

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 663

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2002 - 2544

(22) Přihlášeno: 14.08.1995

(30) Právo přednosti:

12.08.1994 US 1994/289957

12.08.1994 US 1994/337349

(40) Zveřejněno: 15.05.1996

(Věstník č. 5/1996)

(47) Uděleno: 26.02.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.04.2003

(Věstník č. 4/2003)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 235/02

(73) Majitel patentu:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce vynálezu:

Helton David Reed, Greenfield, IN, US;

Monn James Allen, Indianapolis, IN, US;

Schoepp Darryle Darwin, Indianapolis, IN, US;

Tizzano Joseph Patrick, New Palestine, IN, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hájkova 2, Praha 2, 12000;

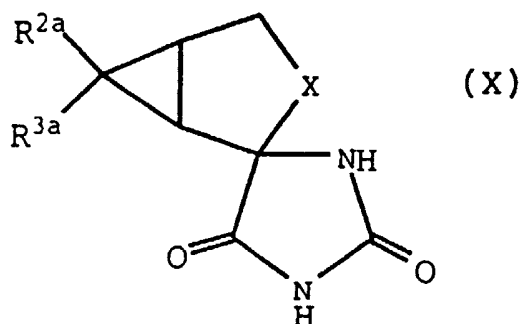
(54) Název vynálezu:

**Deriváty kyseliny 2-spiro-5'-
hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylové**

(57) Anotace:

Jsou popsány deriváty kyseliny

2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylové
obecného vzorce X, ve kterém X je $(CH_2)_n$, n je 1, R^{2a} je
 CO_2R^{4a} a R^{3a} je vodík, nebo R^{2a} je vodík a R^{3a} je CO_2R^{4a} a R^{4a}
je karboxyl chránicí skupina, které nacházejí použití zejména
při výrobě derivátů aminokyselin ovlivňujících cAMP-
napojené metabotropní glutamátové receptory, jakož i při
způsobech léčení neurologických nebo psychiatrických
poruch.



CZ 291663 B6

Deriváty kyseliny 2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylovéOblast techniky

5

Tento vynález se týká nových heterocyklických sloučenin, kterými jsou deriváty kyseliny 2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylové.

10 Dosavadní stav techniky

V savčím centrálním nervovém systému (CNS) je přenos nervových impulzů řízen interakcí mezi neurotransmitérem, který je uvolňován vysílacím neuronem a povrchovým receptorem na přijímacím neuronu, působícím excitaci tohoto přijímacího neuronu.

15

L-Glutamát, který je nejrozšířenějším neurotransmitérem v CNS, zprostředkuje hlavní excitátorovou dráhu u savců a je nazýván excitátorová aminokyselina (EAA). Receptory, které odpovídají glutamátu, jsou nazývány receptory excitátorových aminokyselin (EAA receptory), viz Watkins a Evans, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 21, 165 (1981), Monaghan, Bridges a Cotman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29, 365 (1989), Watkins, Krogsgaard-Larsen a Honore, Trans. Pharm. Sci., 11, 25 (1990). Excitátorové aminokyseliny hrají důležitou úlohu v mnoha fyziologických procesech, jako je dlouhodobá potenciace (učení a paměť), vývoj synaptické plasticity, motorická kontrola, dýchání, kardiovaskulární regulace, emocionální stavy a senzorové vnímání.

25

Přebytek a nevhodná stimulace receptorů excitátorových aminokyselin vede k neuronálnímu buněčnému poškození působícím mechanismem, který je znám jako excitotoxicita. Tento proces byl pokládán za zprostředkující neuronální degeneraci za různých podmínek. Medicínské následky takových degenerativních poškození činí vyloučení těchto degenerativních neurologických procesů důležitým terapeutickým cílem.

30

Receptory excitátorových aminokyselin jsou klasifikovány do dvou obecných typů. Receptory, které jsou přímo směřovány k otevření kationtových kanálků v buněčné membráně neuronu jsou nazývány „inotropní“. Tento typ receptoru byl dále rozdělen na nejméně tři podtypy, které jsou definovány depolarizačním působením selektivních agonistů N-methyl-D-aspartatu (NMDA), kyseliny α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazo-4-propionové (AMPA) a kyseliny kainové (KA). Druhý obecný typ receptoru je G-protein neboli druhý receptor messenger-spojené „metabotropní“ excitátorové aminokyseliny. Tento druhý typ je spojen s více systémy druhých messengerů, což vede ke zvýšené fosfoinositidové hydrolyze, aktivaci fosfolipasy D, zvýšení nebo snížení tvorby cAMP a změnám ve funkci iontových kanálků, viz Schoepp a Conn, Trends in Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993). Oba typy receptorů se jeví, že nejen zprostředkují normální synaptickou transmissi podél excitátorových drah, ale podílejí se také na modifikaci synaptického spojení během vývoje a života, viz Schoepp, Bockaert a Sledcezek, Trends in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990) a McDonald a Johnson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1990).

40

45

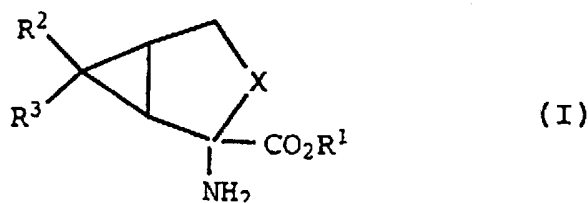
Metabotropní glutamátové receptory jsou vysoce heterogenní třídou glutamátových receptorů, které jsou spojeny s více drahami druhých messengerů. Obecně tyto receptory působí modulací presynaptického uvolnění glutamátu a postsynaptickou citlivost neuronálních buněk ke glutamátové excitaci. Metabotropní glutamátové receptory (mGluR) byly farmakologicky rozděleny do dvou podtypů. Jedna skupina receptorů je pozitivně napojena k fosfolipidase C, která působí hydrolyzu celulárních fosfonoinositidů (PI). Tato první skupina je označena jako PI-napojené metabotropní glutamátové receptory. Druhá skupina receptorů je negativně napojena k adenylcyclase, která brání forskolinem stimulované akumulaci cyklického adenosin monofosfátu (cAMP), viz Schoepp a Conn, Trends Pharmacool. Sci. 14, 13 (1993). Receptory v této druhé skupině jsou označeny cAMP-napojené metabotropní glutamátové receptory. Agonisté cAMP-

50

napojených metabotropních glutamátových receptorů by měly být vhodné pro léčbu akutních a chronických neurologických stavů a stavů psychiatrických.

V poslední době byly nalezeny sloučeniny, které ovlivňují metabotropní glutamátové receptory, ale nemají žádný vliv na inotropní glutamátové receptory. Kyselina (1S,3R)-1-aminocyklopentan-1,3-dikarboxylová (1S,3R-ACPD) je agonistou PI-napojených a cAMP-napojených na metabotropních glutamátových receptorů, viz Schoepp, Johnson, True a Monn, Eur. J. Pharmacol., 207, 351 (1991) a Schoepp, Johnson a Monn, J. Neurochem. 58, 1184 (1992). (2S,3S,4S)-2-(Karbocyklopropyl)glycin (L-CCG-I) byl v poslední době popsán jako selektivní agonista cAMP-napojeného metabotropního glutamát receptoru, avšak ve vyšších koncentracích má tato sloučenina aktivitu na PI-napojených metabotropních receptorech, viz Nakagawa a kol., Eur. J. Pharmacol., 184, 205 (1990), Hayashi a kol., Br. J. Pharmacol., 107, 539 (1992) a Schoepp a kol., J. Neurochem., 63, 769 až 772 (1994).

Nyní byly nalezeny dosud nepopsané deriváty aminokyseliny obecného vzorce I



kde

X je $(CH_2)_n$,

R^2 je CO_2R^4 a

R^3 je vodík, nebo

R^2 je vodík a

R^3 je CO_2R^4 ,

R^1 a R^4 jsou nezávisle na sobě vodík, alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku, aryllová nebo aralkylová skupina a

n je 1,

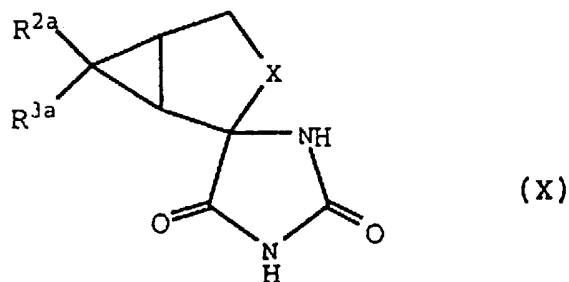
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Tyto sloučeniny jsou použitelné při způsobu ovlivňování cAMP-napojených metabotropních glutamátových receptorů, jakož i při způsobech léčení neurologických poruch nebo psychiatrických poruch, které jsou spojeny s receptory excitátorových aminokyselin, které zahrnují podání sloučeniny obecného vzorce I. Příklady neurologických poruch, které jsou léčeny sloučeninami obecného vzorce I zahrnují cerebrální deficity následující po srdečním chirurgickém bypassu a transplantaci, mozkovou nedostatečnost (například mrtvice a srdeční uzávěra), míšní trauma, trauma hlavy, Alzheimerovu chorobu, Huntingtonovu choreu, amyotroní laterální sklerózu, AIDS-vyvolanou demenci, svalové spasma, migrénové bolesti hlavy, urinární inkontinenci, křeče, perinatální hypoxii, hypoglykemické neuronální poškození, lékovou toleranci, vynechání a odnětí (například opiátů, benzodiazepinů, nikotinu, kokainu nebo ethanolu), zanechání kouření, oční poškození a retinopatii, kognitivní poruchy, idiopatickou a léčivou vyvolanou Parkinsonovu chorobu, emesis, mozkový edém, chronickou bolest, poruchy spánku, Touretteův syndrom,

sníženou pozornost a tarditivní dyskinesii. Příklady psychiatrických chorob, které jsou léčeny sloučeninami obecného vzorce I zahrnují schizofrenii, úzkost a s nimi spojené poruchy (například panický atak a stresem vyvolané poruchy), deprese, bipolární choroby, psychosy a obsesivní kompulsivní poruchy.

5

Také bylo nalezeno několik způsobů výroby těchto derivátů aminokyseliny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Jeden z těchto způsobů spočívá v tom, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce X



10 kde

X je $(\text{CH}_2)_n$,

n je 1,

15

R^{2a} je CO_2R^{4a} a

R^{3a} je vodík, nebo

20

R^{2a} je vodík a

R^{3a} je CO_2R^{4a} , a

R^{4a} karboxyl chránicí skupina,

25

a popřípadě se připraví farmaceuticky přijatelná sůl derivátu aminokyseliny obecného vzorce I.

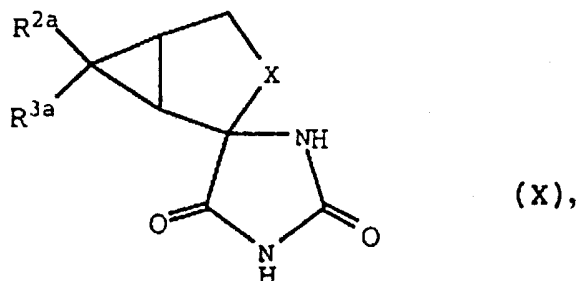
Výše uvedené deriváty aminokyselin obecného vzorce I a způsob jejich výroby jsou popsány v české zveřejněné přihlášce PV 1995-2074.

30

Při tomto způsobu použité sloučeniny obecného vzorce X jsou nové.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou deriváty kyseliny 2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylové obecného vzorce X



5

kde

X je $(CH_2)_n$,

10 n je 1,

R^{2a} je CO_2R^{4a} a

R^{3a} je vodík, nebo

15

R^{2a} je vodík a

R^{3a} je CO_2R^{4a} , a

20 R^{4a} je karboxyl chránicí skupina.

Podle výhodného provedení tohoto vynálezu v takovém derivátu kyseliny 2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylové obecného vzorce X znamená R^{4a} alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený výše.

25

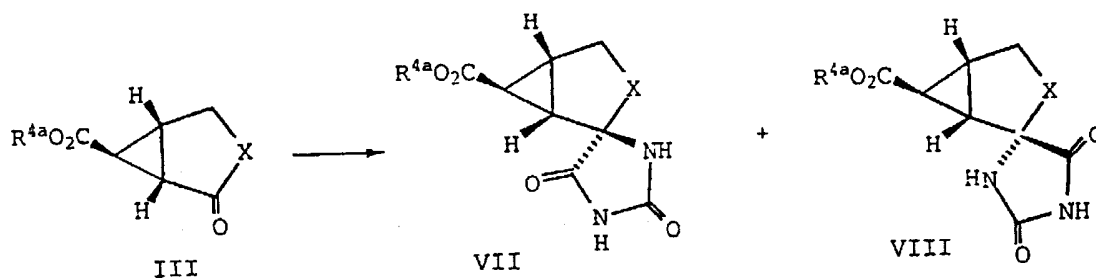
Dále se uvádí podrobnější popis předmětného vynálezu v širších souvislostech.

Výraz „karboxyl chránicí skupina“, jak je zde použit, zahrnuje jeden z esterových derivátů skupiny karboxylové kyseliny, běžně používaný k blokování neboli chránění skupiny karboxylové kyseliny při provádění reakce na jiných funkčních skupinách. Ochrana skupiny karboxylové kyseliny je obecně popsána v práci McOmie, Protecting Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, NY, 1973 a Greene a Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. vyd., John Wiley and Sons, NY, 1991. Příklady takových karboxyl chránicích skupin zahrnují methyl, ethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, trifenylmethyl, benzyl, 4-nitrobenzyl, 4-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, 2,4,6-trimethoxybenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, benzhydryl, *tert*-butyl, *tert*-amyl, trityl, trimetylsilyl, *tert*-butyldimetylsilyl, allyl, 1-(trimetylsilylmethyl)prop-1-en-3-yl a podobně. Zvláště preferované karboxyl chránicí skupiny jsou alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methyl a ethyl. Výraz „chráněný karboxyl“ zahrnuje skupinu karboxylové kyseliny, obsahující karboxyl chránicí skupinu.

40

Sloučeniny obecného vzorce X se mohou připravit, jak je popsáno dále.

Schéma I

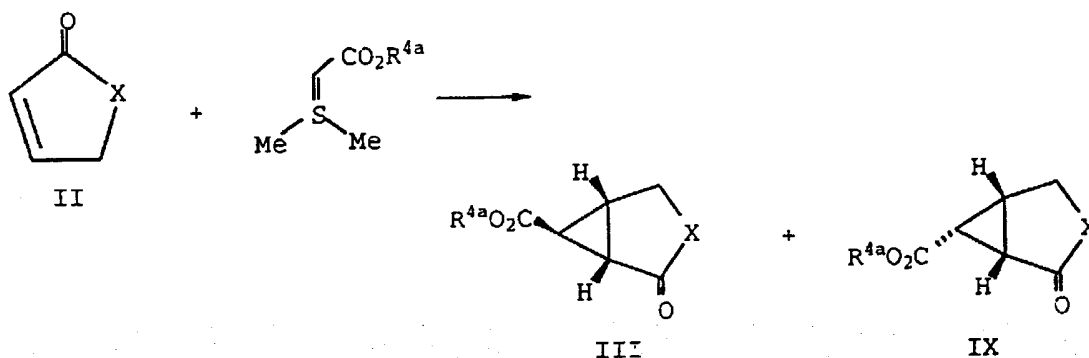


Bicycklý produkt obecného vzorce III, připravený, jak je popsáno v české zveřejněné přihlášce PV 1995–2007, reaguje s roztokem kyanidu draselného nebo kyanidu sodného a s uhličitánem amonným za získání diastereomerních hydantoinových sloučenin obecného vzorce VII a VIII. Tato reakce se obvykle provádí ve směsi vody a alkoholu, jako je methanol nebo ethanol. Reakce se provádí při teplotě asi 55 až asi 60 °C a je obecně ukončena asi po 18 hodinách až asi po 4 dnech. Diastereomerní produkty se oddělí za použití standardních technik, jak je krystalizace a/nebo chromatografie. Výhodně se sloučeniny obecného vzorce VII a VII oddělí krystalizací.

Sloučeniny obecného vzorce VII a VIII, kde R^{4a} představuje vodík, mohou být rozštěpeny za použití bazického chirálního štěpicího činidla. Příkladem bazického chirálního štěpicího činidla je (R)-1-fenylethylamin.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III se mohou připravit, jak je znázorněno ve schématech II a III.

Schéma II



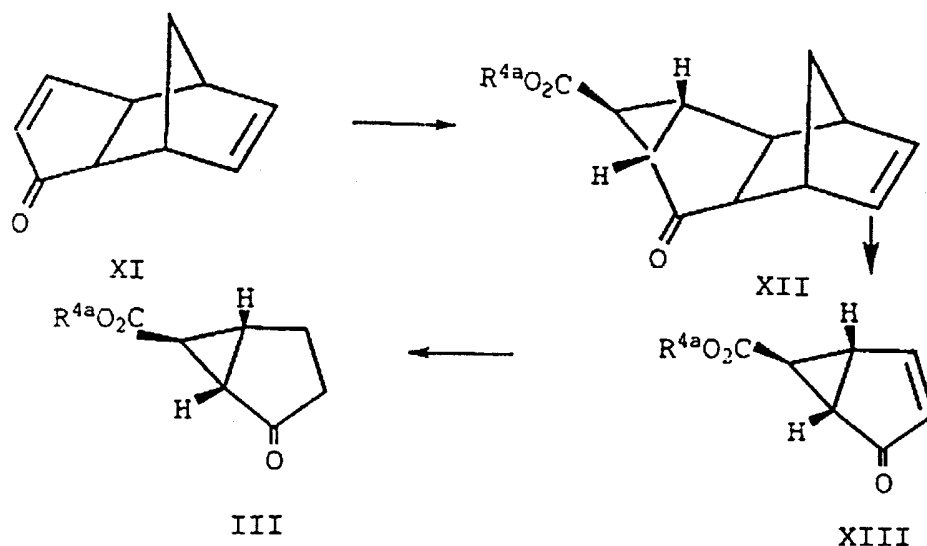
20

2-Cykloalken-1-on se nechá reagovat s karboxy chráněným (dimethylsulfonyliden)acetátem za získání izomerních bicyckých meziproduktů obecného vzorce III a IV. Tato cyklopropanace se provádí v organickém rozpouštědle při teplotě asi od 45 do asi 85 °C. Vhodná rozpouštědla zahrnují benzen, toluen, xylen a acetonitril. Výhodně se reakce provádí v benzenu při 50 °C. Diastereomerní produkty se rozdělí za použití silikagelové chromatografie.

25

Sloučeniny obecného vzorce III, kde X znamená CH_2 , mohou být připraveny, jak je uvedeno ve schématu III.

Schéma III



Sloučenina obecného vzorce XI se nechá reagovat s (chráněný karboxy)methyl–dimethyl-sulfoniumbromidem za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII, kde R^{4a} je karboxyl chránící skupina. Reakce se výhodně provádí způsobem analogickým způsobu popsanému zde pro cyklopropanaci sloučeniny obecného vzorce II. Výsledná sloučenina obecného vzorce XII se pak převede na sloučeninu obecného vzorce XIII zahříváním, například při teplotě v rozmezí od 160 do 500 °C, výhodně od 180 do 300 °C. Zahříváním sloučeniny obecného vzorce XII se uvolní cyklopentadien. Postup se obvykle provádí pro inertním plynem, jako je dusík, a v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, jako je dichlorbenzen. Výsledná sloučenina obecného vzorce XIII se potom převede na sloučeninu obecného vzorce III redukcí, například hydrogenací za přítomnosti palladia na aktivní uhlí. Redukce se obvykle provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 50 °C. Vhodná rozpouštědla pro redukci zahrnují alkoholy, jako je ethanol, estery, jako je ethylacetát, aromatické uhlovodíky, jako je toluen a amidy, jako je dimethylformamid.

Je třeba uvést, že při použití opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce XI jako výchozího materiálu, může být získána opticky aktivní sloučenina obecného vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce XIII jsou pokládány za nové.

Sloučeniny obecného vzorce XI (včetně opticky aktivní formy) mohou být připraveny metodou popsanou v pracích Klundera a kol., v *Tetrahedron Lett.*, 27, 2543 (1986) a Takanoa a kol., *Synlett*, 1991, 636.

Sloučeniny obecného vzorce X nacházejí použití zejména při výrobě derivátů aminokyselin svrhu uvedeného obecného vzorce I.

Následující příklady blíže ilustrují sloučeniny podle předloženého vynálezu, způsobu jejich syntézy a způsob přípravy výchozích sloučenin. Příklady nejsou zamýšleny jako omezující vynález v jakémkoliv smyslu a neměly by být takto hodnoceny. Všechny experimenty byly provedeny za přetlaku suchého dusíku nebo argonu. Všechna rozpouštědla jsou získána z komerčních zdrojů a používají se jak je doporučeno, pokud není uvedeno jinak. Suchý tetrahydrofuran (THF) byl získán destilací ze sodíku nebo natriumbenzofenonketylu před použitím. Spektra protonové nukleární magnetické rezonance (¹H NMR) byla získána na GE QE-300 spektrometru při 300,15 MHz, Bruker AM-500 spektrometru při 500 MHz nebo Broker AC, 15 MHz, Bruker AM-500 spektrometru při 500 MHz nebo Broker AC-200P spektrometru

při 200 MHz. Hmotnostní spektroskopie s desorpcí pole (FDMS) byla provedena buď za použití zařízení VG 70SE nebo zařízení Varian MAT 731. Optické otáčivosti byly měřeny na polarimetru Perkin-Elmer 241. Chromatografické dělení na Waters Prep 500 LC bylo obecně provedeno za použití lineárního gradientu rozpouštědel, jak je uvedeno v textu. Reakce byly obecně sledovány na úplnost použití chromatografie na tenké vrstvě (TLC). Chromatografie na tenké vrstvě byla provedena za použití desek E. Merck Kieselgel 60 F₂₅₄, 5 cm x 10 cm, 0,25 mm tloušťky. Skvrny byly detekovány použitím kombinace UV a chemickou detekcí (desky ponořeny do roztoku molybdenátu ceričitého amonného (75 g molybdenátu amonného a 4 g síranu ceričitého v 500 ml 10% vodné kyseliny sírové) a pak zahřívány na horké plotně. Rychlá chromatografie byla provedena jak je popsáno Stillem a kol., Still, Kahn a Mitra, J. Org. Chem., 4, 2923 (1978). Elementární analýzy uhlíku, dusíku a vodíku byly stanoveny na zařízení Control Equipment Corporation 440. Elementární analýzy uhlíku, dusíku a vodíku byly stanoveny na zařízení Control Equipment Corporation 440 Elemental Analyzer nebo byly provedeny na pracovišti Universidad Complutense Analytical Centre (Facultad de Farmacia, Madrid, Španělsko). Teploty tání (t.t.) byly stanoveny v otevřených skleněných kapilárách na zařízení Gallenkamp s horkovzdušnou lázní pro stanovení teploty tání nebo na zařízení Büchi pro stanovení teploty tání a jsou nekorigovány.

20 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

25 Ethylester kyseliny (+)-[1R-(1a,1a α ,1b β ,2b,5a,5a β ,6a α)]-1,1a,1b,2,5,5a,6,6a-oktahydro-6-oxo-2,5-methanocykloprop[a]inden-1-karboxylové

Suspenze karbethoxy-methyldimethylsulfoniumbromidu (8,46 g, 36,9 mmol) ve 27 ml acetonitrilu se při teplotě místnosti pod dusíkem zpracuje s 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enem (5,52 ml, 36,9 mmol). Po 1 h míchání se výsledná žlutá směs zpracuje s (3aR)-3a α ,4,7,7a α -tetrahydro-4 α ,7 α -methano-1H-inden-1-onem (3,60 g, 24,6 mmol) ve formě pevné látky po částech během 3 min. Hnědá reakční směs se míchá při teplotě místnosti 15 h. Reakce se přeruší přidáním 5% HCl (13 ml), zředí se roztokem chloridu sodného (50 ml) a promyje se methylterc-butyletherem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se suší (MgSO₄), filtrují a odpařením ve vakuu se získá hnědý olej (5,98 g). Chromatografií (100 g silikagelu pro rychlou chromatografii, 8:1 pak 2:1/hexany:ethylacetát) surového oleje se získá 5,0 g (88 %) titulní sloučeniny jako bezbarvého oleje, který podle HPLC tvoří jeden diastereomer.

[α]_D²⁵ +11 (c = 1,39, MeOH).

R_f 0,55 (hexany: ethylacetát/2:1).

IR (CHCl₃) 2982 (w), 2938 (w), 1720 (s), 1276 (m), 1185 (m), 1048 (w) cm⁻¹.

45 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,18 (dd, 1H, J = 5,6, 2,9 Hz), 6,07 (dd, 1H, J = 5,6, 2,9 Hz), 4,14 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,24 (šs, 1H), 3,13 (šs, 1H), 2,86 (dd, 1H, J = 6,9, 4,1 Hz), 2,64 (dd, 1H, J = 6,9, 5,1 Hz), 2,21–2,16 (m, 2H), 1,88 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 1,57 a 1,37 (AB kvartet, 2H, J = 8,5 Hz), 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

50 ¹³C NMR (CDCl₃) δ 213,31, 170,78, 135,59, 134,16, 61,56, 51,47, 51,17, 46,45 (2 uhlíky), 44,20, 39,76, 32,76, 25,76, 14,56.

Elementární analýza pro $C_{14}H_{16}O_3$:

vypočteno: 72,39 % C, 6,94 % H,
nalezeno: 72,63 % C, 7,08 % H.

Příklad 2

Ethylester kyseliny (+)-[1(R),5(S),6(R)]-bicyklo[3.1.0]hex-3-en-2-on-6-karboxylové

Roztok produktu z příkladu 1 (4,89 g, 21,1 mmol) ve 14 ml suchého dimethylsulfoxidu se zahřívá pod refluxem za současného míchání a probublávání dusíkem (jehla pod povrch), pro odstranění uvolněného cyklopentadienu po 24 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí se methyl-terc-butyletherem (100 ml) a promyje se vodou (1 x 50 ml). Vodná vrstva se promyje methyl-terc-butyletherem (1 x 25 ml) a spojené organické extrakty se suší ($MgSO_4$), filtrují a odpařením ve vakuu s získá světle žlutá pevná látka. Surový cyklopentenon se krystaluje z hexanů a methyl-terc-butyletheru a získá se 1,91 g (55 %) titulní sloučeniny, t.t. 96 až 98 °C.

$[\alpha]_D^{25} +251^\circ$ (c = 1,12, MeOH).

R_f 0,49 (hexany:ethylacetát/2:1).

IR (KBr) 2997 (w), 1728 (s), 1747 (s), 1696 (s), 1292 (m), 1266 (s), 1190 (s), 1177 (s) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,61 (dd, 1H, J = 5,6, 2,5 Hz), 5,74 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4,15 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,96–2,94 (m, 1H), 2,62 (št, 1H, J = 3,9 Hz), 2,26 (t, 1H, J = 2,8 Hz), 1,27 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 203,56, 168,28, 159,96, 129,99, 61,70, 46,19, 30,39, 29,28, 14,49.

Elementární analýza pro $C_9H_{10}O_3$:

vypočteno: 65,05 % C, 6,07 % H,
nalezeno 64,78 % C, 6,24 % H.

Příklad 3

Ethylester kyseliny (–)-[1(R),5(S),6(R)]-bicyklo[3.1.0]hexan-2-on-6-karboxylové

Roztok produktu z příkladu 2 (1,73 g, 10,4 mmol) ve 35 ml 95% ethanolu pod dusíkem se zpracuje s 10% Pd/C (87 mg, 5 % hmotn.). Baňka se profoukne vodíkem a při míchání se udržuje pod atmosférou vodíku (balonkový tlak) po 5 hodin a pak se přidá dalších 35 mg (2 % hmotn.) 10% Pd/C. Směs se míchá pod vodíkem dalších 50 min. Baňka se profoukne dusíkem a katalyzátor se odstraní filtrací přes celit a promyje se ethylacetátem. Filtrát a promývací podíly se odpaří ve vakuu na žlutou pevnou látku (1,75 g). Surová pevná látka se krystaluje ze směsi hexanu a methyl-terc-butyletheru. Získá se 1,38 g (79 %) titulní sloučeniny, t.t. 63 až 65 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{25} = -60^\circ$ (c = 1,34, MeOH).

R_f 0,49 (hexany:ethylacetát/2:1).

IR (KBr) 2987 (w), 1722 (s), 1410 (m), 1193 (s), 1009 (m), 827 (m) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ 4,16 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,52 (q, 1H, $J = 4,9$ Hz), 2,29–2,2 (m, 2H), 2,17–2,00 (m, 4H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 212,07, 170,80, 61,64, 36,17, 32,30, 29,59, 26,91, 22,87, 14,56.

5

Elementární analýza pro $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$:

vypočteno:	64,27 % C,	7,19 % H,
nalezeno	64,10 % C,	7,31 % H.

10

Příklad 4

15 Ethylester kyseliny (+)-[1(R),2(R),5(S),6(R),5'(R)]-2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylové

20 Směs produktu z příkladu 3 (1,20 g, 7,13 mmol), kyanidu draselného (511 mg, 7,85 mmol) a uhličitanu amonného (1,37 g, 7,13 mmol) v 7,1 ml 95% ethanolu a 2,9 ml vody se míchá při 36 °C 10 hodin a při teplotě místnosti 13 h. Zakalená reakční směs se ochladí na 0 °C a zředí se 7,8 ml studené vody. Po 1,5 hodině míchání se oddělí bílá pevná látka a promyje se studenou vodou (2 x 5 ml). Pevná látka se suší ve vakuu a získá se 1,17 g (69 %) titulní sloučeniny jako jediného diastereomeru podle HPLC analýzy, t.t. 247 až 249 °C.

$[\alpha]_D^{25} +23^\circ$ ($c = 1,05$, MeOH).

25

IR (KBr) 3504 (m), 3262 (m), 2983 (w), 2766 (w), 1771 (m), 1723 (s), 1415 (m), 1182 (w) cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,58 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,06 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,082,01 (m, 1H), 1,94–1,83 (m, 4H), 1,79 (dd, 1H, $J = 13,9, 8,5$ Hz), 1,40–1,33 (m, 1H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

30

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 178,30, 172,62, 157,01, 69,52, 61,04, 33,86, 30,37, 28,27, 26,49, 20,95, 14,93.

Elementární analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$:

35

vypočteno	55,46 % C,	5,92 % H,	11,76 % N,
nalezeno	55,76 % C,	5,95 % H,	11,84 % N.

40

Příklad 5

Kyselina 2-oxobicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylová

45 Směs 60 g ethyl-2-oxobicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylátu a 300 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a míchá při 25 až 30 °C. Po 2,5 hodinách se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková pro úpravu pH na 0,8 až 1,2. Výsledný roztok se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se suší síranem hořečnatým, filtrují a odpařením se získá 49,1 g (98 %) surového materiálu. Rekrystalizací ze 100 ml ethylacetátu se získá titulní sloučenina, t.t. 123,5 až 128 °C.

50

FDMS: $m/z = 140$ (M^+).

Elementární analýzy pro $C_7H_8O_3$:

vypočteno	60,00 % C,	5,75 % H,
nalezeno	60,14 % C,	5,79 % H.

5

Příklad 6

Sůl kyseliny 2-oxobicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylové s (S)-1-fenylethylaminem

10

Roztok 14 g sloučeniny připravené v příkladu 5 ve 140 ml 25% ethanolu v ethylacetátu se uvede do styku s (S)-1-fenylethylaminem (1 ekv.). Po míchání přes noc se vysrážená sůl izoluje filtrací a suší. Získá se 11,87 g (45,4 %) požadované soli. Konverze soli na částečně rozštěpenou kyselinu 2-oxobicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylovou metodou z příkladu 5 a analýza indikují, že sůl má 68% enantiomerní přebytek. Enantiomerní přebytek byl stanoven konverzí na methylester s diazomethanem s následující chirální HPLC na Chiralpak AS koloně při 40 °C za eluce 10 % isopropanolu a 90 % hexanu při 1 ml/min za detekce při 210 nm.

15

20 Příklad 7

Kyselina (+)-2-oxobicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylová

Směs 1,31 g produktu z příkladu 6 a 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové se míchá 5 minut a extrahuje se ethylacetátem. Extrakty se suší síranem sodným, filtrují a odpařením se získá 0,61 g titulní sloučeniny, t.t. 110 až 115 °C.

25

Enantiomerní přebytek se stanoví jako 68%, podle chirální HPLC (metoda z příkladu 6).

30 FDMS: $m/z = 141$ (M+H).,

Optická otáčivost: $\alpha_D = 49,85^\circ$.

35 Příklad 8

Kyselina (-)-2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylová

Roztok sloučeniny připravené, jak je popsáno v příkladu 7 (68% enantiomerní přebytek, 1 ekv.), kyanidu draselného (1,25 ekv.) a uhličitanu amonného (2,5 ekv.) se míchá v ethanolu/vodě při 25 °C 40 hodin. Směs se okyselí 6N kyselinou chlorovodíkovou, odpaří, zředí vodou a filtruje. Získá se 79% výtěžek 90:10 směsi diastereomerů, t.t. 286 až 290 °C. Diastereomerní směs se rekrystaluje z isopropanolu/vody a získá se ve 48% výtěžku titulní sloučenina ve 100% diastereomerní a 100% enantiomerní čistotě (enantiomerní poměr stanoven chirální HPLC na 4,6 x 150 mm Chiracel OD-H koloně, eluce 15% isopropanol/85% hexan při 1 ml/min při 40 °C s detekcí při 220 nm, diastereomerní poměr stanoven HPLC na koloně Zorbac SB-fenyl při 40 °C za eluce 90:10 pufr/acetonitril při 2 ml/min s delekci při 22 nm (pufr = 0,1M monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného upravený na pH 2,1 kyselinou fosforečnou).

45

50 FDMS: $m/z = 211$ (M+H).

Optická otáčivost: $\alpha_D = -25,98^\circ$

Elementární analýza pro $C_9H_{10}N_2O_4$:

vypočteno	51,43 % C,	4,79 % H,	13,33 % N,
nalezeno	51,38 % C,	4,80 % H,	13,26 % N.

5

Příklad 9

Ethyl-2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylát

10

Směs 5,05 g ethyl-2-oxobicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylátu, 2,15 g kyanidu draselného, 5,77 g uhličitane amonného, 30 ml 2B-3 ethanolu a 12 ml vody se míchá při 35 °C až je reakce podle HPLC kompletní. Po 15 hodinách se reakční směs ochladí na 0 °C a přidá se ke směsi 33 ml vody. Po 2 hodinách při 0 °C se sraženina izoluje filtrací a sušením se získá 5,23 g (73 %) titulní sloučeniny, t.t. 217 až 220 °C.

15

FDMS: $m/z = 238,1$ (M^+).

Elementární analýza pro $C_{11}H_{14}N_2O_4$:

20

vypočteno	55,46 % C,	5,92 % H,	11,76 % N,
nalezeno	55,74 % C,	5,88 % H,	11,50 % N.

25

Příklad 10

Kyselina 2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylová

30

Směs 16,32 g produktu z příkladu 9 a 137 ml 2N NaOH se míchá při 25 °C. Po 1 hodině se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková pro úpravu pH na 1,0. Výsledná sraženina se izoluje filtrací a sušením se získá 1,70 g (95 %) titulní sloučeniny, t.t. 277 až 279 °C.

FDMS: $m/z = 210,1$ (M^+).

35

Elementární analýza pro $C_9H_{10}N_2O_4$:

vypočteno	51,43 % C,	4,79 % H,	13,33 % N,
nalezeno	51,70 % C,	4,93 % H,	13,43 % N.

40

Příklad 11

(S)-1-Fenylethylaminová sůl kyseliny 2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylové

45

Směs 1,05 g produktu z příkladu 10 a 16,6 ml 1,6:1 roztoku aceton:voda se míchá při 25 °C za přidání 1,53 g R-(+)-1-fenylethylaminu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Krystaly se odfiltrují, propláchnou se acetonem a sušením se získá 0,74 g (45 %) titulní sloučenina, t.t. 205 až 212 °C.

50

Optická otáčivost: $\alpha_D = -31,88^\circ$ ($c = 1$, methanol).

Příklad 12

Kyselina (-)-2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylová

- 5 Směs 0,74 g produktu z příkladu 11 a 10 ml vody se míchá při 25 °C při úpravě pH ze 6,81 na 1,0 za použití 1N HCl. Reakční směs se míchá 1 hodinu a produkt se zachytí filtrací a suší. Získá se 0,35 g (75 %) titulní sloučeniny, t.t. 310 °C (rozklad).

FDMS: 210 (M+).

10

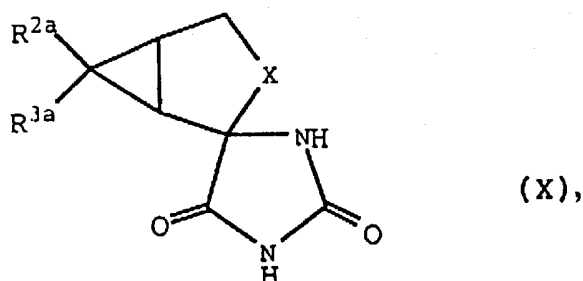
Optická otáčivost: $\alpha_D = 24,22^\circ$ (c= 1, methanol).

Elementární analýza pro $C_9H_{10}N_2O_4$:

- 15
- | | | | |
|-----------|------------|-----------|------------|
| vypočteno | 51,43 % C, | 4,80 % H, | 13,33 % N, |
| nalezeno | 51,67 % C, | 4,87 % H, | 13,61 % N. |

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Derivát kyseliny 2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylové obecného vzorce X



kde

10 X je $(CH_2)_n$,

n je 1,

R^{2a} je CO_2R^{4a} a

15 R^{3a} je vodík, nebo

R^{2a} je vodík a

20 R^{3a} je CO_2R^{4a} , a

R^{4a} je karboxyl chránicí skupina.

- 25 2. Derivát kyseliny 2-spiro-5'-hydantoinbicyklo[3.1.0]hexan-6-karboxylové podle nároku 1, vzorce X, kde R^{4a} je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 1.

30

Konec dokumentu
