyloxymethyl, niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl, oder Cycloalkyl; R¹ bezeichnet Carboxy oder pharmazeutisch akzeptables verestertes oder amidiertes Carboxy; R² bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl-niederes Alkyl, oder Acyl; R⁴ bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl; A bezeichnet eine direkte Bindung oder niederes Alkylen; sowie Salze derselben.

Bevorzugt werden die Verbindungen aus Formel V



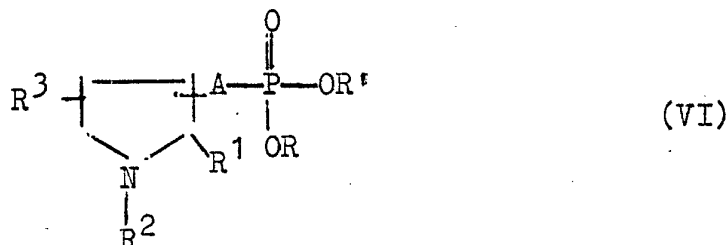
oder die Perhydrochinolin-Derivate davon, wo n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bezeichnet; R und R' bezeichnen unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl; R^1 bezeichnet Carboxy, pharmazeutisch akzeptables verestertes Carboxy nach der obigen Definition oder Carbamoyl; R^2 bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkanoyl, Benzoyl oder Benzoyl, substituiert durch niederes Alkyl, durch niederes Alkoxy, durch Halogen oder Trifluormethyl; sowie pharmazeutisch akzeptable Salze der benannten Verbindungen mit einer salzbildenden funktionellen Gruppierung.

Am meisten bevorzugt werden die Verbindungen nach Formel V, wo die 2- und 4-Substituenten in cis-Stellung zueinander stehen.

Weiter bevorzugt werden benannte Verbindungen aus Formel V und Perhydrochinolin-Derivate derselben, wo n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bezeichnet, R und R' bezeichnen beide Wasserstoff oder niederes Alkanoyloxymethyl; oder R oder R' bezeichnen Wasserstoff und das andere niederes Alkyl, Benzyl, niederes Alkanoyloxymethyl, oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl; R^1 bezeichnet Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl, niederes Alkanoyloxymethoxycarbonyl, geradkettiges di-niederes Alkylamino C_{2-4} -Alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl; R^2 bezeichnet Wasserstoff; sowie pharmazeutisch akzeptable Salze derselben.

Eine bevorzugte Ausführungsart bezieht sich auf die, vorzugsweise in cis-Stellung, Verbindungen aus Formel V und die Perhydrochinolin-Derivate derselben, wo n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bezeichnet; R und R' bezeichnen Wasserstoff; R^1 bezeichnet Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl, niederes Alkanoyloxymethoxycarbonyl, geradkettiges di-niederes Alkylamino C_{2-4} -Alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl; R^2 bezeichnet Wasserstoff; sowie pharmazeutisch akzeptable Salze derselben.

Ein weiterer Punkt der Erfindung bezieht sich auf die Phosphonsäure-Derivate aus Formel I und die oben angeführten Derivate, wo der heterocyclische Ring wahlweise substituiertes 2-Carboxypyrrolidinyll bezeichnet, d.h. die Verbindungen aus Formel VI



und die Verbindungen aus Formel VI mit einer Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 des Pyrrolidinyllringes, in denen die Phosphono enthaltende Kette vorzugsweise in der 3- oder 4-Stellung des Pyrrolidinringes angelagert ist und wo R und R' unabhängig voneinander darstellen Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, substituiert an Phenyl durch Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy-methyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl, oder Cycloalkyl; R¹ bezeichnet Carboxy oder pharmazeutisch akzeptables verestertes oder amidiertes Carboxy; R² bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl oder Acyl; R³ bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aryl-niederes Alkyl; A bezeichnet niederes Alkyl; sowie Salze derselben.

Bevorzugt werden die Verbindungen nach Formel VI, wo die Phosphono-tragende Gruppe in der Stellung 3 oder 4 angelagert ist, vorteilhafterweise in der Stellung 4; R und R' bezeichnen unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkanoyloxymethyl; R¹ bezeichnet Carboxy oder pharmazeutisch akzeptables verestertes Carboxy, beispielsweise niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkanoyloxymethoxycarbonyl, di-niederes Alkylamino geradkettiges C₂₋₄-Alkoxy-carbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl, oder Carbamoyl; R² und R³ bezeichnen Wasserstoff; A bezeichnet Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen; sowie pharmazeutisch akzeptable Salze derselben.

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

Der Ausdruck "nieder" in Verbindung oben und im weiteren mit organischen Gruppen, Radikalen oder Verbindungen legt solche mit bis zu 7 einschließlich Kohlenstoffatome fest, vorzugsweise solche bis 4 einschließlich und vorteilhafterweise solche mit 1, 2 oder 3.

Niederes Alkyl enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Äthyl, Propyl, Butyl oder vorteilhafterweise Methyl.

Niederes Alkylen enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bezeichnet beispielsweise Methylen, Äthylen, Propylen, beispielsweise 1,2- oder 1,3-Propylen, Butylen, beispielsweise 1,2-, 1,3- oder 1,4-Butylen.

Niederes Alkoxy enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bezeichnet beispielsweise Äthoxy, Propoxy oder vorteilhafterweise Methoxy.

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

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

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

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

Aroyl bezeichnet Arylcarbonyl, vorzugsweise Benzoyl oder Benzoyl, substituiert durch 1 bis 3 Substituenten aus niederem Alkyl, niederem Alkoxy, Trifluormethyl und Halogen; oder Pyridylcarbonyl, insbesondere Nicotinoyl.

Aroyloxy bezeichnet vorzugsweise Benzoyloxy, Benzoyloxy, substituiert am Phenylring durch niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy, z.B. Methyl, Chloro und Methoxy; oder Nicotinoyloxy.

Aryl bezeichnet vorzugsweise wahlweise substituiertes Phenyl, z.B. Phenyl oder Phenyl, substituiert durch 1 bis 3 Substituenten aus niederem Alkyl, niederem Alkoxy, Trifluormethyl und Halogen; oder Pyridyl, insbesondere 3-Pyridyl.

Aryl-niederes Alkyl bezeichnet vorzugsweise Aryl-C₁₋₄-Alkyl, Aryl im Sinne der obigen Definition, vorteilhafterweise Benzyl oder 2-Phenyläthyl.

Acyl bezeichnet carboxyabgeleitetes Acyl, vorzugsweise niederes Alkanoyl, Aryl-niederes Alkanoyl, Aroyl, niederes Alkoxy-carbonyl, Aryl-niederes Alkoxy-carbonyl, alpha-amino-niederes Alkanoyl oder alpha-amino-aryl-niederes Alkanoyl.

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

Niederes Alkoxy-carbonyl enthält vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome im Alkoxy-Teil und bezeichnet beispielsweise Methoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl oder vorteilhafterweise Ethoxy-carbonyl.

Aryl-niederes Alkoxy-carbonyl bezeichnet vorzugsweise Benzyloxy-carbonyl.

Alpha-amino-niederes Alkanoyl und alpha-amino-aryl-niederes Alkanoyl bezeichnet Acylgruppen von Alpha-Aminosäuren, z.B.

Alanyl, Glycyl, Leucyl, Isoleucyl und Phenylalanyl.

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

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

Di-niederes Alkylamino-N-niederes Alkylcarbamoyl ist vorzugsweise di-C₁₋₄-Alkylamino-N-C₂₋₄-alkylcarbamoyl, die zwei Stickstoffatome sind dabei durch 2 bis 4 Kohlenstoffatome getrennt und bezeichnen z.B. N-(2-Diethylaminoethyl)carbamoyl oder N-(3-Diethylaminopropyl)carbamoyl.

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

Di-niederes Alkylamino enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome in jeder niederen Alkyl-Gruppe und bezeichnet z.B. Dimethylamino, Diethylamino, Di-(n-Propyl)-amino und di-(n-Butyl)-amino.

Di-niederes Alkylamino-niederes Alkoxy-carbonyl enthält vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome im Alkoxy-Teil, die Sauerstoff- und Stickstoffatome werden dabei durch 2 bis 4 Kohlenstoffatome voneinander getrennt und bezeichnen z.B. N,N-Diethylamino-ethoxycarbonyl oder N,N-Diethylaminopropoxycarbonyl.

Pharmazeutisch akzeptables verestertes Carboxy im Sinne der vorliegenden Erfindung bezeichnet eine veresterte Carboxy-Gruppe R¹, vorzugsweise einen Carbonsäure-prodrogenester, der sich unter physiologischen Bedingungen in freies Carboxy umwandeln läßt.

Pharmazeutisch akzeptables verestertes Carboxy bezeichnet vorzugsweise z.B. niederes Alkoxy-carbonyl; (amino, mono- oder di-niederes alkylamino)-substituiertes geradkettiges C₂₋₅ niederes Alkoxy-carbonyl, carboxy-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, z.B. α -carboxy-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl; niederes alkoxy-carbonyl-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, z.B. α -niederes alkoxy-carbonyl-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl; aryl-substituiertes niederes Alkoxy-carbonyl, z.B. nichtsubstituiertes oder substituiertes Benzyl-oxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl; niederes alkanoyloxy-substituiertes Methoxycarbonyl, z.B. Pivaloyloxymethoxycarbonyl; (niederes Alkanoyloxy oder niederes Alkoxy)-substituiertes niederes Alkoxy-methoxycarbonyl; Bicyclo[2.2.1]heptyloxycarbonyl-substituiertes niederes Methoxycarbonyl, z.B. Bornyloxycarbonyl-methoxycarbonyl; 3-Phthalidoxycarbonyl; (niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halo)-substituiertes 3-Phthalidoxycarbonyl; niederes Alkoxy-carbonyloxy-niederes Alkoxy-carbonyl; z.B. 1-(Methoxy- oder Ethoxycarbonyloxy)-Ethoxycarbonyl.

Die am meisten bevorzugten Prodrogenester sind z.B. die geradkettigen C₁₋₄-Alkylester, z.B. Ethyl; die niederen Alkanoyloxy-methylester, z.B. Pivaloyloxymethyl; die di-niederen Alkylamino-geradkettigen C₂₋₄-Alkylester, z.B. 2-Diethyl-aminoethyl; die Pyridylmethylester, z.B. 3-Pyridylmethyl.

Pharmazeutisch akzeptables amidiertes Carboxy im Sinne der vorliegenden Erfindung bezeichnet eine amidierte Carboxy-Gruppe R¹, vorzugsweise ein Carbonsäurenamid, das unter physiologischen Bedingungen in freies Carboxy umgewandelt werden kann.

Ein bevorzugtes amidiertes Carboxy ist z.B. Carbamoyl, N-mono-niederes Alkylcarbamoyl, z.B. N-Ethylcarbamoyl, N,N-di-niederes Alkylcarbamoyl, z.B. N,N-Diethylcarbamoyl, oder di-niederes Alkylamino-N-niederes Alkylcarbamoyl, z.B. N-(2-Diethylaminoethyl)carbamoyl oder N-(3-Diethylaminopropyl)carbamoyl.

Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorzugsweise pharmazeutisch akzeptable Salze, einerseits Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer freien Phosphon- oder Carboxy-Gruppe, insbesondere Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Kalziumsalze; oder vorteilhafterweise kristallisierende Ammoniumsalze, abgeleitet aus Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Triethanolamin, Ethylendiamin, tris-(Hydroxymethyl)aminomethan oder Benzyltrimethylammoniumhydroxid. Andererseits bilden die erfindungsgemäßen Verbindungen, die basische Amine sind, saure Additionssalze von vorzugsweise pharmazeutisch akzeptablen anorganischen und organischen Säuren, wie beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure; Schwefel-, Phosphor- oder Salpetersäure; aliphatische oder aromatische Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Gluconsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Pyruvinsäure, Pantoinsäure, Nicotinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Hydroxyethansulfonsäure, Benzensulfonsäure, p-Toluensulfon- oder Naphthalinsulfonsäure.

Aus Isolier- oder Reinigungszwecken können Salze entstehen, die sich für pharmazeutische Zwecke nicht eignen. Es werden jedoch für therapeutische Zwecke lediglich pharmazeutisch akzeptable Salze verwendet, diese Salze werden daher bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, z.B. eine selektive Blockierung der N-Methyl-D-aspartat-sensiblen Aminosäurereizrezeptoren bei Säugetieren. Die Verbindungen eignen sich also zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Aminosäurereizblockade bei Säugetieren entstehen, also beispielsweise Erkrankungen des Nervensystems, insbesondere krampfartige Erkrankungen (Epilepsie) und Angstzustände.

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

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

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

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

Die erklärenden Verbindungen der Erfindung haben IC_{50} -Werte bis herunter zu ungefähr 8×10^{-6} Mol in dem in vitro-Test

über NMDA-ausgelöste ^3H -ACh-Freisetzung.

Die Inhibitionswirkung der Aminosäurereizrezeptoren von dem NMDA-Typ wird in vivo demonstriert durch die Inhibierung von NMDA-ausgelösten Krämpfen bei Mäusen.

Die erläuternden Verbindungen der Erfindung verhindern NMDA-ausgelöste Krämpfe bei Mäusen bei Dosierungen bis herunter zu ungefähr 2,3 mg/kg i.p.

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

Die Einwirkung geht folgendermaßen vor sich: 45 min nach der Verabreichung der Verbindung oder des Trägers kommen die Mäuse einzeln in eine schalldichte Kammer. Nach einer Akkomodationszeit von 30 s werden die Mäuse 1 min lang einer Schallreizung von 110 dB ausgesetzt, oder aber solange, bis ein tonisch-clonischer Anfall auftritt. Kontrollanfälle bestehen aus einer wildlaufenden Anfangsphase. Die Verhinderung des wilden Laufens ist ein Anzeichen für die krampfbekämpfende Wirkung.

Prüfverbindungen entweder in einer destillierten Wasserlösung oder einer 3-%igen kolloidalen Maisstärkesuspension mit 5 Masse-% Polyethylenglycol 400 und 0,34 % Tween 80 werden oral oder intraperitoneal in einer Menge von 10 ml/kg Körpergewicht verabreicht.

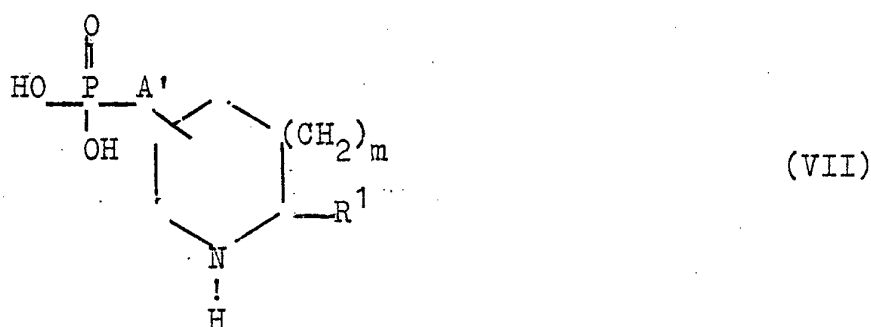
Die erläuternden Verbindungen der Erfindung sind wirksam in dem audiogen ausgelösten Anfallsmodell bei Mäusen mit ED_{50} bis herunter zu ungefähr 1,8 mg/kg bei intraperitonealer Verabreichung.

Hinsichtlich der anxiolytischen Aktivität sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam in dem Cook/Davidson-Konfliktmodell /Psychopharmacologia 15, 159-168 (1969)/.

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

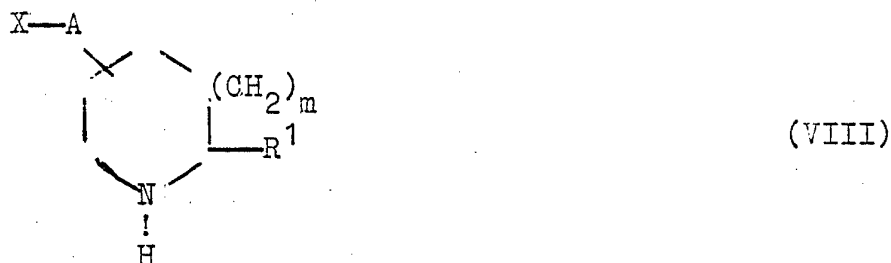
Die erfindungsgemäßen Verbindungen, d.h. die oben aufgeführten, lassen sich durch konventionelle Prozesse herstellen, z.B. durch

a) Reduktion einer Verbindung der Formel VII

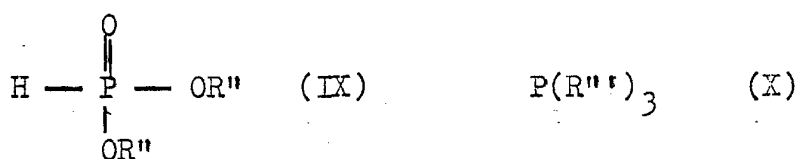


oder eines funktionellen Phosphonsäurederivats derselben nach der obigen Festlegung, wobei eine Verbindung der Formel VII sonst doch identisch mit einer solchen der Formel I ist, jedoch eine oder mehrere Doppelbindungen in dem heterocyclischen Fünf- oder Sechsring besitzt, und/oder in Form einer Benzfusion und/oder innerhalb A', das bezeichnet A oder niederes Alkenylen oder niederes Alkanyliden mit der Doppelbindung angelagert an dem heterocyclischen Ring; oder

b) Kondensation einer Verbindung der Formel VIII



wo A, m, R¹ und der heterocyclische Ring der Formel I entsprechen und X reaktionsfähiges verestertes Hydroxy darstellt, mit einer Verbindung, die die Phosphonsäurehälfte einführen kann, und die eine der Formel IX oder X hat



wo R'' ein niederes Alkyl bezeichnet und R''' ein Halogen oder niederes Alkoxy ist, und erforderlichenfalls Umwandlung des entstehenden Phosphonsäurederivats in die Phosphonsäure oder ein anderes Esterderivat derselben; oder

c) Umwandlung in R¹ eines anderen Substituenten als R¹ in Stellung 2 am heterocyclischen Ring in einer Verbindung, die sonst identisch mit einer erfindungsgemäßen ist; Ausführung der benannten Prozesse mit erforderlichenfalls vorübergehendem Schutz aller störenden reaktionsfähigen Gruppen in diesen Prozessen und anschließende Freisetzung der entstehenden erfindungsgemäßen Verbindung; gewünschtenfalls Umwandlung einer entstehenden erfindungsgemäßen Verbindung in eine weitere erfindungsgemäße Verbindung und/oder gewünschtenfalls Umwandlung der entstehenden freien Verbindung in ein Salz oder eines entstehenden Salzes in die freie Verbindung oder ein weiteres Salz; und/oder Trennen eines Isomerengemisches oder Gemisches von Racematen in die einzelnen Isomeren oder Racematen; und/oder gewünschtenfalls Auflösung eines Racemats in die optischen Antipoden.

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy in jedem der hier aufgeführten Prozesse, z.B. X in einer Verbindung mit der Formel VIII, wird verestert durch eine starke Säure, insbesondere eine Halogenwasserstoffsäure, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oder eine starke organische Säure, insbesondere eine starke organische Sulfonsäure, wie beispielsweise eine aliphatische oder aromatische Sulfonsäure, z.B. Methansulfonsäure, 4-Methylphenylsulfonsäure oder 4-Bromphenylsulfonsäure. Benanntes reaktionsfähiges verestertes Hydroxy ist insbesondere Halogen-, z.B. Chloro-, Bromo- oder Jodo-, oder aliphatisch oder aromatisch substituiertes Sulfonyloxy, z.B. Methansulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy oder 4-Methylphenylsulfonyloxy (Tosyloxy).

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

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

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

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach dem Prozeß a) mit Reduktion einer Verbindung nach der Formel VII wird z.B. nach Methoden durchgeführt, die der Fachwelt für die Reduktion von Pyrrol-, Pyridin-, Indol- und Chinolin-Ringen

bekannt sind. So wird z.B. die Reduktion des Pyridin- oder Chinolinringes vorteilhaft mit einem metallorganischen Reduktionsmittel oder durch katalytische Hydrierung ausgeführt, z.B. in Anwesenheit von Platinoxid und einem sauren Lösungsmittel wie beispielsweise Essigsäure, wodurch die entsprechenden Tetrahydropyridine, Piperidine, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoline oder Perhydrochinoline der Erfindung entstehen, d.h. nach der Formel II oder IV sowie die Derivate derselben. Die quaternären Chinolinium- und Pyridinium-Verbindungen, bei denen beispielsweise R^2 niederes Alkyl und aryl-niederes Alkyl ist, lassen sich auf ähnliche Weise reduzieren.

Diese Ausgangsverbindungen von Formel VII, beispielsweise die Chinolin- und Pyridin-Derivate, werden für benannten Prozeß a) hergestellt, beispielsweise zuerst durch Kondensation einer Verbindung R^3 -substituiert-(3-,4- oder 5-pyridinyl)-A-X oder R^4 -substituiert-(3- oder 4-chinolinyl)-A-X (A, R^3 , R^4 und X haben die oben aufgeführte Bedeutung), beispielsweise in Form eines Halogenids wie Chlorid oder Bromid, mit einem Diester von Formel IX in Anwesenheit einer starken Base, beispielsweise wie in Chemical Abstracts 61, 10703 beschrieben oder mit einem tri-(niederen) Alkylphosphit von Formel X, so daß das entsprechende R^3 -substituierte-(3, 4- oder 5-Pyridinyl)-A-P(=O)(O-niederes Alkyl)₂ oder R^4 -substituiertes-(3- oder 4-Chinolinyl)-A-P(=O)(O-niederes Alkyl)₂ entstehen, wo A, R^3 und R^4 den obigen Definitionen entsprechen.

Eine anschließende Behandlung zum Beispiel mit einer Persäure, wie beispielsweise m-Chlorperbenzoesäure, liefert die entsprechenden Pyridin-N-oxide oder die Chinolin-N-oxide. Eine Kondensation mit einem reaktionsfähigen Cyanid, z.B. einem Trialkylsilylcyanid, wie beispielsweise Trimethylsilylcyanid, vorzugsweise unter basischen Bedingungen, z.B. in Anwesenheit von Triethylamin, ergibt die entsprechenden 2-Cyanopyridin- oder 2-Cyanochinolin-Derivate. Die Cyanogruppen in den 2-Cyanopyridin- und 2-Cyanochinolin-Derivaten werden dann nach allgemein bekannten Methoden in die 2- R^1 -substituierten Pyridin- und Chinolin-derivate nach der obigen Festlegung umgewandelt.

Zwischenprodukte von Formel VII, wo A' A bezeichnet, inhibieren ebenfalls die N-Methyl-D-aspartat-sensiblen Aminosäure-reizrezeptoren bei Säugetieren. Bevorzugt werden benannte Verbindungen von Formel VII, wo der heterocyclische Ring 2-Carboxypyridinyl, wahlweise substituiert nach der obigen Definition, darstellt.

Die Anfertigung der Verbindungen von Formel I und der Derivate von Verbindungen von Formel VII, wo A niederes Alkenylen oder niederes Alkanyliden bezeichnet, wo die Doppelbindung an den heterocyclischen Ring nach dem Prozeß a) angelagert ist, erfolgt zum Beispiel durch katalytische Hydrierung.

Diese Ausgangsmaterialien von Formel VII können angefertigt werden z.B. durch Reaktion eines Aldehyds oder Ketons (einschließlich der oxo-abgeleiteten heterocyclischen Fünf- oder Sechsringe), z.B. mit einem tetra-niederen Alkylester von Methylendiphosphonsäure unter basischen Bedingungen, wobei die Phosphonomethyliden-Gruppierung angelagert wird, so daß eine Verbindung von Formel VII entsteht, wo A' dreiwertiges Methyliden darstellt, wo die Doppelbindung an dem heterocyclischen Ring angelagert ist.

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

Die Kondensation einer Verbindung von Formel VIII nach dem Prozeß b) mit einer Verbindung von Formel IX, z.B. Diethylphosphonat (Diethylphosphit), erfolgt beispielsweise in einem starken basischen Medium, z.B. in Anwesenheit eines Alkalimetalles, wie Natrium, eines Alkalimetallhydrids wie Natriumhydrid, eines Alkalimetallalkoxids wie Kalium-t-Butoxid in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol oder Dimethylformamid.

Die Ausgangsmaterialien von Formel VIII sind auf dem Fachgebiet entweder bekannt oder werden nach bekannten Methoden angefertigt, beispielsweise durch Reduktion der entsprechenden Pyridinyl-, Indolyl- und Chinolinyl-Verbindungen.

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

Gruppen, die sich in R^1 umwandeln lassen, sind beispielsweise Carboxy-Gruppen in Form von Anhydriden oder Säurehalogenen, Cyano-, Amidino-Gruppen, einschließlich cyclischer Amidinogruppen, wie 5-Tetrazolyl, Iminoether-Gruppen, einschließlich cyclischer Iminoether-Gruppen, beispielsweise Dihydro-2-oxazolinyl- oder Dihydro-2-oxazolinyl-Gruppen, substituiert durch tieferes Alkyl, und auch Hydroxymethyl, verethertes Hydroxymethyl, niederes Alkanoyloxymethyl, Trialkoxymethyl, Acetyl, Trihaloacetyl, Halomethyl, Carboxycarbonyl (COCO_2H), Formyl (CHO), di(niederes) Alkoxymethyl, Alkylendioxymethyl oder -vinyl.

Verschiedene bei den Prozessen angewendete Ausdrücke haben die nachfolgend festgelegten Bedeutungen.

Niederes Alkylen enthält vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome und bezeichnet z.B. Ethenylen, Propenylen oder Butenylen, z.B. 1,2-Ethenylen, 1,3-Propenylen oder 1,4-but-1-Enylen.

Niederes Alkanyliden enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bezeichnet z.B. Ethanyliden, Propanyliden, Butanyliden oder vorzugsweise Methyliden.

Trialkoxymethyl bezeichnet vorzugsweise tri(niederes Alkoxy) Methyl, insbesondere Triethoxy- oder Trimethoxymethyl.

Verethertes Hydroxymethyl bezeichnet vorzugsweise niederes Alkoxy-methyl, niederes Alkoxyalkoxymethyl, z.B. Methoxymethoxymethyl oder 2-oxa- oder 2-Thiacyclo-Alkoxymethyl, insbesondere 2-Tetrahydro-pyranyloxymethyl.

Halomethyl bezeichnet insbesondere Chloromethyl, kann jedoch auch Bromomethyl oder Jodomethyl sein.

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

Gruppen, die in R^1 umwandelbar sind und Carboxy bezeichnen umfassen verestertes und amidiertes Carboxy und sind nicht auf verestertes und amidiertes Carboxy beschränkt, wie dies hier für R^1 festgelegt worden ist. Eine Umwandlung in Carboxy wird generell durch Solvolyse mit einer Säure oder Base durchgeführt.

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

Acetyl läßt sich oxidativ aufspalten in Carboxy zuerst durch Umwandlung in Trihaloacetyl, z.B. Tribromo- oder Triiodoacetyl, durch Behandlung z.B. mit Natriumhypobromit, anschließend durch Aufspaltung z.B. mit einer wäßrigen Base, beispielsweise Natriumhydroxid.

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

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

Eine Hydrolyse von Trialkoxymethyl zu Carboxy erfolgt vorteilhafterweise mit anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffschwefelsäure. Die Hydrolyse von verethertem Hydroxymethyl zu Hydroxymethyl erfolgt am besten mit Lösungen anorganischer

Säuren, z.B. einer Halogenwasserstoffsäure. Hydroxymethyl wird wiederum zu Carboxy mit einem Oxydationsmittel oxydiert, z.B. Pyridiniumdichromat.

Halomethyl kann auch in die entsprechenden Carboxaldehyde umgewandelt werden, z.B. mit Dimethylsulfoxid in Anwesenheit von Triethylamin und Silber-tetrafluoroborat oder mit Chromiumtrioxid und Pyridin in Methylenchlorid.

Die Umwandlung von Cyano in niederes Alkoxycarbonyl erfolgt vorteilhafterweise durch Behandlung zuerst mit einem niederen Alkanol, z.B. wasserfreies Ethanol in Anwesenheit einer starken Säure, z.B. Salzsäure, vorzugsweise bei Rückflußtemperatur, mit anschließender Hydrolyse mit Wasser.

Darüber hinaus wird die Umwandlung von Cyano in Carbamoyl vorzugsweise durchgeführt durch eine Behandlung mit einem Alkalimetallhydroxyd, z.B. verdünntes Natriumhydroxid, und Wasserstoffperoxid, vorzugsweise bei Zimmertemperatur.

Verestertes Carboxy wie niederes Alkoxycarbonyl kann amidiert werden mit Ammoniak, mono- oder di-(niederen)Alkylaminen wie Methylamin, Dimethylamin in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem niederen Alkanol wie Butanol zu unsubstituiertem mono- oder di(niederen)Alkylcarbamoyl.

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

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

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

Darüber hinaus lassen sich die freien Carbonsäuren umwandeln mit Hilfe einer Behandlung eines reaktionsfähigen Zwischenproduktes derselben, z.B. eines Acylhalogens wie dem Säurechlorid oder einem gemischten Anhydrid, z.B. eines, das aus einem niederen Alkylhalocarbonat wie Ethylchloroformat abgeleitet ist, mit Ammoniak, mono- oder di-(niederen)Alkylaminen in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid vorzugsweise in Anwesenheit eines basischen Katalysators wie Pyridin zu Verbindungen, bei denen R¹ unsubstituiertes mono- oder di-(niederes)Alkylcarbonyl bezeichnet.

Phosphonsäureester werden umgewandelt in die entsprechenden Phosphonsäuren durch Behandlung mit einer Säure wie wässriger Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure in Eisessigsäure oder mit Bromotrimethylsilan nach J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1979, 739. Benzylester können umgewandelt werden in die Säuren durch Hydrogenolyse.

Phosphonsäuren werden umgewandelt zu Estern, z.B. wahlweise substituierten niederen Alkylestern, beispielsweise durch Kondensation mit einem wahlweise substituierten niederen Alkylhalogenid vorzugsweise in einem basischen wasserfreien Medium wie beispielsweise in Anwesenheit von Triethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen der heterocyclische Ring wahlweise substituiertes 2-Carboxy(tetrahydropyridinyl, tetrahydrochinolynyl, dihydroindolyl oder dihydropyrrollyl) und Derivate davon bezeichnet, werden in die entsprechenden Piperidinyl-, Perhydrochinolinyl-, Perhydroindolyl- oder Pyrrolidinyl-Verbindungen umgewandelt, beispielsweise durch katalytische Hydrierung.

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

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

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

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

Je nach der Wahl der Ausgangsmaterialien und der Methoden können die neuen Verbindungen vorliegen in Form eines der möglichen Isomeren oder Gemischen derselben, beispielsweise je nach der Zahl asymmetrischer Kohlenstoffatome als reine optische Isomere wie Antipoden oder als Gemische optischer Isomeren wie Racematen oder als Gemische aus Diastereoisomeren oder geometrischen Isomeren. Die erwähnten möglichen Isomeren und deren Gemische liegen im Rahmen der vorliegenden Erfindung; verschiedene spezielle Isomeren werden bevorzugt, wie dies oben angedeutet wurde.

Alle entstehenden Gemische aus Diastereoisomeren, Gemischen von Racematen können auf Grund der physiko-chemischen Unterschiede der Komponenten in bekannter Weise in reine Isomere, Diastereoisomere, Racematen oder geometrische Isomeren getrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

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

Schließlich erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder in freier Form oder als Salze. Jede entstehende Base kann in ein entsprechendes saures Additionssalz umgewandelt werden, vorzugsweise unter Anwendung einer therapeutisch brauchbaren Säure- oder Anionenaustauschzubereitung, oder die entstehenden Salze lassen sich umwandeln in die entsprechenden freien Basen,

beispielsweise durch Anwendung einer stärkeren Base wie eines Metalls oder Ammoniumhydroxids oder eines basischen Salzes, z.B. eines Alkalimetallhydroxids oder -carbonats, oder einer Kationenaustauschzubereitung oder eines Alkylenoxids wie beispielsweise Propylenoxid. Eine erfindungsgemäße Verbindung mit einer freien Carbon- oder Phosphonsäuregruppe läßt sich also in die entsprechenden Metall- oder Ammoniumsalze umwandeln. Diese oder weitere Salze, beispielsweise die Pricrate lassen sich auch zur Reinigung der erhaltenen Basen verwenden; die Basen werden in Salze umgewandelt, die Salze werden getrennt und die Basen aus den Salzen freigesetzt.

Im Hinblick auf die enge Verwandtschaft zwischen den freien Verbindungen und den Verbindungen in Form ihrer Salze ist, sofern eine Verbindung in diesem Zusammenhang aufgeführt wird, auch an das entsprechende Salz gedacht, vorausgesetzt, daß dies unter den jeweiligen Umständen möglich oder geeignet ist.

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

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen nach der vorliegenden Erfindung sind diejenigen, die sich für eine enterale, also beispielsweise orale oder rectale, transdermale und parenterale Verabreichung an solche Tiere anschließend des Menschen zur Blockierung des N-Methyl-D-aspartat-sensiblen Aminosäurerezeptors und zur Behandlung von Erkrankungen eignen, die auf die Blockierung des N-Methyl-D-aspartat-sensiblen Aminosäurerezeptors ansprechen, also beispielsweise krampfartige Erkrankungen und Angstgefühle, und die eine wirksame Menge einer pharmakologisch aktiven Verbindung der vorliegenden Erfindung allein oder zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern enthalten.

Die pharmakologisch aktiven erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich für die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, die eine wirksame Menge derselben unter Beifügung oder Zumischung

von Trägern enthalten, die sich für eine enterale oder parenterale Verabreichung eignen. Bevorzugt werden Tabletten und Gelatine-kapseln, in denen der aktive Bestandteil enthalten ist zusammen mit a) Verdünnungsmitteln, beispielsweise Lactose, Dextrose, Sucrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin; b) Gleitmitteln, z.B. Siliziumdioxid, Talk, Stearinsäure, deren Magnesium- oder Calciumsalze und/oder Polyethylenglycol; bei Tabletten auch c) Bindemittel, wie Magnesiumaluminiumsilikat, Stärkepaste, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon; gewünschtenfalls d) Aufschlußmittel, beispielsweise Stärken, Agaragar, Algin-säure oder deren Natriumsalz oder Schäum-mischungen; und/oder e) Absorbentien, Färbemittel, Geschmacks-mittel und Süßungsmittel. Injizierbare Zubereitungen sind vorzugsweise wäßrige isotonische Lösungen oder Suspensionen und Suppositorien werden vorteilhaft-terweise aus Fette-mulsionen oder -suspensionen hergestellt. Benannte Zubereitungen können sterilisiert werden und/oder Adjuvantien enthalten, beispielsweise Präservier-, Stabilisier-, Benetzungs- oder Emulgiermittel, Lösungsförderungsmittel, Salze zum Regulieren des osmotischen Druckes und/oder Puffer. Darüber-hinaus können sie auch andere therapeutische wertvolle Substan-zen enthalten. Benannte Zubereitungen werden mit Hilfe der konventionellen Misch-, Granulier- oder Überzugsmethoden herge-stellt und enthalten ungefähr 0,1 bis 75 %, vorzugsweise unge-fähr 1 bis 50 % der aktiven Komponenten.

Geeignete Rezepturen für die transdermale Verabreichung enthalten eine wirksame Menge einer Verbindung von Formel I mit Träger. Vorteilhafte Träger sind absorbierbare pharmacologisch akzeptab-le Lösungsmittel, die den Durchgang durch die Haut des Wirtes unterstützen. Im charakteristischen Falle haben transdermale Einrichtungen die Form einer Bandage mit einem Unterlageteil, einem Behälter mit der Verbindung, wahlweise mit Trägern, wahl-weise eine Durchflußmengenregulierungseinrichtung, die die Ver-bindung der Haut des Wirtes mit einer geregelten und im voraus festgelegten Menge über einen längeren Zeitraum hinweg zuführt, und Hilfsmittel zum Befestigen der Einrichtungen auf der Haut.

Die Erfindung bezieht sich auch auf eine Methode zur Blockierung des N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäure-reizrezeptors bei Säugetieren und eine Behandlungsmethode für Erkrankungen bei Säugetieren, beispielsweise solchen, die durch eine Blockierung des N-Methyl-D-aspartatsensiblen Aminosäurereizrezeptors entstehen, also beispielsweise krampfartige Erkrankungen und Angstzustände, wobei eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung als pharmakologisch aktive Substanz benutzt wird, und zwar vorzugsweise in Form der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen. Die Dosierung der aktiven verabreichten Verbindung ist abhängig von der Gattung des Warmblütlers (Säugetiers), dem Körpergewicht, Alter, dem individuellen Zustand und der Verabreichungsform.

Eine Einheitsdosierung für ein Säugetier von ungefähr 50 bis 70 kg kann zwischen ungefähr 5 bis 100 mg der aktiven Komponenten enthalten.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung der Erfindung und sollen keine Einschränkung derselben darstellen. Die Temperaturen sind in °C aufgeführt. Sofern nicht anders erwähnt, werden alle Verdampfungsgänge unter reduziertem Druck durchgeführt, vorzugsweise ungefähr zwischen 2 und 13 kPa.

Beispiel 1:

Ein Gemisch aus 1,19 g 4-(Diethylphosphonomethyl)-2-pyridincarboxamid und 0,75 g Platinoxid in 30 ml Essigsäure wird 6 h lang bei Zimmertemperatur und 300 kPa

hydriert. Das Reaktionsgemisch wird gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum ausgetrieben. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgelöst und mit einer kleinen Menge gesättigter Natriumdicarbonatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat ergibt sich eine Methylenchloridlösung eines Gemisches aus cis- und trans-4-(Diethylphosphonomethyl)-2-piperidincarboxamid im Verhältnis 2:1. Im Laufe von 3 Tagen bei Zimmertemperatur isomerisiert dieses Gemisch zum stabileren cis-Isomeren. Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum liefert cis-4-(Diethylphosphonomethyl)-

-2-piperidincarboxamid als ein Öl, das durch Schmelzen bei 155 bis 158 °C in das Hydrochloridsalz umgewandelt wird.

Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen zubereitet: Ein Gemisch aus 2,2 g 4-(Diethylphosphonomethyl)pyridin /Roczniki Chem. 38, 625 (1964); Chem. Abst. 61, 10703/, 2,2 g m-Chlorperbenzoesäure und 30 ml Chloroform wird 16 h lang bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und Wasser zugefügt. Nach dem Waschen der wäßrigen Schicht mit Äther wird das Wasser im Vakuum ausgetrieben und es ergibt sich 4-(Diethylphosphonomethyl)pyridin-N-oxid.

Ein Gemisch aus 1,2 g 4-(Diethylphosphonomethyl)pyridin-N-oxid, 1,35 ml Triethylamin und 2,6 ml Trimethylsilylcyanid wird 1 h lang auf 90 °C erwärmt. Die flüchtigen Anteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst und mit einer kleinen Menge wäßriges Natriumbicarbonat gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum ausgetrieben und es ergibt sich 2-cyano-4-(Diethylphosphonomethyl)pyridin als ein Öl.

Ein Gemisch aus 1,10 g 2-cyano-4-(Diethylphosphonomethyl)pyridin und 4,5 ml konzentrierte Schwefelsäure wird 5 min lang auf 90 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis ausgegossen und mit 10 %igem Natriumhydroxid neutralisiert. Der entstehende Niederschlag wird gesammelt und liefert 4-(Diethylphosphonomethyl)-2-pyridincarboxamid beim Schmelzen bei 140-142 °C.

Beispiel 2:

Eine Lösung von 3,0 g cis-4-(Diethylphosphonomethyl)-2-piperidincarboxamid in 90 ml 20 %iger Salzsäure wird unter Umrühren 16 h lang im Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethylacetat/Ethanol kristallisiert und liefert nach Schmelzen bei 284-285 °C cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäurehydrochlorid.

Beispiel 3:

Ein Gemisch aus 330 mg 4-Phosphonomethyl-2-pyridincarbonsäure, 150 mg Platinoxid, 20 ml Essigsäure und 100 ml Wasser wird 20 h lang bei Zimmertemperatur und 300 kPa hydriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und liefert ein Gemisch aus cis- und trans-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure im Verhältnis 2:1. Der Rückstand wird in wäßriger Salzsäure aufgelöst und das Lösungsmittel im Vakuum ausgetrieben und liefert ein Gemisch aus cis- und trans-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäurehydrochlorid nach Schmelzen bei 145 °C im Verhältnis 2:1.

Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen zubereitet: Ein Gemisch aus 350 mg 2-cyano-4-Diethylphosphonomethylpyridin und 10 ml 20 %ige Salzsäure wird 16h lang unter Rückfluß behandelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit 95 %igem Ethanol aufgeschlämmt und liefert beim Schmelzen bei 265 - 268 °C 4-Phosphonomethyl-2-pyridincarbonsäure.

Beispiel 4:

Hergestellt im wesentlichen nach den in den vorausgehenden Beispielen beschriebenen Verfahren werden:

- a) cis- und trans-5-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäurehydrochlorid, Schmp. oberhalb 250 °C;
- b) cis- und trans-3-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäurehydrochlorid, Schmp. oberhalb 250 °C;
- c) cis-3-(2-Phosphonoethyl)-2-piperidincarbonsäure, Schmp. 160 bis 190 °C;
- d) cis-5-(2-Phosphonoethyl)-2-piperidincarbonsäurehydrochlorid, Schmp. 125 °C;
- e) cis-4-(2-Phosphonoethyl)-2-piperidincarbonsäure;
- f) cis-4-(3-Phosphonopropyl)-2-piperidincarbonsäure, Schmp. 287 °C;
- g) cis-4-(1-Methyl-1-phosphonoethyl)-2-piperidincarbonsäurehydrochlorid, Schmp. 250 °C;

- h) cis-4-(1-Phosphonoethyl)-2-piperidincarbonsäure, Schmp. 220 °C, z.B. über 4-(1-Phosphonoethyl)-2-pyridincarbonsäure, Schmp. 264-265 °C;
- i) 5-(3-Phosphonopropyl)-2-piperidincarbonsäure, z.B. über 5-(3-Phosphonopropyl)-2-pyridincarbonsäurehydrochlorid, Schmp. 210-220 °C;
- j) cis-3-(3-Phosphonopropyl)-2-piperidincarbonsäure, über 3-(3-Phosphonopropyl)-2-pyridincarbonsäure, Schmp. 230-235 °C;
- k) 3-Methyl-4-phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure, Schmp. 325 °C, ausgehend von 3-Methyl-4-chloromethylpyridin über die Reduktion von 3-Methyl-4-phosphonomethylpyridincarbonsäure;
- l) cis-6-Methyl-4-phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure, Schmp. 260-265 °C, ausgehend von 2-Methyl-4-chloromethylpyridin;
- m) cis-5-Methyl-4-phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure, Schmp. oberhalb 250 °C, ausgehend von 3-Methyl-4-chloromethylpyridin über die Reduktion von 5-Methyl-4-phosphonomethyl-2-pyridincarbonsäure, Schmp. 295 °C.

Verschiedene Ausgangsmaterialien werden folgendermaßen zubereitet:

1. Eine Behandlung von 3-(Diethylphosphonomethyl)pyridin (Biochemistry 19, 3400) mit m-Chloroperbenzoesäure und anschließend mit Trimethylsilylcyanid liefert sowohl 3-(Diethylphosphonomethyl)-2-cyanopyridin und 5-(Diethylphosphonomethyl)-2-cyanopyridin, die Ausgangsmaterialien für die Verbindungen aus a) und b).

2. Auf ähnliche Weise wird 3-(2-Diethylphosphonoethyl)pyridin (Biochemistry 19, 3400) in die entsprechenden Ausgangsmaterialien für die Verbindungen c) und d) umgewandelt; 4-(2-Diethylphosphonoethyl)pyridin (Chem. Abst. 89, 35665) wird umgewandelt in 4-(2-Diethylphosphonoethyl)-2-cyanopyridin, das Ausgangsmaterial für die Verbindung aus e).

3. Die Reaktion von 3-(4-Pyridinyl)propylchlorid mit Diethylphosphit (Diethylphosphonat) und Natriumhydrid in Toluol liefert

4-(3-Diethylphosphonopropyl)pyridin, dieses wird umgewandelt in 4-(3-Diethylphosphonopropyl)-2-cyanopyridin nach dem oben angegebenen Verfahren, d.h. das Ausgangsmaterial für die Verbindung von f).

4. Ein Gemisch aus 1,0 g 4-(Diethylphosphonomethyl)pyridin und 0,5 g 50 %iges Natriumhydrid in 4 ml Dimethylformamid und 16 ml Tetrahydrofuran wird 30 min lang unter Rückfluß erwärmt. Methyljodid (0,52 ml) wird zugefügt und weiter unter Rückfluß 30 min lang erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird bis zur Trockne verdampft und der Rückstand auf Silicagel mit Methanol/Methylenchlorid (1:10) als Elutionsmittel chromatographiert und liefert 4-(1-Methyl-1-Diethylphosphonoethyl)pyridin, dieses wird umgewandelt in 2-cyano-4-1-Methyl-1-diethylphosphonoethyl)pyridin, das Ausgangsmaterial für die Verbindung von g).

5. Eine ähnliche Behandlung von 4-(Diethylphosphonomethyl)pyridin wie oben mit 1 Mol-Äquivalent Methyljodid liefert 4-(1-Diethylphosphonoethyl)pyridin, das Ausgangsmaterial für die Verbindung von h).

Beispiel 5:

a) Eine Lösung von 370 mg cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure in 15 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure wird 16 h lang im Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum ausgetrieben. Eine Lösung des Rückstandes im Ethanol wird mit 0,21 ml Propylenoxid behandelt und bis zur Trockne eingedampft und liefert cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäureethylester, Schmp. 230-235 °C.

Auf ähnliche Weise werden zubereitet:

b) cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäuremethylester, Schmp. 198-200 °C;

c) cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure n-Butylester, Schmp. 241-244 °C;

- d) cis-4-(3-Phosphonopropyl)-2-piperidincarbonsäureethylester,
Schmp. 197-202 °C;
- e) cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure n-Propylester,
Schmp. 245-249 °C;
- f) cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäureisobutylester,
Schmp. 254-259 °C.

Beispiel 6:

Eine Lösung von 278 mg cis-4-Diethylphosphonomethyl-2-piperidincarboxamid in 5 ml Methylenchlorid, dem 0,43 ml Trimethylsilyljodid zugefügt wurden, wird bei Zimmertemperatur 16 h lang gerührt. Das Gemisch wird bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand im Wasser aufgelöst und die Lösung bis zur Trockne eingedampft. Eine Lösung des entstehenden Feststoffes in Ethanol wird mit 0,21 ml Propylenoxid behandelt und liefert cis-4-phosphonomethyl-2-piperidincarboxamid, Schmp. 295-298 °C.

Beispiel 7:

- a) Einer Lösung von 200 mg cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure, 96 mg Natriumcarbonat in 5 ml Wasser und 2,31 ml 1N wäßrigen Natriumhydroxid werden 119 mg Benzoylchlorid zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur 16 h lang gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethanol aufgelöst, die Lösung gefiltert und bis zur Trockne eingedampft. Eine Kristallisation aus Ethanol/Ethylacetat liefert cis-1-Benzoyl-4-phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure, Schmp. 135-145 °C.
- b) Auf ähnliche Weise hergestellt wird cis-1-Benzoyloxycarbonyl-4-phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäuremethylester.
- c) Ähnlich zubereitet wird cis-1-(3-Phenylpropionyl)-4-phosphonomethyl-2-piperidincarboxamid, Schmp. 95-100 °C, über cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarboxamid.

Beispiel 8:

Ein Gemisch von 357 mg cis-1-Benzylloxycarbonyl-4-phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure, 550 mg Diisopropylethylamin und 600 mg Chlormethylpivalat in 2 ml Dimethylformamid wird 2 h lang auf 80 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird bei 70 °C und 13 Pa bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen und bis zur Trockne eingedampft und liefert cis-1-Benzylloxycarbonyl-4-[di(pivaloyloxymethyl)phosphonomethyl]-2-piperidincarbonsäure-pivaloyloxymethylester (nach Chromatographie auf Silicagel mit Ether/Methylenchlorid als Elutionsmittel). Das Produkt wird aufgelöst in 40 ml Ethanol und bei Anwesenheit von 10 % Palladium auf Holzkohle hydriert und liefert cis-4-[di(pivaloyloxymethyl)phosphonomethyl]-2-piperidincarbonsäurepivaloyloxymethylester.

Das Ausgangsmaterial wird hergestellt durch Behandlung von cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure mit Benzylchloroformat unter normalen Aminosäureacylierungsbedingungen, beispielsweise wie in Beispiel 7 beschrieben.

Beispiel 9:

a) Ein Gemisch aus 500 mg 4-(Diethylphosphonomethyl)chinolin-2-carboxamid und 1 g 10 %iges Palladium auf Holzkohle in 75 ml Methanol 24 h lang bei 300 kPa hydriert, gefiltert und bis zur Trockne eingedampft. Die Chromatographie auf Silicagel mit Methanol/Methylenchlorid als Elutionsmittel (1:10) liefert cis-4-(Diethylphosphonomethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carboxamid.

Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen zubereitet: Einer umgerührten Lösung von 10 g 4-Chinolincarboxaldehyd in 400 ml absolutem Ethanol bei Zimmertemperatur werden 2,4 g Natriumborhydrid zugefügt. Nach 45 min erfolgt Zusatz von 20 ml Wasser, das Reaktionsgemisch wird weitere 20 min lang umgerührt. Essigsäure (20 ml) wird langsam hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bis auf ein kleines Volumen eingedampft und zwischen Wasser

und Methylenchlorid verteilt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem Kaliumcarbonat, gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch auf Silicagel gereinigt, als Elutionsmittel dient Methanol/Methylenchlorid (1:10), es entsteht 4-Hydroxymethylchinolin; $R_f = 0,59$.

Eine Lösung von 4,84 ml Methansulfonylchlorid in 20 ml Methylenchlorid wird im Laufe von 20 min langsam einer Lösung von 8,29 g 4-Hydroxymethylchinolin und 11 ml Triethylamin in 200 ml Methylenchlorid bei 0 °C zugesetzt. Nach Abschluß der Reaktion bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen Methylenchlorid und gesättigter Calciumcarbonatlösung verteilt. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft und liefert 4-(Methansulfonyloxymethyl)chinolin als ein Öl.

Einer Lösung von 1,62 g Natriumhydrid (aus 3,24 g einer 50 %igen Natriumhydriddispersion in Mineralöl) in 100 ml Toluol wird eine Lösung von 8 ml Diethylphosphid in 20 ml Toluol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf 80 °C erwärmt, das oben erhaltene 4-(Methansulfonyloxymethyl)chinolin in 90 ml Toluol und 10 ml Methylenchlorid wird zugefügt. Nach 20 min wird ein zweiter Teil von 1,2 g Natriumhydrid zugefügt und das Reaktionsgemisch weitere 10 min lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann bis zur Trockne eingedampft, das Produkt zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Der Ethylacetatextrakt wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel chromatographiert, dabei dient Methanol/Methylenchlorid (5:95) als Elutionsmittel, geliefert wird 4-(Diethylphosphonomethyl)chinolin; $R_f = 0,3$.

Einer Lösung von 5,7 g 4-(Diethylphosphonomethyl)chinolin in 100 ml Methylenchlorid bei Zimmertemperatur werden 3,2 g m-Chlorperbenzoesäure zugesetzt. Nach 45 min erfolgt Zusatz eines weiteren Teils von 1,5 g der m-Chlorperbenzoesäure und

das Reaktionsgemisch wird 1 h lang gerührt. Dann wird es mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, bis zur Trockne eingedampft und liefert 4-(Diethylphosphonomethyl)-Chinolin-N-oxid.

Ein Gemisch von 5,9 g 4-(Diethylphosphonomethyl)chinolin-N-oxid, 15 ml Trimethylsilylcyanid und 7 ml Triethylamin wird 1 h lang auf 80 °C erwärmt und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch auf Silicagel mit Methanol/Methylenchlorid als Elutionsmittel (5:95) gereinigt und liefert 4-(Diethylphosphonomethyl)-2-cyanochinolin als ein Öl.

Eine Lösung von 5,9 g 4-(Diethylphosphonomethyl)-2-cyanochinolin in 24 ml konzentrierter Schwefelsäure wird 5 min lang auf 80 °C erwärmt, auf 0 °C abgekühlt und langsam einem eisgekühlten Gemisch von 50 g Natriumcarbonat in 50 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid zugefügt. Die organische Schicht wird getrennt, über Natriumsulfat getrocknet, bis zur Trockne eingedampft und liefert 4-(Diethylphosphonomethyl)chinolin-2-carboxamid.

b) Auf ähnliche Weise zubereitet wird cis-4-(3-Diethylphosphonopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carboxamid.

Beispiel 10:

a) Eine Lösung von 220 mg cis-4-(Diethylphosphonomethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carboxamid in 50 ml 6N wäßriger Salzsäure wird 14 h im Rückfluß erwärmt, dann bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird 48 h lang im hohen Vakuum bei 100 °C getrocknet und liefert cis-4-Phosphonomethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure, Schmp. 171-173 °C.

b) Ähnlich zubereitet wird cis-4-(3-Phosphonopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäurehydrochlorid.

Beispiel 11:

a) Die Behandlung von cis-4-Phosphonomethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure zuerst mit Benzylchloroformat und an-

schließlich mit Chlormethylpivalat unter Bedingungen, wie sie im wesentlichen im Beispiel 8 einschließlich einer Hydrogenolyse beschrieben worden sind, liefert 4-[di-(pivaloyloxymethyl)-phosphonomethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-pivaloyloxymethylester.

b) Die Behandlung von cis-4-Phosphonomethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure mit ethanolischer Salzsäure unter den Bedingungen, wie sie im wesentlichen in Beispiel 5 beschrieben werden, liefert cis-4-Phosphonomethyl-1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester.

Beispiel 12:

Ein Gemisch von 400 mg 4-Phosphonomethylchinolin-2-carbonsäurehydrochlorid, 150 mg Platinoxid, 20 ml Essigsäure und 100 ml Wasser wird 20 h lang bei Zimmertemperatur und 300 kPa hydriert und liefert cis-4-Phosphonomethylperhydrochinolin-2-carbonsäure; das Hydrochloridsalz schmilzt bei 230-250 °C.

Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen zubereitet: Einer Lösung von 4-(diethylphosphonomethyl)chinolin-2-carboxamid in 6N Salzsäure wird über Nacht im Rückfluß erwärmt und liefert 4-Phosphonomethylchinolin-2-carbonsäurehydrochlorid, Schmp. 218-221 °C.

Beispiel 13:

Ein Gemisch von 2,0 g 4-(Diethylphosphonomethyliden)-N-t-butoxycarbonylpyrrolidin-2-carbonsäuremethyl- und -ethylester und 800 mg 10 %iges Palladium auf Holzkohlekatalysator in 30 ml Ethanol wird 18 h lang bei Zimmertemperatur und 300 kPa hydriert. Das Reaktionsgemisch wird vom Katalysator abgefiltert, der Katalysator mit Methylenchlorid gewaschen, das vereinigte Filtrat bis zur Trockne eingedampft und liefert ein Gemisch aus N-t-butoxycarbonyl-4-diethylphosphonomethylpyrrolidin-2-carbonsäuremethyl- und -ethylester.

Das obige Produkt wird 5 min lang mit 10 ml Trifluoressigsäure behandelt, die Trifluoressigsäure wird dann im Vakuum entfernt.

Eine Lösung des Rückstandes in 30 ml 6N Salzsäure wird 6 h lang im Rückfluß erwärmt und bis zur Trockne eingedampft. Eine Lösung des Rückstandes in 15 ml Ethanol wird mit 1 ml Propylenoxid behandelt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und liefert 4-Phosphonomethylpyrrolidin-2-carbonsäure (4-phosphonomethylpyrrolin); $^1\text{H-NMR}$ (D_2O : 4,53; 3,82; 2,88; 2,80; 2,0 ppm.

Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen zubereitet: Ein Gemisch aus 10,0 g 4-Hydroxyprolin, 13 ml 6N Natriumhydroxidlösung und 19,0 g di-t-Butylcarbonat wird 24 h lang bei Zimmertemperatur stark gerührt. Zugefügt wird konzentrierte Salzsäure (6,5 ml), dann wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird weggeschüttet, das Öl von der wäßrigen Schicht getrennt und gibt N-t-Butoxycarbonyl-4-hydroxyprolin. Eine Lösung davon in 70 ml Methanol wird mit etherischem Diazomethan behandelt (hergestellt aus 20 g N-methyl-N-nitrosoharnstoff, 60 ml 40 %iges wäßriges Kaliumhydroxid und 200 ml Ether) und liefert N-t-Butoxycarbonyl-4-hydroxyprolinmethylester.

Ein Gemisch aus 12,7 g N-t-Butoxycarbonyl-4-hydroxyprolinmethylester und 44,7 g Pyridiniumchlorchromat in 150 ml Methylenchlorid wird 30 h lang bei Zimmertemperatur gerührt, mit 200 ml Ether verdünnt und durch Florisil abfiltriert und dabei mit Ether (500 ml) gewaschen. Die Lösung wird bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand durch Entspannungschromatographie auf Silicagel mit Ethylacetat-Hexan (4:6) als Elutionsmittel gereinigt und liefert N-t-Butoxycarbonyl-4-oxoprolinmethylester.

Eine Lösung von 2,28 Mol n-Butyllithium (4,6 ml) wird bei -78°C einer Lösung von 3,07 g bis(Diethylphosphonomethan in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran zugefügt. Nach 5 min wird eine Lösung von 2,5 g N-t-Butoxycarbonyl-4-oxoprolinmethylester zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 20 h lang im Rückfluß erwärmt. Das Volumen wird auf 20 ml reduziert und das Produkt zwischen Methylenchlorid und 2N Salzsäure verteilt. Der Methylenchloridextrakt

wird getrocknet und bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird durch Entspannungschromatographie auf Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) als Elutionsmittel gereinigt und liefert ein Gemisch aus 4-(Diethylphosphonomethyliden)-N-t-butoxycarbonylpyrrolidin-2-carboxylsäuremethyl- und -ethylester.

Beispiel 14:

Die Zubereitung einer injizierbaren Rezeptur, die 10 mg des aktiven Bestandteils pro 5 ml Lösung enthält, mit folgender Zusammensetzung:

cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidin-carbonsäurehydrochlorid	10,0 g
Propylparaben	0,5 g
Wasser für die Injektion q.s.	5000,0 ml

Der aktive Bestandteil und das Schutzmittel werden für die Injektion in 3500 ml Wasser aufgelöst und die Lösung auf 5000 ml verdünnt. Die Lösung wird durch einen sterilen Filter abgefiltert und in Injektionsampullen unter sterilen Bedingungen abgefüllt, jede Ampulle enthält 5 ml der Lösung.

Beispiel 15:

Eine Lösung von 2,0 g cis-1-Benzylloxycarbonyl-4-phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure in 10 ml Methylenchlorid wird mit etherischem Diazomethan behandelt, bis eine beständige Gelbfärbung auftritt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Triester bei 50 °C in 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml 1N Natriumhydroxid erwärmt. Nach der Ansäuerung wird das Produkt mit Äther extrahiert, die organische Schicht getrocknet und verdampft und liefert cis-1-Benzylloxycarbonyl-4-dimethylphosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure.

Beispiel 16:

Eine Lösung von 1,0 g cis-1-Benzylloxycarbonyl-4-dimethylphosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure in 30 ml Ethanol wird bei 300 kPa über 500 mg 10 % Palladium auf Kohlenstoffkatalysator in 30 ml Ethanol hydriert. Die Filtration und Entfernung des Lösungsmittels liefert cis-4-dimethylphosphonomethyl-

-2-piperidincarbonsäure als amorphen Feststoff.

Beispiel 17:

Eine Lösung von 3,38 g cis-1-Benzylloxycarbonyl-4-dimethylphosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure in 35 ml Methylenchlorid wird mit 1,42 g 1,1'-Carbonyldiimidazol und 1,3 g (+)- α -methylbenzylamin behandelt. Nach 16stündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch mit 1N Salzsäure und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Eine Trennung der entstehenden Diastereomeren durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit einer Umkehrphasen- C_{18} -Säule und Acetonitril/Wasser (2:3) als Elutionsmittel liefert die zwei Diastereomeren von cis-1-Benzylloxycarbonyl-4-dimethylphosphonomethyl-2-piperidin-(N-1-phenylethyl)carboxamid.

Eine Hydrierung des ersten eluierten Diastereomeren in Ethanol mit Palladium-Kohle-Katalysator auf die Dauer von 4 h bei 300 kPa liefert das entsprechende cis-4-Dimethylphosphonomethyl-2-piperidin-(N-1-phenylethyl)carboxamid. Eine Behandlung mit 6N Salzsäure im Rückfluß auf die Dauer von 24 h liefert (-)-cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure, $[\alpha]_D^{25} = -5,93^\circ$ (H₂O), das pharmakologisch aktivere Enantiomere der Verbindung aus Beispiel 2.

Die entsprechende (+)-cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure, das weniger aktive Enantiomere, wird auf ähnliche Weise hergestellt.

Beispiel 18:

Ein Gemisch aus 600 mg cis-1-Benzylloxycarbonyl-4-dimethylphosphonomethyl-2-piperidincarbonsäuremethylester in 10 ml Methylenchlorid wird behandelt mit 538 mg Trimethylsilyljodid bei Zimmertemperatur und liefert cis-1-Benzylloxycarbonyl-4-phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäuremethylester als ein Öl.

Beispiel 19:

Ein Gemisch von 500 mg cis-4-Diethylphosphonomethyl-2-piperidincarboxamid, 3 ml 37 %iger wäßriger Formaldehyd, 50 ml Methanol und 500 mg Katalysator aus 10 % Palladium auf Kohle wird 16 h lang bei 300 kPa hydriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand auf Silicagel mit 10 % Methanol/Methylenchlorid als Elutionsmittel chromatographiert und liefert cis-1-Methyl-4-diethylphosphonomethyl-2-piperidincarboxamid. Dieses Produkt wird 16 h lang im Rückfluß in 6N Salzsäure behandelt, anschließend mit Propylenoxid und liefert cis-1-Methyl-4-phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure, Schmp. 256-260 °C.

Beispiel 20:

Eine Lösung von 1,0 g cis-4-Diethylphosphonomethyl-2-piperidincarbonsäureethylester wird mit 552 mg N-t-Butoxycarbonylglycin bei Anwesenheit von N,N'-dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml Methylenchlorid 16 h lang bei Zimmertemperatur zur Reaktion gebracht und liefert cis-1-[α -(t-butoxycarbonylamino)acetyl]-4-diethylphosphonomethyl-2-piperidincarbonsäureethylester als ein Öl. Die Behandlung mit Trimethylsilyljodid liefert cis-1-(α -aminoacetyl)-4-phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäureethylester, Schmp. 150-155 °C.

Beispiel 21:

a) N-t-Butoxycarbonyl-4-(2-diethylphosphonoethyl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (0,45 g) wird wie in Beispiel 13 hydrolysiert und liefert 4-(2-Phosphonoethyl)pyrrolidin-2-carbonsäure; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 4,22; 3,45; 2,95; 2,54; 2,4 ppm (je 1H).

Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen zubereitet: Einer Suspension von 3,44 g Benzyloxycarbonylmethyltriphenylphosphoniumbromid in 20 ml Tetrahydrofuran wird zugefügt 10 ml 0,65 Mol Natriumhexamethyldisilazid-Lösung in Toluol (gefolgt von 1,5 g N-t-Butoxycarbonyl-4-oxoprolinmethylester in 4 ml Tetrahydrofuran), nach Behandlung im Rückfluß auf die Dauer von 72 h wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand entspannungschromatographiert mit Ethylacetat/Hexan (2:8) und liefert ein Gemisch aus

cis- und trans-N-t-Butoxycarbonyl-4-(2-oxo-2-benzyloxy-ethyliden)pyrrolidin-2-carboxylsäuremethylester.

Eine Lösung von 0,58 g des obigen Produktes in 15 ml Methanol wird 3 h lang bei 300 kPa hydriert bei Anwesenheit von 400 mg 10 % Pd/C. Das Reaktionsgemisch wird durch Celite gefiltert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand entspannungschromatographiert mit Methanol/Methylenchlorid (1:9) und liefert N-t-Butoxycarbonyl-4-(carboxymethyl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester.

Zu 0,67 g N-t-Butoxycarbonyl-4-(carboxymethyl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester in 1 ml THF werden zugefügt bei 0 °C 3,5 ml Boran (1 Mol) in THF. Nach 0,5 h Umrühren wird 1 ml Wasser zugefügt, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand entspannungschromatographiert mit Ethylacetat/Hexan (75:25) und ergibt N-t-Butoxycarbonyl-4-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester.

Einer Lösung von 0,58 g N-t-Butoxycarbonyl-4-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester in 6 ml Methylenchlorid werden zugefügt bei 0 °C 0,577 g Triphenylphosphin, anschließend 0,388 g N-Bromosuccinimid. Nach 0,5 h Umrühren wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand entspannungschromatographiert mit Ethylacetat/Hexan (35:65) und ergibt N-t-Butoxycarbonyl-4-(2-bromomethyl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester.

Ein Gemisch aus 0,60 g N-t-Butoxycarbonyl-4-(2-Bromomethyl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester und 3 ml Triethylphosphit wird 2 h lang im Rückfluß behandelt. Das überschüssige Triethylphosphit wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand entspannungschromatographiert mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) und liefert N-t-Butoxycarbonyl-4-(2-diethylphosphonoethyl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester.

b) Auf ähnliche Weise erhält man (+)-cis-4-(2-Phosphonoethyl)pyrrolidin-2-carbonsäure, $[\alpha]_D^{25} = +23,7^\circ$, ausgehend vom D-Prolin-Derivat.

c) Auf ähnliche Weise wird zubereitet 3-(2-Phosphonoethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure.

Beispiel 22:

a) Eine umgerührte Lösung von 5,3 ml bis(Diethylphosphono)-methan in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) unter Stickstoff wird auf -78°C abgekühlt und 8,5 ml 2,5 Mol Butyllithium zugetropft. Nach 5 min langem Umrühren wird eine Lösung von 4,64 g 1-Ethoxycarbonyl-3-oxopyrrolidin-2-carbonsäureethylester (J. Am. Chem. Soc. 86, 5297 (1964)) in 30 ml trockenem THF rasch zugetropft. Die Lösung wird 18 h lang im Rückfluß erhitzt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und konzentriert; 40 ml 1N Salzsäure werden zugefügt und das Gemisch mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Fraktion wird mit 25 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, gefiltert und konzentriert. Die Reinigung durch Entspannungschromatographie mit Ethylacetat als Lösungsmittel liefert 1-Ethoxycarbonyl-3-(diethylphosphonomethyl)-2,5-dihydropyrrol-2-carbonsäureethylester.

Beispiel 23:

Eine Lösung von 2,75 g 1-Ethoxycarbonyl-3-(diethylphosphonomethyl)-2,5-dihydropyrrol-2-carbonsäureethylester in 35 ml Ethanol und 1,5 g 10 % Pd/c wird bei 300 kPa hydriert und liefert cis- und trans-1-Ethoxycarbonyl-3-(diethylphosphonomethyl)-pyrrolidin-2-carboxylsäureethylester.

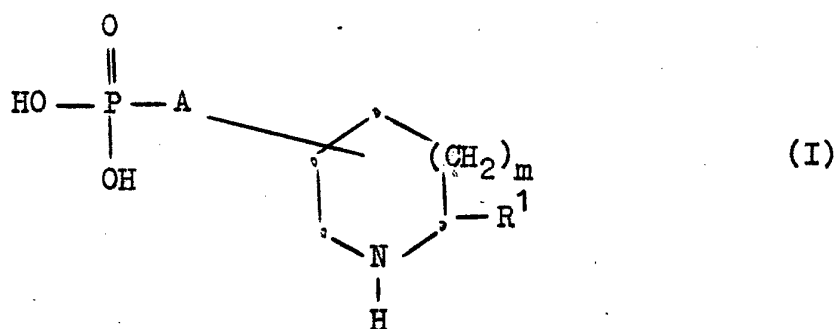
Beispiel 24:

a) Eine Lösung von 2,7 g cis- und trans-1-Ethoxycarbonyl-3-(diethylphosphonomethyl)pyrrolidin-2-carbonsäureethylester wird 6 h lang im Rückfluß mit 6N Salzsäure erhitzt und liefert 3-(Phosphonomethyl)pyrrolidin-2-carbonsäurehydrochlorid;
 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 4,78; 4,40; 3,95; 3,83; 3,72; 3,20; 3,01; 2,78; 2,69 ppm.

b) Auf ähnliche Weise liefert die Hydrolyse von 1-Ethoxycarbonyl-3-(diethylphosphonomethyl)-2,5-dihydropyrrol-2-carbonsäureethylester 3-(Phosphonomethyl)-2,5-dihydropyrrol-2-carbonsäurehydrochlorid, das nach Behandlung mit Propylenoxid die freie Aminosäure liefert, Schmp. 215 °C.

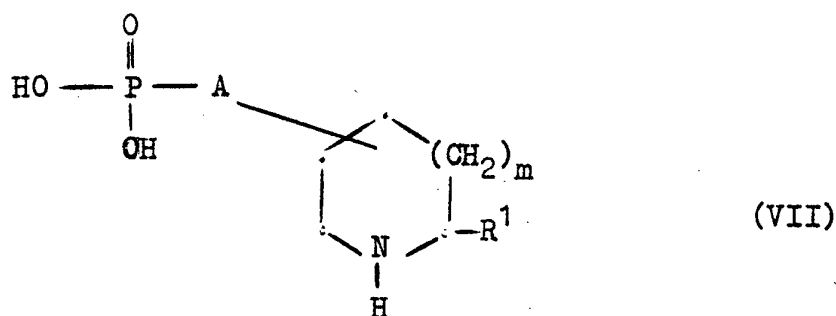
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung von Formel (I)



wo eine oder beide saure Hydroxygruppen des Phosphonsäureteils verethert werden können, m bedeutet 1 oder Null, R^1 ist Carboxa, verestertes Carboxy oder amidiertes Carboxy, wo der heterocyclische Fünf- oder Sechsring zusätzlich an Kohlenstoff und/oder Stickstoff substituiert sein kann, eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisen oder mit benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem carbocyclischen Sechsring verschmolzen sein kann. A bezeichnet eine direkte Bindung oder ein niederes Alkyl, vorausgesetzt, daß A nicht eine direkte Bindung bezeichnet, wenn der heterocyclische Ring zusammen mit dem Substituenten R^1 2-Carboxypyrrolidinyl bezeichnet; oder aber ein Salz derselben und gegebenenfalls der üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen, gekennzeichnet dadurch, daß folgende Reaktionen ausgeführt werden:

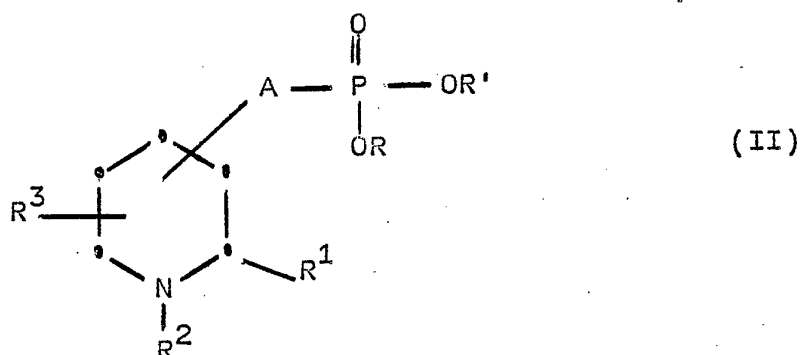
- a) Reduktion einer Verbindung der Formel VII



derivats in die Phosphonsäure oder andere Ester-
derivate davon; oder

- c) Umwandlung zu R^1 eines anderen Substituenten als R^1 in die Stellung 2 des heterocyclischen Ringes in einer Verbindung, die sonst mit einer erfindungsgemäßen Verbindung identisch ist; und Durchführung der benannten Verfahren erforderlichenfalls bei vorübergehenden Schutz aller störenden reaktionsfähigen Gruppen in diesen Verfahren, und anschließend Freisetzung der entstehenden erfindungsgemäßen Verbindung; und gewünschtenfalls Umwandlung einer entstehenden erfindungsgemäßen Verbindung in eine andere Verbindung der Erfindung und/oder gewünschtenfalls Umwandlung einer entstehenden freien Verbindung in ein Salz oder eines entstehenden Salzes in die freie Verbindung oder ein anderes Salz; und/oder Trennen des Gemisches von Isomeren oder Racematen in die einzelnen Isomeren oder Racematen; und/oder gewünschtenfalls Auflösung eines entstandenen Racemats in die optischen Antipoden und gegebenenfalls die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen galvanischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.
2. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel I nach Punkt 1 hergestellt wird, worin das heterocyclische Ringsystem zusammen mit dem Substituenten R^1 dargestellt wird, durch wahlweises substituiertes 2-Carboxypyrrolidinyl, 2-Carboxy-2-5-dihydropyrrolyl, 2-Carboxy-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-Carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyridinyl, 2-Carboxy-piperidinyl, 2-Carboxytetrahydrochinolinyl, 2-Carboxy-perhydrochinolinyl, 2-Carboxy-2,3-dihydroindolyl oder 2-Carboxyperhydroindolyl, wo Carboxy verestert oder amidiert werden kann; oder ein Salz derselben.

3. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung nach Punkt 1 der Formel II hergestellt wird



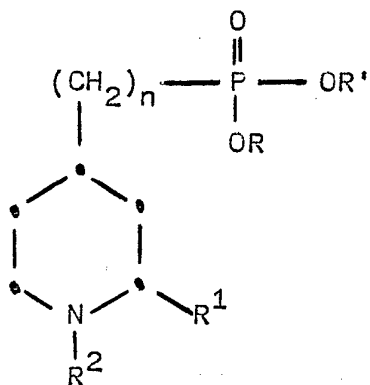
oder eine Verbindung der Formel II mit einer Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 oder zwischen C-4 und C-5 des Piperidinylringes, worin die phosphonotragende Kette in der Stellung 3, 4 oder 5 des Piperidiny- oder Tetrahydropyridinylringes angelagert ist und worin R und R' unabhängig voneinander darstellen Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, Benzyl, substituiert an Phenyl durch Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy; niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxy-methyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl oder Cycloalkyl, R¹ bezeichnet Carboxy oder pharmazeutisch akzeptables verestertes oder amidiertes Carboxy; R² bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl-niederes Alkyl oder Acyl; R³ bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aryl-niederes Alkyl; A bezeichnet eine direkte Bindung oder niederes Alkylen; oder ein Salz derselben.

4. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel II nach Punkt 3 hergestellt wird, worin R und R' unabhängig voneinander bezeichnen

Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, niederes Alkanoylmethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl; R^1 bezeichnet Carboxy, Carbamoyl oder pharmazeutisch akzeptables verestertes Carboxy nach der Definition hier; R^2 und R^3 bezeichnen Wasserstoff oder niederes Alkyl; A bezeichnet eine direkte Bindung oder Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

5. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel II nach Punkt 3 hergestellt wird, worin R und R' unabhängig voneinander darstellen Wasserstoff, niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl; R^1 bezeichnet Carboxy, Carbamoyl oder niederes Alkoxycarbonyl, niederes Alkanoyloxymethoxycarbonyl, di-niederes Alkylamino geradkettiges C_{2-4} -Alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl, R^2 und R^3 bezeichnen Wasserstoff; A ist die Stellung 4 und bezeichnet eine direkte Bindung oder Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

6. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung nach Punkt 3 der Formel III



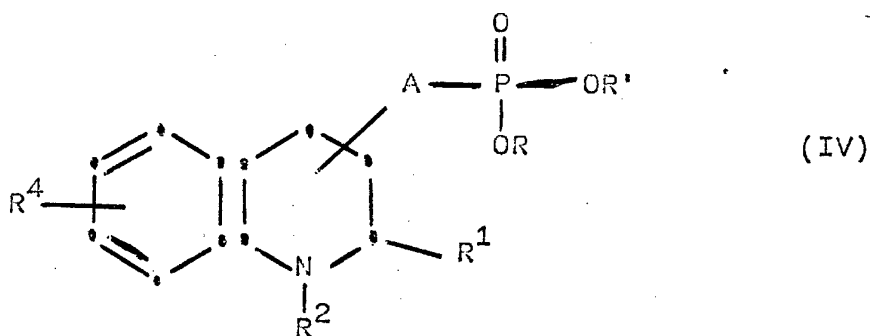
(III)

hergestellt wird, worin die ganzen Zahlen 1, 2 oder 3 bezeichnet; R und R' bezeichnen unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl; R¹ bezeichnet Carboxy, pharmazeutisch akzeptables verestertes Carboxy nach der vorliegenden Definition oder Carbamoyl; R² bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkanoyl, Benzoyl oder Benzoyl, substituiert durch niederes Alkyl, durch niederes Alkoxy, durch Halogen oder Trifluormethyl; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz der benannten Verbindung mit einer salzbildenden funktionellen Gruppe.

7. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel III nach Punkt 6 hergestellt wird, worin die ganzen Zahlen 1, 2 oder 3 bezeichnet; R und R' bezeichnen Wasserstoff oder niederes Alkanoyloxymethyl; oder R oder R' bezeichnen Wasserstoff und der andere Teil niederes Alkyl, Benzyl, niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl; R¹ bezeichnet Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl, niederes Alkanoyloxymethoxycarbonyl, di-niederes Alkylamino geradkettiges C₂₋₄-Alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl, R² bezeichnet Wasserstoff; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.
8. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel III nach Punkt 6 hergestellt wird, worin die ganzen Zahlen 1, 2 oder 3 bezeichnet, R und R' bezeichnen Wasserstoff; R¹ bezeichnet Carboxy

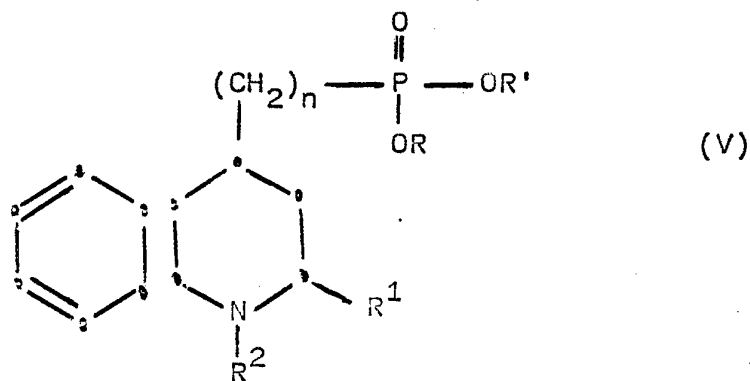
oder niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkanoyloxy-methoxycarbonyl, di-niederes Alkylamino geradkettiges C₂₋₄-Alkoxy-carbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl; R² bezeichnet Wasserstoff; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

9. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung nach Punkt 8 hergestellt wird als cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.
10. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung nach Punkt 8 hergestellt wird als cis-4-(3-Phosphonopropyl)-2-piperidincarbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.
11. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung nach Punkt 8 hergestellt wird als cis-4-Phosphonomethyl-2-piperidincarbonsäureethylester oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.
12. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung nach Punkt 1 der Formel IV



hergestellt wird, oder ein Perhydro-Derivat derselben, worin R und R' unabhängig voneinander darstellen Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, Benzyl, substituiert an Phenyl durch Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy; niederes Alkanoyloxymethyl, niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl oder Cycloalcyl; R¹ bezeichnet Carboxy oder pharmazeutisch akzeptables verestertes oder amidiertes Carboxy; R² bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl-niederes Alkyl, oder Acyl; R⁴ bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl; A bezeichnet eine direkte Bindung oder niederes Alkylen; oder ein Salz derselben.

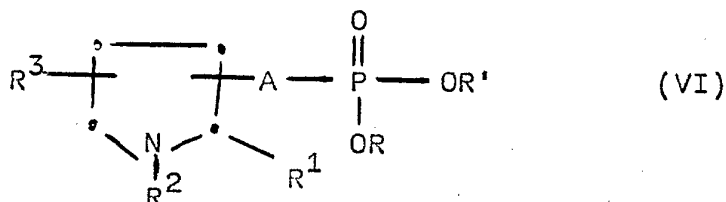
13. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung nach Punkt 12 der Formel V



hergestellt wird oder ein Perhydrochinolinderivat derselben, worin die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bezeichnet, R und R' bezeichnen unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl; R¹ bezeichnet Carboxy,

pharmazeutisch akzeptables verestertes Carboxy nach der vorliegenden Definition oder Carbamoyl; R^2 bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkanoyl, Benzoyl oder Benzoyl, substituiert durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz benannter Verbindung mit einer salzbildenden funktionellen Gruppierung.

14. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung von Formel V nach Punkt 13 hergestellt wird, worin die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bezeichnet; R und R' bezeichnen Wasserstoffe; R^1 bezeichnet Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl, niederes Alkanoyloxy-methoxycarbonyl, di-niederes Alkylamino geradkettiges C_{2-4} -Alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl; R^2 bezeichnet Wasserstoff; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.
15. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung nach Punkt 14 hergestellt wird als cis-4-Phosphonomethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.
16. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung nach Punkt 1 der Formel VI



hergestellt wird oder eine Verbindung der Formel VI mit einer Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 des Pyrrolidinyrings, wo R und R' unabhängig voneinander darstellen Wasserstoff, niederes Alkyl, Benzyl, substituiert an Phenyl durch Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxymethyl oder niederes Alkanoyloxymethyl, substituiert an Oxymethyl durch niederes Alkyl, oder Cycloalkyl; R¹ bezeichnet Carboxy oder pharmazeutisch akzeptables verestertes oder amidiertes Carboxy; R² bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl oder Acyl; R³ bezeichnet Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aryl-niederes Alkyl; A bezeichnet niederes Alkyl; oder ein Salz derselben.

17. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel VI nach Punkt 16 hergestellt wird, worin die phosphono-tragende Gruppe an der Stellung 3 oder 4 angelagert ist, R und R' bezeichnen unabhängig voneinander Wasserstoff oder tieferes Alkanoyloxymethyl; R¹ bezeichnet Carboxy, tieferes Alkoxycarbonyl, tieferes Alkanoyloxymethoxycarbonyl, di-niederes Alkylamino-geradkettiges C₂₋₄-Alkoxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl, oder Carbamoyl; R² und R³ bezeichnen Wasserstoff; A bezeichnet Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.
18. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung nach Punkt 17 hergestellt wird als 4-Phosphonomethylpyrrolidin-2-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.