



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 164536

(51) Int. Cl.⁸ C 07 D 209/52

(21) Patentsøknad nr. **834626**

(22) Inngivelsesdag 15.12.83

(24) Løpedag 15.12.83

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT,**
Postfach 800320,
D-6230 Frankfurt am Main 80,
DE.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 18.06.84

(44) Utlegningsdag 09.07.90

(72) Oppfinner **HANSJÖRG URBACH, Kronberg/Taunus,**
RAINER HENNING, Frankfurt am Main,
VÖLKER TEETZ, Hofheim am Taunus,
REINHARD BECKER, Wiesbaden,
DE.

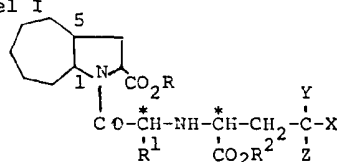
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor AS, Oslo.

(30) Prioritet begjært 16.12.82, DE, nr. 3246503

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK AKTIVE
DERIVATER AV CIS, ENDO-2-AZABICYKLO-[5,3,0]-DECAN-3-KARBOK-
SYLSYRE, SAMT MELLOMPRODUKTER FOR ANVENDELSE VED FREMSTILLING
DERAV.**

(57) Sammendrag

Derivater av cis, endo-2-azabi-
cyklo-[5,3,0]-decan-3-karboksytsyre
med formel I



hvor R betyr hydrogen, alkyl, alke-
nyl eller aralkyl, R¹ betyr hydro-
gen, allyl, vinyl eller en side-
kjede av en eventuelt beskyttet na-
turlig forekommende α-aminosyre,
R² betyr hydrogen, alkyl, alkenyl
eller aralkyl, Y betyr hydrogen
eller hydroksey, Z betyr hydrogen
eller Y og Z betyr sammen oksygen,
X betyr alkyl, alkenyl, cykloalkyl,

aryl, som kan være mono-, di- eller
trisubstituert med alkyl, alkoksy,
hydroksey, halogen, nitro, amino,
alkylamino, dialkylamino, eller
metylendioksy, eller betyr indol-
3-yl, samt deres fysiologisk tål-
bare salter. Det omtales frem-
gangsmåte til deres fremstilling,
midler som inneholder dem, og deres
anvendelse som blodtrykkssenkende
midler.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

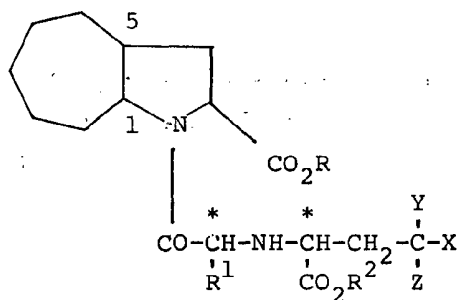
164536

1

Fra EP-A 37 231 er oktahydro-1H-indol-2-karoboksylysyrerederiva-
ter kjente. Disse har blodtrykksenkende virkning.

Den europeiske patentsøknad EP-A 50 800 vedører karboksy-
alkyl-dipeptider og EP-A 84 164 cis, ekso- og trans-forbin-
delser av bicykliske aminosyrerederivater. Det beskrives
dessuten fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene,
samt anvendelse av disse som ACE-inhibitorer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av terapeutisk
aktive azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-karboksylsyre med formel I



hvor i hydrogenatomene ved brohode-C-atomene 1 og 5 er
ciskonfigurert til hverandre, og karboksygruppen ved C-atom 3
er endoplassert til det bicykliske ringsystemet, hvori

R betyr hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl eller (C₆-
C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl,

R¹ betyr en sidekjede av en eventuelt beskyttet tyrosin,
lysin eller alanin,

R² betyr hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl eller
fenyl-(C₁-C₄)-alkyl,

Y betyr hydrogen eller hydroksey,

Z betyr hydrogen eller

Y og Z betyr sammen oksygen,

X betyr fenyl, som kan være mono-, di- eller trisubstituert
med (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, hydroksey, halogen, nitro,
amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino eller
metylendiokso,

samt deres fysiologisk tålbare salter.

164536

2

Foretrukket er fremstilling av forbindelser med formel I, hvori

R betyr hydrogen,

R¹ betyr en eventuelt acylert sidekjede av lysin eller den O-alkylerte sidekjede av tyrosin,

5 R² betyr hydrogen, metyl, etyl, benzyl eller tert.-butyl,

X betyr fenyl eller med fluor og/eller klor mono- eller di-substituert fenyl,

Y betyr hydrogen eller hydroksy,

Z betyr hydrogen eller

10 Y og Z betyr sammen oksygen.

Som spesielt foretrukkede forbindelser skal det

nevnes:

N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo- $\angle$ 5,3,0 $\overline{7}$ -decan-3-S-karboksylsyre,

15 N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo, 2-azabicyklo- $\angle$ 5,3,0 $\overline{7}$ -decan-3-S-karboksylsyre,

N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-lysyl-cis, endo-2-aza-bicyklo- $\angle$ 5,3,0 $\overline{7}$ -decan-3-S-karboksylsyre,

20 N-(1-S-karboksy-3-fenyl-propyl)-S-lysyl-cis, endo-2-azabicyklo- $\angle$ 5,3,0 $\overline{7}$ -decan-3-S-karboksylsyre,

N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-O-etyl-S-tyrosyl-cis, endo-2-azabicyklo- $\angle$ 5,3,0 $\overline{7}$ -decan-3-S-karboksylsyre og

N-(1-S-karbetoksv-3-fenyl-propyl)-O-metyl-S-tyrosyl-cis, endo-2-azabicyklo- $\angle$ 5,3,0 $\overline{7}$ -decan-3-S-karboksylsyre.

25 Hvis R¹ betyr en sidekje av beskyttet tyrosin, lysin eller alanin er som beskyttelsesgrupper i peptidkjemien vanlige grupper foretrukket (sml. Houben-Weyl, bind XV/1 og XV(2)). I tilfelle at R¹ betyr den beskyttede lysinsidekjede, foretrekkes de kjente aminobeskyttelsesgrupper, spesielt imidlertid (C₁-C₆)-alkanoyl.

30 I tilfelle at R¹ betyr den beskyttede tyrosinsidekjede, foretrekkes eterbeskyttelsesgruppen ved oksygen, spesielt (C₁-C₆)-alkyl, spesielt foretrukket beskyttelsesgruppe er metyl og etyl.

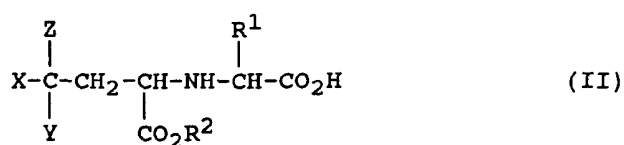
Som salter kommer det spesielt på tale hydrokloridene, maleinatene, tartratene resp. alkali- Ca-, Mg-, og Zn-saltene.

35 Chiralitetssentrene ved de med en stjerne (*) markerte C-atomer av kjeden og ved C-atom 3 og bicyklusen kan såvel ha R- som også S-konfigurasjon. Foretrukket er imidlertid forbindelser hvori disse sentre foreligger i S-konfigurasjon, med det unntak at ved (NH-CHR¹-CO) = Cys er R-konfigurasjon av dette sentrum foretrukket.

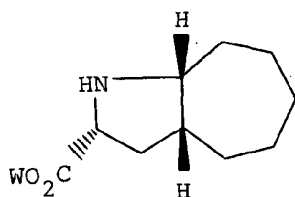
164536

3

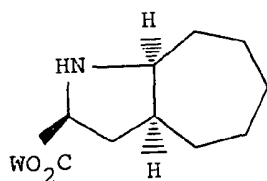
Forbindelsene med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at en forbindelse med formel II:



hvor X , Y , Z , R^1 og R^2 har den ovenfor ved formel I angitte betydning med unntak av $\text{R}^2 = \text{hydrogen}$, omsettes med en forbindelse med formel (IIIa) eller (IIIb) eller racematet



(IIIa)



(IIIb)

164536

4

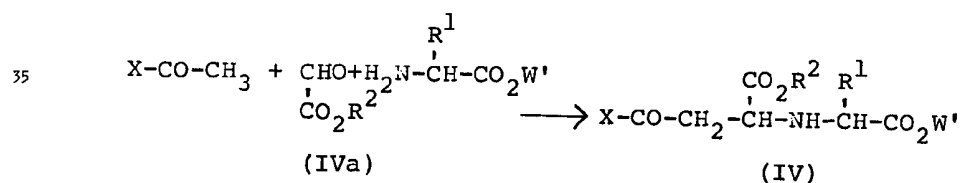
hvor i W betyr en karboksyforestrende gruppe til forbindelsen med formel (I), disse overføres eventuelt ved hydrogenering, syre og/eller basebehandling til forbindelsen med formel (I) (R og/eller $R^2 = H$), således dannede forbindelser forestres eventuelt på i og for seg kjent måte og/eller overføres i deres fysiologisk tålbare salter.

Ved oppfinnelsen tilveiebringes videre mellomprodukt for anvendelse ved fremstilling av forbindelsene med formel (I), som er kjennetegnet ved formelen (IIIa) og/eller (IIIb) hvor i W betyr hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_7) eller (C_8) -fenylalkyl eller nitrobenzyl.

Diastereomere med formel I kan eksempelvis adskilles ved krystallisering eller kromatografi.

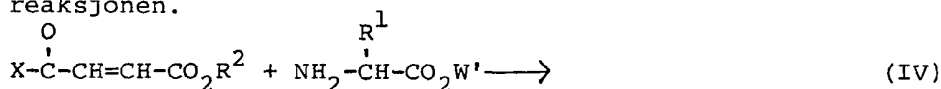
Forbindelsene med formel II er allerede foreslått. Slike for $X = \text{fenyl}$, $Y = H$, $Z = H$, $R^1 = CH_3$ eller $R^2 = CH_3$ eller C_2H_5 er kjent (f.eks. fra europeisk patentskrift 0037 231) og tilgjengelig på forskjellige måter. Benzylesteren ($R^2 = \text{benzyl}$) kan fremstilles på analog måte.

Mannich-reaksjonen av acetofenoner med formel IVa, hvor i X betyr eventuelt som ovenfor substituert aryl med glykoksylysyreestere og α -aminosyreestere fører til forbindelse med formel II, hvor i Y og Z sammen betyr oksygen (IV). I formel IV betyr W' en hydrogenolytisk basisk eller surt avspaltbar rest, fortrinnsvis benzyl eller tert.-butyl, X har eventuelt de ovenfor definerte betydninger. I tilfelle av benzylestere ($W' = \text{benzyl}$) er imidlertid R^2 ikke benzyl. Ved hydrogenolyse av disse forbindelser med Pd oppstår forbindelser med formel II, hvor i Y og Z betyr hydrogen.



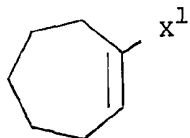
Forbindelser med formel II hvori Y og Z sammen betyr oksygen, kan likeledes fremstilles ved Michael-addisjon av tilsvarende keto-akrylsyreestere med α -aminosyreestere i høye utbytter. Esterspaltning fører til de samme produkter som Mannich-

reaksjonen.

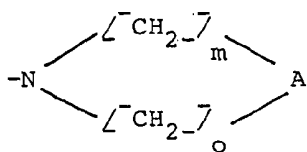


De diastereomere med den foretrukkede S,S-konfigurasjon oppstår ved anvendelse av L-alaninestere i overveiende mengde og kan fremstilles ved krystallisasjon eller kromatografisk adskillelse av esteren på kiselgel.

Cis, endo-2-azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-karboksylsyreestere med formel IIIa og b er tilgjengelig fra enaminer av cykloheptanon med formel VI, hvori X^1 betyr dialkylamino med 2 til 10 C-atomer eller betyr en rest med formel VII, hvori m og o betyr et helt tall fra 1 til 3, (m+o) ≥ 3 og A betyr CH_2 , NH, O eller S,



(VI)

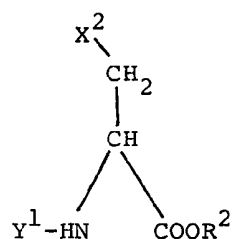


(VII)

og N-acylerte β -halogen- α -aminokarboksylsyreestere med formel VIII, hvori, X^2 betyr en nukleofug gruppe, fortrinnsvis klor eller brom, Y^1 betyr alkanoyl med 1 til 5 C-atomer, aroyl med 7 til 9 C-atomer eller andre i peptidkjemien vanlige, sure, avspaltbare beskyttelsesgrupper og R^2 betyr alkyl med 1 til 5 C-atomer eller aralkyl med 7 til 9 C-atomer

164536

6

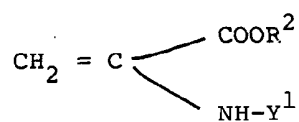


(VIII)

5

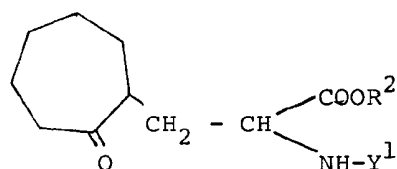
eller med akrylsyreestere av formel IX, hvori Y^1 og R^2 har overnevnte betydning,

10



(IX)

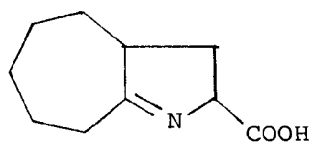
idet man omsetter disse til forbindelse med formel X, hvori R^2 og Y^1 har overnevnte betydning,



(X)

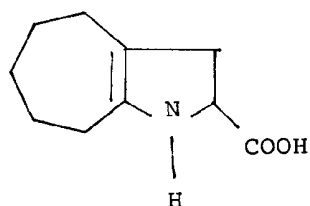
cykliserer disse ved hjelp av sterke syrer under acylamid- og esterspaltning til forbindelser med formel Xa eller b

15



a (XI)

20



b

35

overfører disse ved katalytisk hydrogenering i nærvær av overgangsmetallkatalysatorer, eller ved reduksjon med boran-amin-komplekser eller komplekse borhydrider i lavere alkoholer i forbindelser med formel IIIa og/eller b, hvori W betyr hydrogen og eventuelt forestrer til forbindelse med formel IIIa og/eller b, hvori W betyr alkyl med 1 til 6 C-atomer eller aralkyl med 7 til 8 C-atomer.

Racemiske blandinger bestående av forbindelser med formel IIIa og IIIb, kan hvis det er ønskelig, skilles fra hverandre etter de kjente metoder for racematspaltning (sml. f. eks. Quart. Rev. 25 (1971) 323 ff).

De bicykliske aminosyrer med formel IIIa og b, har cis, endo-konfigurasjonen, dvs. $-CO_2W$ -gruppen er vendt mot cykloheptanringen. Også alle ytterligere i foreliggende beskrivelse oppførte 2-azabicyklo- $\left[5,3,0\right]$ -decan-3-karboksytsyre-derivater foreligger i cis, endo-konfigurasjon.

Foretrukkede enaminer er f. eks. pyrrolidinocyklohepten og morfolinocyklohepten. Cykliseringen av alkyleringsproduktene med formel X foregår fortrinnsvis med vandig klorhydrogensyre. Forbindelsene med formel IIIa og b (med W = H) eller deres racemiske blanding, kan forestres etter de ved aminosyre vanlige metoder, (se f. eks. Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie bind VIII) 1952)), f. eks. med tionylklorid/benzylalkohol eller isobutylen/svovelsyre. Etter tilsvarende opparbeidelse får man forbindelse med formel IIIa og/eller b i form av den fri base eller salt.

De nye forbindelser med formel I har en langvarig intens blodtrykkssenkende virkning. De er sterke hemmere av angiotensin-converting-enzymet (ACE-hemmere) og kan anvendes til bekjempelse av høyt blodtrykk av forskjellig genese. Også deres kombinasjon med andre blodtrykkssenkende, karutvidende eller diuretisk virksomme forbindelser er mulige. Typiske representanter av denne virksomme klasse, er f. eks. omtalt i Erhardt-Ruschig, Arzneimittel, 2 opplag, Weinheim 1972. Anvendelsen kan foregå intravenøst, subkutan eller peroralt.

164536

8

Dosering ved oral inngivning ligger ved 1 - 100 mg, fortrinnsvis 1 - 50, spesielt 1 - 30 mg/enkeltdose for en voksen av normal vekt, dette tilsvarer 0,013 til 1,3 mg/kg/dag, fortrinnsvis 0,013 til 0,7 mg/kg/dag, spesielt 0,013 til 0,4 mg/kg/dag. Den kan i tyngre tilfelle også økes da toksiske egenskaper hittil ikke er iaktatt. Også en nedsettelse av dosen er mulig, og fremfor alt hensiktsmessig, når det samtidig administreres diuretika.

Fremgangsmåten ifølge forbindelsen skal forklares nærmere ved hjelp av følgende eksempler.

¹H-NMR-data refererer seg, når intet annet er angitt til CDCl₃-oppløsninger, og er δ-verdier.

Eksempel 1

N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo- $\left[5,3,0\right]$ -decan-3-S-karboksylsyre

(1) 2-acetylamino-3-(2-okso-cykloheptyl)-propionsyremetylester

25,7 g 3-klor-2-acetylamino-propionsyremetylester og 30 g cykloheptenopyrrolidin holdes i 170 ml DMF 36 timer ved værelsestemperatur. Man inndamper i vakuum, opptar residuet i litt vann, innstiller med kons. saltsyre på pH 2, og ekstraherer 2 ganger med hver gang 200 ml eddikester. Ved inndampning av den organiske fase blir det tilbake lysegul olje. Utbytte 44 g.

¹H-NMR: 2,1 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,4-4,8 (m, 1H).

(2) cis, endo-2-azabicyklo- $\left[5,3,0\right]$ -decan-3-karboksylsyrehydroklorid

44 g av det under (1) fremstilte acetylamino-derivat kokes i 250 ml 2-n saltsyre i 90 minutter under tilbakeløp. Man inndamper i vakuum, opptar residuet i iseddik, blander med 2 g Pt/C (10 % Pt) og hydrogenerer. Etter filtrering inndampes og residuet krystalliseres fra eddikester/diisopropyleter.

Sm.p.: 252-256°C (inneholder ifølge NMR dessuten eddiksyre).

Utbytte: 20 g.

(3) cis, endo-2-azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-karboksylsyre-benzylester-hydroklorid

7,7 g av den under (2) fremstilte karboksylsyre haes i en iskald blanding av 70 ml benzylalkohol og 7,1 ml tiomylklorid og henses 48 timer ved 5°C. Etter inndampning i vakuum krystalliserer 7,3 g av benzylesteren av diisopropyleter. ¹H-NMR (av basen i CDCl₃, 400 MHz), 1,1-2,0 (m, 11H), 2,1 (s, 1H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 5,2 (dd, 2H), 7,3 (s, 5H).

(4) N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-S-karboksylsyrebenzylester

3,5 g av den ifølge (3) fremstilte benzylesteren bringes til reaksjon med 1,7 g HOBt, 3,6 g N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl)-S-alanin, 2,7 g dicykloheksylkarbodiimid og 1.6 ml N-etylmorfolin i 15 ml dimetylformamid. Etter 10 timers omrøring ved værelsestemperatur suges utfelt dicykloheksylurinstoff fra, det inndampes, opptas i metylenklorid og utrystes to ganger med mettet NaHCO₃-oppløsning. Den organiske fase inndampes etter tørkning og det dannede råprodukt (6,3 g) kromatograferes med cykloheksan/eddikester i forhold 2:8, over en søyle av kiselgel. Den først eluerte isomere er S,S,S-forbindelsen, et senere eluat gir ved inndampning S,S,R-forbindelsen.

R_f av S,S,S-forbindelsen: 0,46 (SiO₂, cykloheksan/eddikester 1:4).

R_f av S,S,R-forbindelsen: 0,38.

(5) N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-karboksylsyrehydroklorid

0,5 g av S,S,S-benzylesteren fra (4) oppløses i 15 ml etanol og avbenzyleres hydrogenolytisk under tilsetning av 0,1 g 10 % Pd/C ved normaltrykk. Etter opptak av den beregnede mengde hydrogen, frafiltreres katalysatoren og inndampes i vakuum.

Utbytte: 0,45 g olje. Den oppløses i etanol og innstilles med etanolisk HCl på pH 4,5. Det inndampes og residuet utdrives med diisopropyleter. Sm.p. fra 124°C under

164536

10

spaltning. Ved tilsetning av vandig sinksalt til en kons. metanolisk oppløsning av tittelforbindelsen (zwitterion) kan det fåes termisk spesielt stabilt sink-komplekssalt.

5 $^1\text{H-NMR}$: 0,9-3,1 (m, 24H), 3,2-4,9 (m, 5H), 7,2 (s, 5H).

(6) N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo- γ -5,3,0-decan-3-R-karboksylsyrehydroklorid

10 Forbindelsen fremstilles analogt fremgangsmåten fra eksempel I (5) fra S,S,R-benzylesteren fra eksempel I (4).

$^1\text{H-NMR}$: 1,0-3,1 (m, 24H), 3,3-4,9 (m, 5H), 7,2 (s, 5H).

Eksempel II

15 (1) cis, endo-2-azabicyklo- γ -5,3,0-decan-3-karboksylsyre-tert.-butylester

2,5 g 2-azabicyklo- γ -5,3,0-decan-3-karboksylsyrehydroklorid fra eksempel I (2) bringes i 25 ml dioksan til reaksjon med 25 ml isobutylene og 2,5 ml kons. svovelsyre. Etter 10 timer ved værelsestemperatur gjøres det alkalisk med natronlut, inndampes i vakuum, blandes med 100 ml vann, og esteren utetres. Etter eterens avdampning får man 2 g farveløs olje.

$^1\text{H-NMR}$: 1,1-2,0 (m, 11H), 1,2 (s, 9H), 2,1 (s, NH), 2,2-2,5 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H).

25 (2) N-(1-S-karbobenzylloxy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alanin-tert-butylester

12,0 g acetofenon, 17 g glyoksylsyrebenzylester og 31,7 g S-alanin-tert.-butylester-toluensulfonat oppvarmes i 200 ml iseddik til 45-50°C i 24 til 48 timer. Reaksjonen følges 30 tynnsjikt-kromatografisk og avbrytes ved det optimale omsetningspunkt. Man inndamper godt i vakuum, innstiller med vandig bikarbonatoppløsning basisk og ekstraherer med eddikester. Man inndamper den organiske fase best mulig, og krystalliserer S,S-isomere fra cykloheksan/petroleter. R,S-forbindelsen forblir 35 best mulig i oppløsning. For oppnåelse av podningskrystaller lønner det seg en kromatografi av råblandingen på kiselgel i systemet cykloheksan/eddikester 2:1, hvortil det settes 0,1 % trietylamin. S,S-forbindelsen elueres som annen av de to diastereomere. Man får 9 g.

Analyse:		C	H	N
$C_{24}H_{29}NO_5$: beregnet:		70,1	7,1	3,4
funnet:		70,0	6,9	3,5

5 (3) N-(1-S-karbobenzoyloksy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alanin-trifluoracetat

8 g av Mannich-kondensasjonsproduktet fra (2) oppløses i 25 ml vannfri trifluoreddiksyre og henses i 1 time ved værelsestemperatur. Man inndamper i vakuum, blander med diisopropyleter, og utfeller petroleter. Man får 7,2 g amorft stoff.

10 Analyse:		C	H	N
$C_{22}H_{22}NO_7F_3$ beregnet		56,3	4,7	3,0
funnet		56,0	4,8	3,1

Molvekt: 469.

15 (4) N-(1-S-karbobenzoyloksy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-karboksylsyre-tert.-butylester

3,5 g av N-substituerte alanin fra (3) reagerer med 2,1 g cis, endo-2-azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-karboksylsyre-tert.-butylester fra eksempel II (1) analogt eksempel I (4). Man får etter kromatografi over kiselgel 2 g av tittelforbindelsen.

(5) N-(1-S-karbobenzoyloksy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-karboksylsyre

25 2 g av tert.-butylesteren fra (4) oppløses i 50 ml trifluoreddiksyre, og henses i 1 time ved værelsestemperatur.

Man inndamper i vakuum, opptar den gjenblivende harpiks i eddikester og nøytraliserer med vandig bikarbonat. Fra eddikesterfasen utvinnes 1,4 g av tittelforbindelsen.

30 Analyse:		C	H	N
$C_{30}H_{36}N_2O_6$: beregnet		69,2	7,0	5,4
funnet		68,9	7,1	5,2

(6) N-(1-S-karboksy-3-R, S-hydroksy-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo- γ -5,3,0 γ -decan-3-karboksylsyre

1 g N-(1-S-karbobenzyloksy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo- γ -5,3,0 γ -decan-3-karboksylsyre oppløses i 50 ml etanol, blandes med 150 mg Pd/BaSO₄, og hydrogeneres ved normaltrykk. Etter opptak av den beregnede hydrogenmengde filtreres, inndampes og kromatograferes over kiselgel i oppløsnings-systemet CHCl₃/CH₃OH/CO₂H 50:20:5. Utbytte: 0,6 g.

10 (7) N-(1-S-karbobenzyloksy-3-R,S-hydroksy-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo- γ -5,3,0 γ -decan-3-karboksylsyre

1 g N-(1-S-karbobenzyloksy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo- γ -5,3,0 γ -decan-3-karboksylsyre oppløses i 50 ml av en blanding av acetonitril og vann, og reduseres med 150 g NaBH₄. Etter 12 timer inndampes til tørrhet, innstilles nøytralt med fortynnet saltsyre, og tittelforbindelsen ekstraheres med eddikester. For å fjerne borsyre og andre forurenninger kromatograferes over kiselgel med CHCl₃-CH₃OH-CH₃COOH 50:10:5.

20 Eksempel III

Generell metode: Esterforsåpning for fremstilling av forbindelse med formel I med R² = H.

1 g av den tilsvarende etyl- eller benzylester med formel I (R = H) oppløses i 200 ml dimetoksyetan. Man tilsetter en dråpe av en fortynnet indikatoropløsning, f. eks. bromtymolblå, og tilsetter under sterk omrøring i løpet av 5 minutter en ekvivalent mengde 4-n KOH(vandig) således at indikatoren ved reaksjonens avslutning viser en pH-verdi på 9-10. Deretter innstilles med saltsyre på pH 4, inndampes i vakuum til tørrhet, og opptas i 25 ml eddikester og filtreres. Ved inndampning av eddikesteren fremkommer dikarboksylsyrene som faste krystallinske eller amorfe forbindelser. Utbytterne ligger mellom 60 og 95 %.

Eksempel IIIa

N-(1-S-karboksy-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo- γ -5,3,0-decan-3-S-karboksylsyre

1 g N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo- γ -5,3,0-decan-3-S-karboksylsyre fra eksempel I (5) forsåpes som angitt ifølge eksempel III (1 time) og opparbeides. Utbytte: 0,85 g
m/e: 416.

Eksempel IV

10 N-(1-S-karbetoksy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alaninbenzyl-ester

65,7 g 4-fenyl-4-okso-buten-2-karboksylysreetyler (benzoylakrylsyreetyler) oppløses i 225 ml etanol og der-
15 til settes 1 ml trietylamin. Til denne oppløsning dryppes ved værelsestemperatur en oppløsning av 70 g S-alaninbenzylester i 90 ml etanol hurtig. Det omrøres 2 timer ved værelsestemperatur, og deretter avkjøles oppløsningen. Det utkrystalliserer S,S-isomere.

20 Utbytte: 94,3 g, sm.p. 73-74°C.
 $[\alpha]_D^{20} = +17,8^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

Eksempel V

N-(1-S-karbetoksy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alanin

0,5 g av forbindelsene fra eksempel IV, oppløses
25 i 40 ml etanol, tilsettes 0,1 g Pd/C 10 %-ig, og hydrogeneres ved værelsestemperatur og normaltrykk.

Utbytte: 300 mg, sm.p. 210-220°C,

¹N-NMR (DMSO-d₆): 1,0-1,4 (t, 6H), 3,2-5,0 (m, 8H),
7,2-8,2 (m, 5H),

30 Eksempel VI

N-(1-S-karbetoksy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyklo- γ -5,3,0-decan-3-S-karboksylsyre-benzyl-
ester

35 Forbindelsen fremstilles av cis, endo-2-azabicyklo- γ -5,3,0-decan-3-S-karboksylysrebenzylester-hydroklorid og N-(1-S-karbetoksy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alanin fra eksempel V analogt fremgangsmåten som er omtalt i eksempel I (IV).

164536

14

Eksempel VII

N-(1-S-karbetoksy-3-okso-3-fenyl-propyl)-S-alanyl-cis,
endo-2-azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-S-karboksylsyre

1 g av benzylesteren fra eksempel VI oppløses i 30 ml etanol, hydrogeneres med 100 ml Pd/C (10 %-ig) ved værelses-
 5 temperatur og normaltrykk. Etter opptak av en molekvivalent hydrogen avbrytes hydrogeneringen, katalysatoren frafiltreres, oppløsningen inndampes. Utbytte: 600 mg olje.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,0-3,0 (m, 19H), 3,2-4,9 (m, 10H), 7,2-8,1 (m, 5H).

10

Eksempel VIII

N_α -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-lysyl-cis,
endo-2-azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-S-karboksylsyre-dihydro-
klorid

15 (1) N_α -(1-S-karbetoksy-3-okso-3-fenyl-propyl)- N_ϵ -benzyl-
oksykarbonyl-S-lysinbenzylester

10 g 4-fenyl-4-okso-buten-2-karboksylysreetyler opløses i 100 ml etanol. Dertil settes 19,1 g N_ϵ -benzyloksykarbonyl-S-lysinbenzylester og 0,2 g trietylamin. Oppløsningen
 20 omrøres 3 timer ved værelsestemperatur, inndampes deretter i vakuum. Det oljeaktige residu (31 g) oppløses i isopropanol/diisopropyleter og avkjøles. Det krystalliserer 13 g N_α -(1-S-karbetoksy-3-okso-3-fenyl-propyl)- N_ϵ -benzyloksykarbonyl-S-lysinbenzylester.

25 $[\alpha]_D^{20} = 3,5^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 1,0-1,4 (tr, 3H), 1,0-2,0 (m, 9H), 2,0-2,6 (bred s, 1H), 2,9-3,9 (m, 6H), 3,9-4,4 (q, 2H), 4,6-4,9 (bred s, 1H), 5,0-5,2 (dobbelt s, 4H), 7,1-8,1 (m 15H).

30 (2) N_α -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)- N_ϵ -benzyloksy-
karbonyl-S-lysin

4,0 g av det i eksempel VIII (1) fremstilte lysinbenzylesterderivat oppløses i 50 ml iseddik, hertil settes 0,6 Pd/C (10%-ig) og 0,6 g kons. svovelsyre. Det hydrogeneres 6 timer ved værelsestemperatur, og under normaltrykk. Deretter frasuges
 35 fra katalysatoren, den etanoliske oppløsning omrøres med 1,4 g fast natriumhydrogenkarbonat. Oppløsningen innroteres og residuet oppløses i vann. Den vandige fase ekstraheres med eddik-

ester og metylenklorid. De organiske faser kasseres, og den vandige fase inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet utrøres med metanol. Etter metanolens avdampning blir det tilbake en oljeaktig residu som blir fast ved behandling med diisopropyleter.

- 5 Utbytte av N_{α} -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-lysin: 2,0 g.
 1H -NMR (D_2O): 1,0-1,4 (tr, 3H), 1,0-2,5 (m, 9H), 2,5-4,4 (m, 9H),
 3,9-4,4 (q, 2H), 4,5-5,0 (m, 1H), 7,1-7,6 (m, 5H),
 m/e: 336 g.

- 10 3,4 g N_{α} -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-lysin
 oppløses i 30 ml metylenklorid, og avkjøles til $0^{\circ}C$. Dertil
 settes under isavkjøling 2,1 g trietylamin og deretter til-
 dryppes 1,9 g klormaursyrebenzylester. Det omrøres 1 time ved
 $0^{\circ}C$, deretter bringes til værelsestemperatur. Metylenklorid-
 oppløsningen utrustes deretter med vann, natriumkarbonatoppløsning
 15 og vann. Etter tørkning inndampes, og det oljeaktige residu
 kromatograferes over kiselgel med metylenklorid/metanol. Det
 fåes 2,0 g N_{α} -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)- N_{ϵ} -benzyloksykarbo-
 nyl-S-lysin.

- 20 1H -NMR ($CDCl_3/D_2O$): 1,0-1,4 (tr, 3H), 1,0-2,5 (m, 9H), 2,5-4,4
 (m, 9H), 3,9-4,4 (q, 2H), 4,4-5,0 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,1-7,5
 (m, 10H).

- (3) N_{α} -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)- N_{ϵ} -benzyloksy-
 karbonyl-S-lysin-cis, endo-2-azabicyklo- $\angle$ 5,3,0 $\overline{7}$ -decan-3-S-
 25 karboksylsyrebenzylester

- a) 560 mg 2-azabicyklo- $\angle$ 5,3,0 $\overline{7}$ -decan-3-karboksylsyre-
 benzylester-hydroklorid, fremstilt ifølge eksempel I (3), om-
 settes med 940 mg N_{α} -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)- N_{ϵ} -benzyl-
 oksykarbonyl-S-lysin, fremstilt ifølge eksempel VIII (2), ana-
 30 logt eksempel I (4). Man får etter opparbeidelse 1,5 g olje
 som er en blanding av 2 diastereomere forbindelser.

- Diastereomerblandingen adskilles søylekromatografisk
 med kiselgel og cykloheksan/eddikester 2:1 som elueringsmiddel
 i enkeltkomponentene. Den først eluerte isomere er overnevnte
 35 forbindelse. Det fåes 0,6 g olje.

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,0-2,6 (m, 23H), 2,6-4,5 (m, 8H),
 etter H/D-ut- 4,6-5,0 (m, 2H), 5,1-5,3 (dobbelt s,
 veksling med 4H, 7,1-7,6 (m, 15H).
 D_2O).

164536

16

b) Det senere eluat gir 0,4 g N_{α} -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)- N_{ϵ} -benzyloksykarbonyl-S-lysyl-cis, endo-2-azabicyklo-
 $\angle$ -5,3,0]-decan-3-karboksytsyre-benzylester

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,0-2,6 (m, 24H), 2,6-4,4 (m, 8H),
 5 etter H/D-ut- 4,5-5,0 (m, 2H), 5,1-5,3 (dobbel t s,
 veksling med 4H), 7,1-7,5 (m, 15H).
 D_2O)

(4) N_{α} -(1-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-lysyl-cis, endo-
 2-azabicyklo- $\angle$ -5,3,0]-decan-3-S-karboksytsyre-dihydroklorid

10 500 mg N_{α} -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)- N_{ϵ} -benzyl-
 oksykarbonyl-S-lysyl-cis, endo-2-azabicyklo- $\angle$ -5,3,0]-decan-3-S-
 karboksytsyrebenezylester fra eksempel VIII (3a) oppløses i 20 ml
 etanol og avbenzyleres hydrogenolytisk under tilsetning av 0,1 g
 10 %-ig Pd/C ved normaltrykk. Etter avslutning av hydrogenopp-
 15 taket, frafiltrereres katalysatoren, den etanoliske oppløsning
 blandes med etanolisk klorhydrogenoppløsning til pH 1, etanolen
 avdampes i vakuum. Residuet blandes med diisopropyleter, idet
 produktet blir fast. Det fåes 200 mg.

1H -NMR av betainet 1,0-2,5 (m, 23H), 2,6-4,4 (m, 8H),
 20 ($CDCl_3$, etter H/D- 4,4-4,9 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)
 utveksling med D_2O):

Eksempel IX

N_{α} -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-lysyl-cis, endo-
 2-azabicyklo- $\angle$ -5,3,0]-decan-3-R-karboksytsyre-dihydroklorid

25 0,3 mg av den tilsvarende benzylester fra eksempel
 VIII (3b) omsettes analogt eksempel VIII (4) og opparbeides.
 Det fåes 130 mg av karboksytsyre fra dihydroklorid.

1H -NMR av betainet 1,0-2,6 (m, 24H), 2,6-4,4 (m, 8H),
 30 ($CDCl_3$, etter H/D- 4,4-4,8 (m, 2H), 7,2 (s, 5H)
 utveksling med D_2O):

Eksempel X

N_{α} -(1-S-karboksy-3-fenyl-propyl)-S-lysyl-cis, endo-
 2-azabicyklo- $\angle$ -5,3,0]-decan-3-S-karboksytsyredihydroklorid

35 0,5 g N_{α} -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-lysyl-cis,
 endo-2-azabicyklo- $\angle$ -5,3,0]-decan-3-S-karboksytsyredihydroklorid
 fra eksempel VIII (4) suspenderes i 20 ml dimetoksyetan. Det

omrøres en halv time. Deretter innstiller man med saltsyre på pH 4, inndamper til tørrhet i vakuum, opptar residuet i eddik-ester og det filtreres. Eddikesteroppløsningen inndampes, residuet utdrives med diisopropyleter idet det blir fast. Utbytte: 0,30 g

5 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1,2-2,5 (m, 21H), 2,5-4,5 (m, 6H),
4,5-4,9 (m, 2H), 7,2 (s, 5H).

Eksempel XI

10 N_α -(1-S-karboksy-3-fenyl-propyl)-S-lysyl-cis, endo-2-azabicyklo- [5,3,0] -decan-3-R-karboksytsyre-hydroklorid

500 mg N_α -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-S-lysyl-cis, endo-2-azabicyklo- [5,3,0] -decan-3-R-karboksytsyre-di-hydroklorid fra eksempel IX forsåpes analogt eksempel X og opparbeides. Utbytte 0,30 g.

15 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1,2-2,5 (m, 21H), 2,5-4,5 (m, 6H),
4,5-4,9 (m, 2H), 7,2 (s, 5H).

Eksempel XII

20 N -(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-O-etyl-S-tyrosyl-cis, endo-2-azabicyklo- [5,3,0] -decan-3-S-karboksytsyre

(1) N -(1-R,S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-O-etyl-S-tyrosin-benzylester

25 Man omsetter analogt eksempel IV 24 g benzoylakrylsyre-etyler i 100 ml etanol med 30 g O-etyl-S-tyrosinbenzylester i nærvær av 0,5 ml trietylamin og får etter oppløsningens inndampning og digererer av residuet med dietyleter/petroleter (1:1) og tørkning i vakuum 42 g av RS,S-forbindelse.

(2) N -(1-R,S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-O-etyl-S-tyrosin

30 40 g av den ifølge eksempel XII (1) dannede forbindelse hydrogeneres i 800 ml eddiksyre med 4 g Pd/C (10 %) ved 100 bar og værelsestemperatur. Utbytte etter kromatografi på kiselgel i elueringsmiddel eddikester/cykloheksan (1:3) og tørkning av inndampningsresiduet 25 g tynnsjikt-kromatografisk omtrent enhetlig tittelforbindelse.

35 sm.p. 205-213°C.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (399,5)	Beregnet	C 69,15	H 7,31	N 3,50
	Funnet	C 69,5	H 7,4	N 3,3

(3) N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-O-etyl-S-tyrosyl-
cis, endo-2-azabicyklo-/5,3,0/-decan-3-S-karboksylsyre

Man omsetter analogt eksempel I (4) 1 g av den ifølge eksempel I (3) og ved utrustning med dietyleter fra alkalisk oppløsning dannede fri benzylester med 1,6 g av den ifølge eksempel XII (2) dannede forbindelse ved hjelp av 0,9 g dicykloheksylkarbodiimid i nærvær av 0,55 g 1-hydroksybenzotriazol. Etter den under eksempel I (4) omtalte kromatografi får man 0,7 g oljeaktig benzylester som mellomprodukt.

¹H-NMR- og massespektra er i overensstemmelse med den angitte struktur.

Benzylesteren hydrogeneres katalytisk i 15 ml etanol under normaltrykk på Pd(C). Etter frafiltrering av katalysatoren og avdestillering av oppløsningsmidlet blir det tilbake et fast residu som digerereres med dietyleter/petroleter og tørkes.

Utbytte: 0,4 g.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,3-3,0 (m, 19H), 1,27 (t, 3H), 1,4 (t, 3H),
3,0-4,3 (m, 4H), 3,8-4,2 (m, 4H),
6,5-7,1 (2d, 4H), 7,3 (s, 5H).

Eksempel XIII

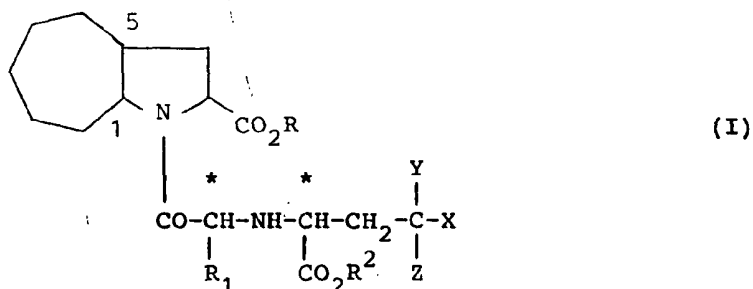
N-(1-S-karbetoksy-3-fenyl-propyl)-O-metyl-S-tyrosyl-
cis, endo-2-azabicyklo-/5,3,0/-decan-3-S-karboksylsyre

Man arbeider som angitt i eksempel XII anvender imidlertid idet til XII (1) analoge trinn O-metyl-S-tyrosinbenzylestere og får tittelforbindelsen hvis ¹H-NMR-spektrum er i overensstemmelse med den angitte struktur.

P a t e n t k r a v

1.

5 Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive derivater av cis,endo-2-azabicyklo-[5,3,0]-decan-3-karboksylsyre av formel (I):



15 hvori hydrogenatomene ved brohode-C-atomet 1 og 5 er cis-konfigurert til hverandre og karboksylgruppen ved C-atom 3 er orientert endoplassert til det bicykliske ringsystem, hvori R betyr hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl eller (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl,

20 R¹ betyr en sidekjede av eventuelt beskyttet tyrosin, lysin eller alanin,

R² betyr hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl eller fenyl-(C₁-C₄)-alkyl,

25 Y betyr hydrogen eller hydroksy,

Z betyr hydrogen, eller

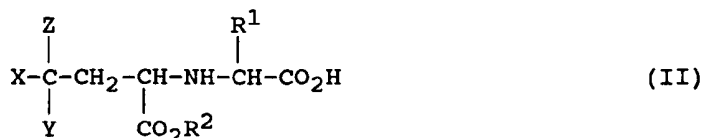
Y og Z betyr sammen oksygen,

30 X betyr fenyl, som kan være mono-, di- eller trisubstituert med (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, hydroksy, halogen, nitro, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino og/eller metylendioksy,

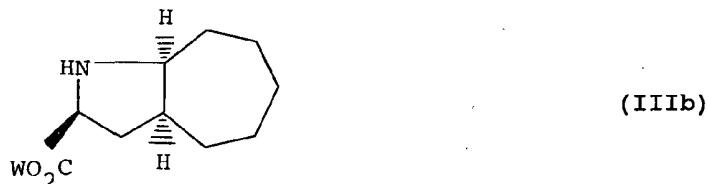
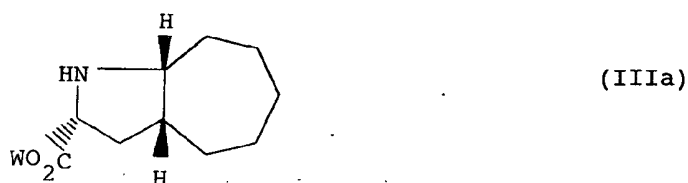
samt deres fysiologisk tålbare salter, k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med formel (II):

164536

20



5 hvori X, Y, Z, R¹ og R² har den ovenfor angitte betydning med unntak av R² = hydrogen, omsettes med en forbindelse med formel (IIIa) eller (IIIb) eller racematet



25 hvori W betyr en karboksyforestrende gruppe til forbindelse med formel (I), disse overføres eventuelt ved hydrogenering, syre- og/eller basebehandling til forbindelse med formel (I) (R og/eller R²=H), således dannede forbindelser forestres eventuelt på i og for seg kjent måte og/eller overføres i deres fysiologisk tålbare salter.

30

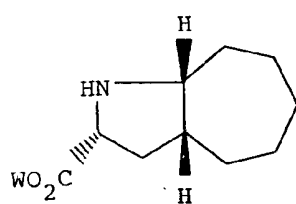
2.

Mellomprodukt for anvendelse ved fremstilling av forbindel-
sene angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d
formel (IIIa) og /eller (IIIb)

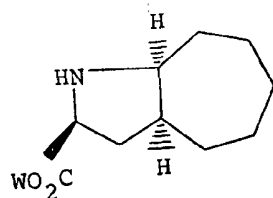
35

164536

21



(IIIa)



(IIIb)

hvor W betyder hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₇ eller C₈)-
fenylalkyl eller nitrobenzyl.