

(19)



österreichisches
patentamt

(10)

AT 501 853 A1 2006-11-15

(12)

Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer:

A 1514/1999

(51) Int. Cl.⁸: **C07C 229/50** (2006.01)

(22) Anmeldetag:

02.09.1999

(43) Veröffentlicht am:

15.11.2006

(30) Priorität:

03.09.1998 EP 98116670 beansprucht.

(73) Patentanmelder:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
CH-4070 BASEL (CH)

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-AMINO- BICYCLO(3.1.0)HEXAN-2,6-DICARBONSÄURE-DERIVATEN**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formeln I-A, I-B und I-C und ein neues Verfahren von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

T Tritium ist;

R¹ ein Hydroxy-, Niedrigalkoxy-, Niedrigalkenyloxy-, Benzyl- oxyrest, Wasserstoff, Deuterium oder Tritium ist;

R¹¹ Wasserstoff, Deuterium oder gegebenenfalls Tritium, ein Hydroxy- oder Amino- rest ist und

R² Wasserstoff oder gegebenenfalls Tritium ist oder

R¹ und R² eine Bindung bilden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Liganden für metabotrope Glutamat-rezeptoren der Gruppe II.

AT 501 853 A1 2006-11-15

024780

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formeln I-A, I-B und I-C und ein neues Verfahren von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

T Tritium ist;

R¹ ein Hydroxy-, Niedrigalkoxy-, Niedrigalkenyloxy-, Benzyl-oxyrest, Wasserstoff, Deuterium oder Tritium ist;

R¹¹ Wasserstoff, Deuterium oder gegebenenfalls Tritium, ein Hydroxy- oder Aminorest ist und

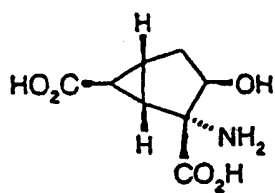
R² Wasserstoff oder gegebenenfalls Tritium ist oder

R¹ und R² eine Bindung bilden.

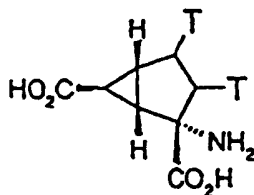
Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Liganden für metabotrope Glutamatrezeptoren der Gruppe II.

1a

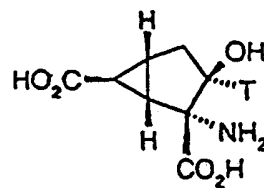
Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formeln



I-A

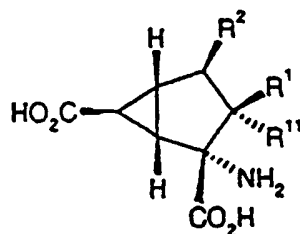


I-B



I-C

und ein neues Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



I

worin

T Tritium ist;

R¹ ein Hydroxy-, Niedrigalkoxy-, Niedrigalkenyloxy-, Benzyl-oxyrest, Wasserstoff, Deuterium oder Tritium ist;

R^{11} Wasserstoff, Deuterium oder gegebenenfalls Tritium, ein Hydroxy- oder Aminorest ist und

R^2 Wasserstoff oder gegebenenfalls Tritium ist oder R^1 und R^2 eine Bindung bilden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Liganden für die metabotropen Glutamatrezeptoren der Gruppe II.

Im zentralen Nervensystem (ZNS) findet die Übermittlung von Reizen durch Wechselwirkung eines Neurotransmitters, der von einem Neuron ausgesendet wird, mit einem Neurorezeptor statt. L-Glutaminsäure, der am häufigsten vorkommende Neurotransmitter des ZNS, spielt eine kritische Rolle bei einer großen Anzahl von physiologischen Prozessen. Die von Glutamatreizen abhängigen Rezeptoren werden in zwei Hauptgruppen unterteilt. Die erste Hauptgruppe bildet Liganden-kontrollierte Ionenkanäle. Die metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR) gehören zur zweiten Hauptgruppe und außerdem gehören sie zu der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

Derzeit sind acht verschiedene Mitglieder dieser mGluRs bekannt und von diesen haben einige sogar Unterarten. Auf Basis der strukturellen Parameter, des unterschiedlichen Signalstoff-Stoffwechselwegs des zweiten Messengers und der unterschiedlichen Affinität zu chemischen Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht, können diese acht Rezeptoren in drei Untergruppen unterteilt werden:

mGluR1 und mGluR5 gehören zur Gruppe I, mGluR2 und mGluR3 gehören zur Gruppe II und mGluR4, mGluR6, mGluR7 und mGluR8 gehören zur Gruppe III.

Im allgemeinen dienen diese Rezeptoren dazu, die präsynaptische Freisetzung von Glutamat und die postsynaptische Empfindlichkeit der Nervenzelle auf die Glutamatanregung zu modulieren. Die metabotropen Glutamatrezeptoren sind nützlich

zur Behandlung von akuten und chronischen neurologischen Zuständen und psychiatrischen Störungen.

Liganden für die metabotropen Glutamatrezeptoren werden z.B. in EP 774 455 beschrieben. Die hier beschriebenen Verbindungen sind nützlich als Modulatoren der metabotropen Glutamatrezeptorfunktion. Diese Verbindungen unterscheiden sich von den Verbindungen der vorliegenden Formel I im Hinblick auf eine oder zwei Substitutionen am Ringmolekül. Die Beschreibung der Synthesen für Verbindungen dieser Gattung ist sehr ungenau und vage und führt zu Mischungen von Diastereomeren und/oder Enantiomeren, die in reine Isomere getrennt werden müßten durch komplizierte und zeitaufwendige Verfahren.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I in hoher Ausbeute und in hoher diastereomerer und enantiomerer Reinheit auf einem neuen Syntheseweg hergestellt werden können.

Die folgenden Definitionen der allgemeinen Ausdrücke, die in der vorliegenden Beschreibung verwendet werden, treffen unabhängig davon, ob die entsprechenden Ausdrücke allein oder in Kombination erscheinen, zu.

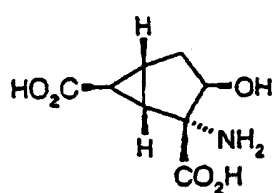
Der Ausdruck "Niedrigalkylrest", wie er hier verwendet wird, bezeichnet eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, z.B. eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, t-Butyl-, Pentyl- oder Hexylgruppe.

Auch der Ausdruck "Niedrigalkenylrest" bezeichnet die gleiche Art eines geraden oder verzweigten Restes, wie der "Niedrigalkylrest", enthält aber zusätzlich eine oder mehrere Mehrfachbindungen.

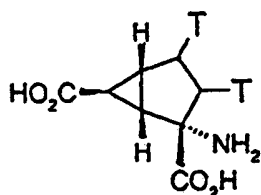
Der Ausdruck "Abgangsgruppe" bedeutet z.B. eine Iodid-, Bromid-, Chlorid-, Methansulfonat-, Tolylsulfonat- oder Trifluormethansulfonatgruppe.

Der Ausdruck "Halogen" bedeutet Chlor, Iod, Fluor oder Brom.

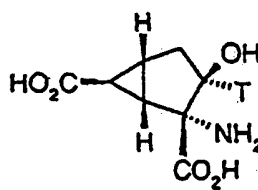
Aufgaben der vorliegenden Erfindung sind neue Verbindungen der Formeln



I-A

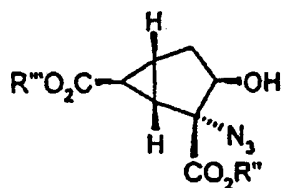


I-B



I-C

und

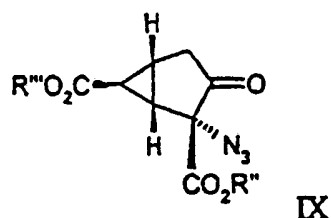


VII

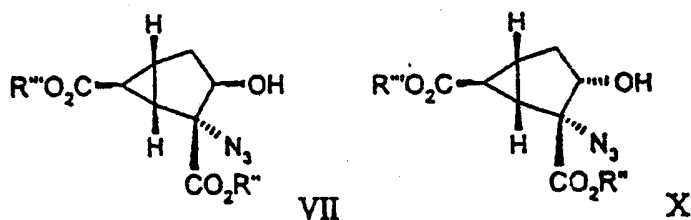
an sich, worin Verbindungen der Formel VII als Zwischenprodukte für das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I-A und I verwendet werden, worin R'' und R''' unabhängig voneinander jeweils Benzyl- oder Niedrigalkylreste sind, racemische Mischungen und die entsprechenden Enantiomeren dieser Verbindungen, die Verwendung von Verbindungen der Formel I-A zur Überprüfung von Konzeptstudien an Tiermodellen für menschliche Krankheiten, die Verwendung von Verbindungen der Formel I-A für die Kontrolle oder Verhütung von akuten und chronischen neurologischen Zuständen und psychiatrischen Störungen und die Verwendung von Verbindungen der Formeln I-B und I-C als radioaktive Liganden in einem Bindungsassay, um eine chemische Bibliothek auf neue Strukturen zu screenen und das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I-A, I-B, I-C und I.

Erfindungsgemäß umfaßt das erfindungsgemäße Verfahren,

a) daß man die Carbonylgruppe einer Verbindung der Formel

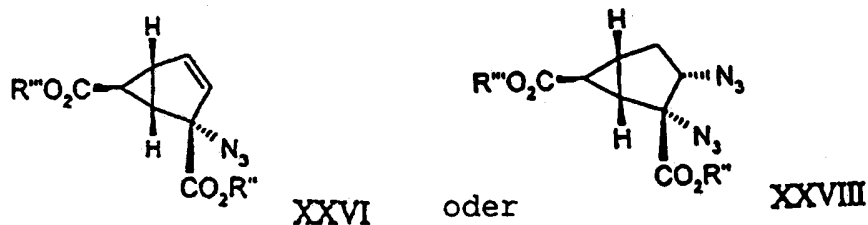


zu einer Hydroxygruppe einer Verbindung der Formel VII und Formel X



reduziert und, falls erwünscht, die Hydroxygruppe einer Verbindung der Formel VII oder X in eine Abgangsgruppe umwandelt und

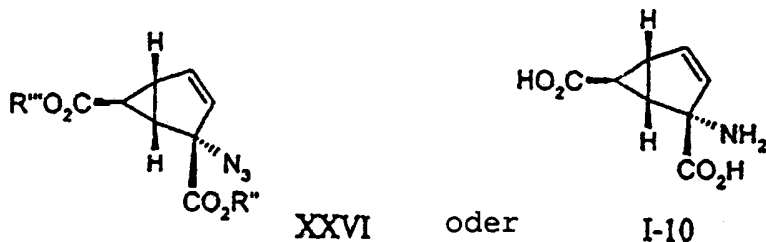
1. diese Gruppe eliminiert, um eine Verbindung der Formel XXVI zu erhalten oder
2. diese Abgangsgruppe durch Azid ersetzt, um eine Verbindung der Formel XXVIII zu erhalten



und, falls erwünscht,

b) eine Verbindung der Formel VII alkyliert, alkenyliert oder benzyliert und

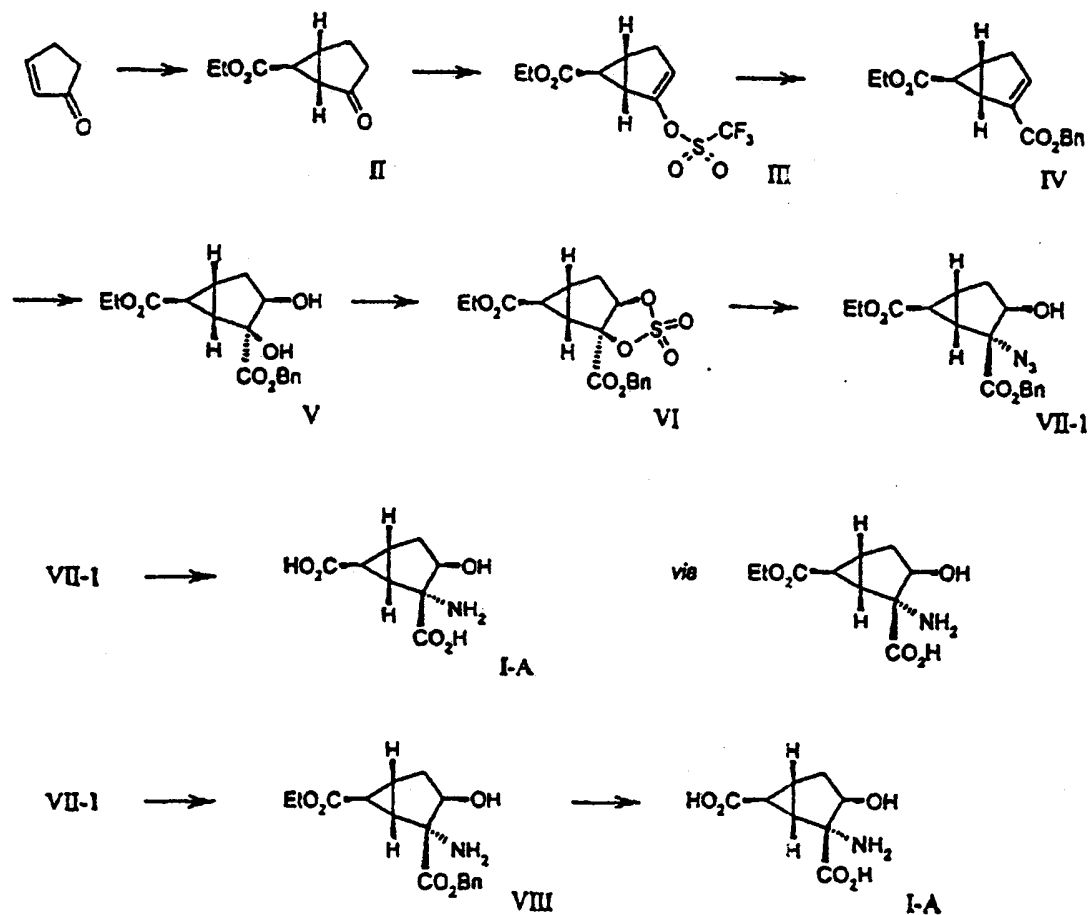
- c) die Azidgruppe(n) zu einer Aminogruppe reduziert und
- d) die Estergruppen hydrolysiert und, falls erwünscht,
- e) die Doppelbindung in Verbindungen der Formeln



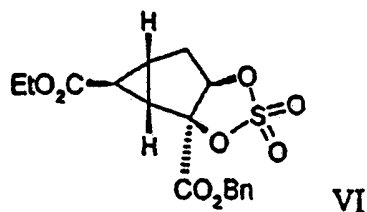
mit Tritiumgas hydriert.

In den folgenden Schemata 1 bis 5 werden die Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindung der Formel VII, der Verbindungen der Formeln I-A, I-B und I-C und Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I beschrieben.

Schema 1



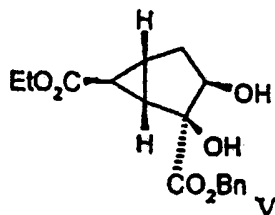
Gemäß Schema 1 können Verbindungen der allgemeinen Formel VII aus Verbindungen der allgemeinen Formel



hergestellt werden, indem diese mit einem Azid, bevorzugt Natriumazid, in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, z.B. DMF, bei Temperaturen von ungefähr 100°C oder in wäßrigen Lösungen von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, z.B. Aceton oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen von ungefähr 50°C um-

gesetzt werden und dann der gebildete Sulfathalbesther mit einer Säure, bevorzugt Schwefelsäure, hydrolysiert wird. Ein Beispiel für diese Art von Umwandlung findet sich in J. Am. Chem. Soc. 1988, 110(22), 7538.

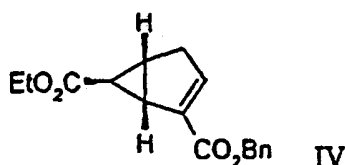
Verbindungen der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem Verbindungen der allgemeinen Formel V



mit Thionylchlorid in einem aprotischen Lösungsmittel umgesetzt werden, was ein cyclisches Sulfit liefert. Falls erwünscht, kann die Reaktion in Gegenwart einer Base durchgeführt werden. Dann wird das cyclische Sulfit zu dem cyclischen Sulfat oxidiert. Geeignete Lösungsmittel für die Bildung des Sulfits sind z.B. chlorierte Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Dichlorethan. Geeignete Basen können ausgewählt werden aus Aminen, z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin, ohne darauf beschränkt zu sein. Ein bevorzugtes Oxidationsmittel ist z.B. Natriumperiodat in Gegenwart katalytischer Mengen eines Rutheniumsalzes, z.B. Rutheniumtrichlorid. Die Oxidation wird bevorzugt in einer Lösungsmittelmischung durchgeführt, die aus Tetrachlorkohlenstoff, Acetonitril und Wasser in einem Verhältnis von 2:2:3 besteht.

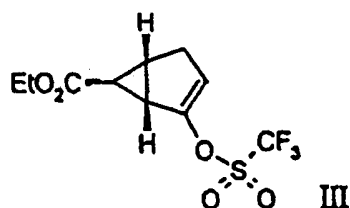
Ein Verfahren zur Herstellung von cyclischen Sulfaten findet sich in US 5 321 143.

Verbindungen der allgemeinen Formel V können hergestellt werden, indem eine asymmetrische cis-Hydroxylierung-(Sharpless AD)-Reaktion an Verbindungen der allgemeinen Formel

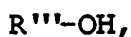


durchgeführt wird. Diese Reaktion läßt die selektive Herstellung eines gewünschten Isomers von Verbindungen der allgemeinen Formel V aus vier möglichen Isomeren (zwei Diastereomenpaare von Enantiomeren) zu. Beispiele für die Verwendung der asymmetrischen cis-Hydroxylierungsreaktion finden sich z.B. in J. Org. Chem. 1996, 61(8), 2582-2583 und Tetrahedron: Asymmetry 1993, 4(1), 133-141.

Verbindungen der allgemeinen Formel IV können aus Verbindungen der allgemeinen Formel



hergestellt werden durch den durch Übergangsmetall katalysierten Einbau von Kohlenmonoxid in Gegenwart des Alkohols

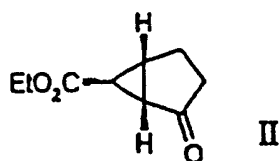


worin R''' ein Benzyl- oder Niedrigalkylrest ist.

Die Reaktion kann in $R'''-OH$ als Lösungsmittel oder aprotischen Lösungsmitteln, wie z.B. Tetrahydrofuran oder DMF, durchgeführt werden, wobei stöchiometrische Mengen (ein bis zwei Äquivalente) $R'''-OH$ vorhanden sind. Das bevorzugte Übergangsmetall ist Palladium in Form eines Salzes, z.B. Palladium(II)acetat oder Palladium(0)-Verbindungen, z.B. Tetraakis(triphenylphosphin)palladium.

Beispiele für eine solche Art des CO-Einbaus finden sich in J. Org. Chem. 1992, 57, 5979.

Verbindungen der allgemeinen Formel III können mit Methoden des Standes der Technik hergestellt werden, indem eine Carboxyverbindung der allgemeinen Formel



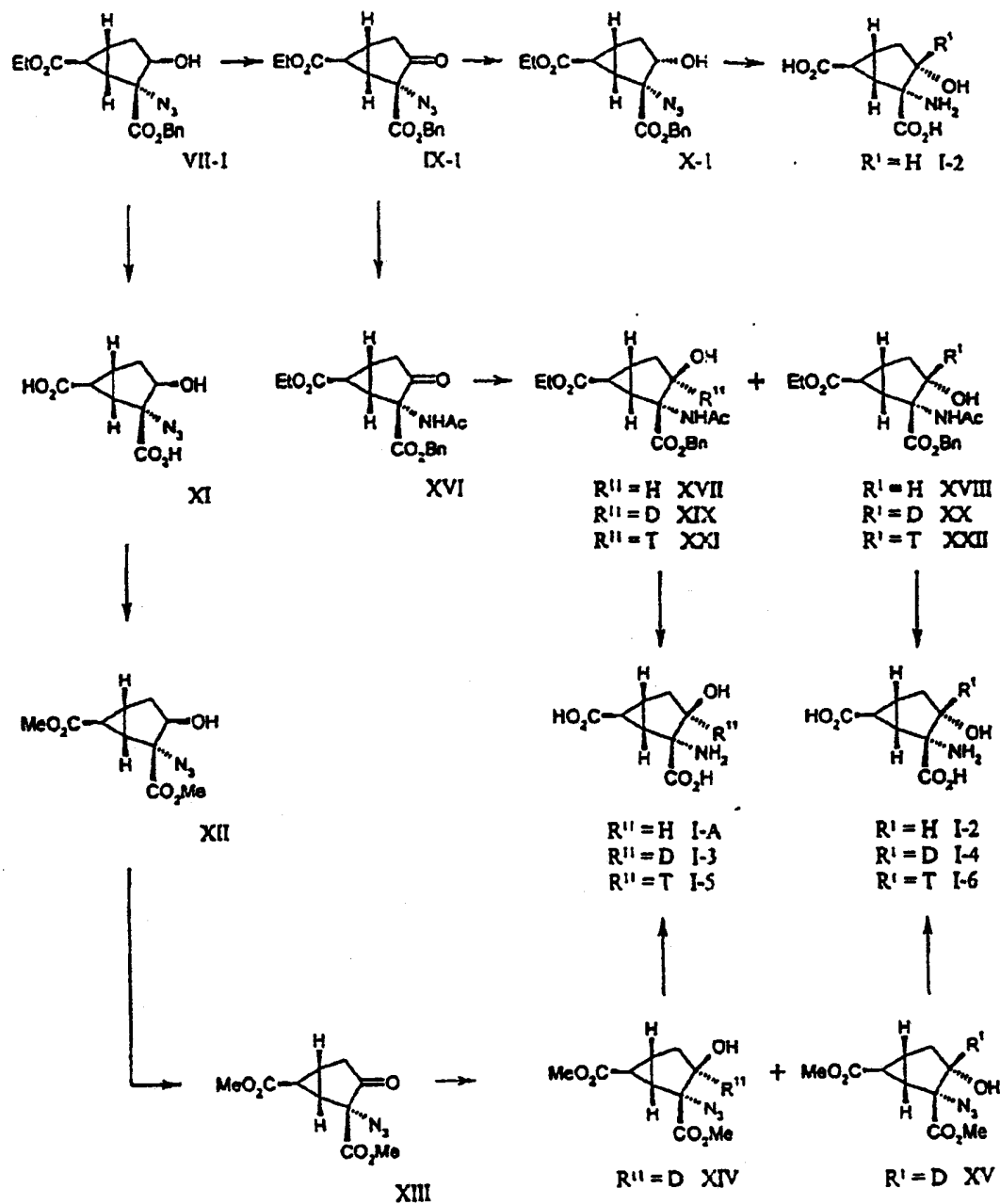
mit einer Base in Gegenwart von N-Phenyl-bis(trifluormethansulfonimid) oder Trifluormethansulfonsäureanhydrid umgesetzt wird. Die Base kann ausgewählt werden aus sterisch gehinderten Aminen, z.B. 2,6-Di-tert.-butylpyridin oder aus Amiden, wie Lithiumdiisopropylamid. Die Reaktion kann bei Temperaturen zwischen -78 und $+20^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden. Im Fall von Aminbasen kann das Lösungsmittel aus der Klasse der chlorierten Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan, Chloroform oder 1,2-Dichlorethan ausgewählt werden. Im Fall von Amidbasen kann das Lösungsmittel aus der Klasse der Ether, z.B. Diethylether oder Tetrahydrofuran, ausgewählt werden.

Ein allgemeines Verfahren zur Herstellung von Vinyltrifluormethansulfonaten findet sich in J. Org. Chem. 1992, 57, 5979.

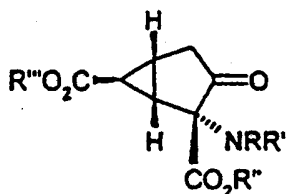
Gemäß der vorliegenden Erfindung können Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^2 Wasserstoff ist und R^1 und R^{11} die oben beschriebene Bedeutung haben, hergestellt werden, indem die Azidgruppe in Verbindungen der allgemeinen Formel VII zu der Aminogruppe reduziert wird, um Verbindungen der allgemeinen Formel VIII zu erhalten, und die Estergruppen in Verbindungen der allgemeinen Formel VIII zu Carbonsäuren hydrolysiert werden. Es ist auch möglich, die Ester zuerst zu den Carbonsäuren zu spalten, um Verbindungen der allgemeinen Formel XI (siehe Schema 2) zu erhalten und dann die Azidgruppe

zur Aminogruppe zu reduzieren. Eine praktische Methode zur Reduktion von Aziden zu Aminen ist z.B. die katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, z.B. Nickel, Platin oder Palladium (siehe z.B. Org. Syntheses, Coll. Vol. V, 1973, 586). Eine weitere geeignete Methode ist die Staudinger-Reduktion von Aziden unter Verwendung von Phosphinen, z.B. Triphenylphosphin in einer wäßrigen Lösung eines Ethers, z.B. Tetrahydrofuran, wie in J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1986, 409, beschrieben. Eine weitere Methode zur Reduktion von Aziden zu Aminen ist die Behandlung mit Metallhydriden, z.B. Lithiumaminoborhydrid, wie in ACS Symp. Ser. 1996, 641 (Reductions in Organic Synthesis), 153-166) gezeigt oder Natriumborhydrid in Gegenwart eines Übergangsmetallsalzes, z.B. Nickel(II)chloridhexahydrat, wie in Chem. Ind. (London) 1987, 764, gezeigt.

Die Spaltung der Estergruppen kann unter Verwendung von dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannten Methoden erreicht werden, z.B. durch Behandlung des Ausgangsesters mit einer wäßrigen Säure oder Base bei Umgebungstemperatur oder erhöhter Temperatur oder durch Spaltung von Estern, die für eine katalytische Hydrierung geeignet sind (z.B. Benzylester und dgl.) unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, wie z.B. Nickel, Platin oder Palladium.

Schema 2

Gemäß Schema 2 können Verbindungen der allgemeinen Formel I auch hergestellt werden, indem eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel, worin die Reste R, R', R'', R''' wie in Schema 2 gezeigt sind, reduziert wird



mit einem Reduktionsmittel, z.B. Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumbordeuterid, Lithiumbordeuterid, Natriumbortritiid und Lithiumtrimethoxybortritiid in Gegenwart oder Abwesenheit von Certrichlorid. Die Reaktion wird in einer Lösungsmittelmischung aus einem protischen Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol, wie Methanol oder Ethanol, und einem Ether, z.B. Diethylether oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen -78 und $+30^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Variation der Lösungsmittelzusammensetzung, die Temperatur, das Reduktionsmittel, die Verwendung von Certrichlorid und die Umwandlung des Azids in eine N-Acylaminogruppe vor der Reduktion des Ketons, wie z.B. die Reaktion von IX bis XVI durch Behandlung mit Thioessigsäure, wie in J. Org. Chem. 1988, 53, 1581, beschrieben, läßt es für den Fachmann zu, das gewünschte Diastereomer von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu erhalten, worin R^1 einen Hydroxyrest bedeutet, R^{11} Wasserstoff, Deuterium oder Tritium bedeutet und R^2 Wasserstoff bedeutet.

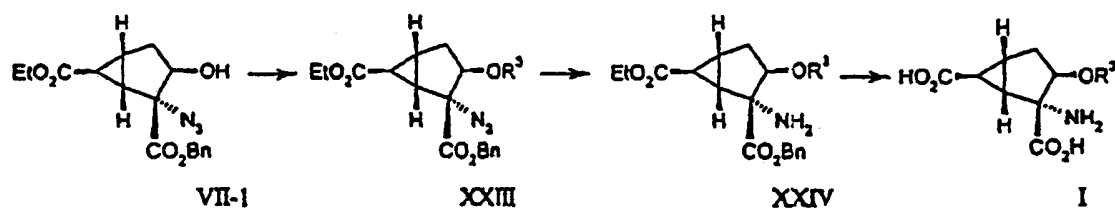
Ein zusammenfassender Überblick über die Verwendung von Reduktionsmitteln findet sich in Larock, Comprehensive Organic Transformations, Verlag Chemie 1989, 527.

Verbindungen der allgemeinen Formel IX können hergestellt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel VII oxidiert wird. Die Reaktion wird in einem chlorierten Lösungsmittel, z.B. in Dichlormethan, Chloroform oder Dichlorethan

durchgeführt. Geeignete Oxidationsmittel sind z.B. Derivate von Chromsäure, z.B. PDC oder PCC, oder hypervalente Iodverbindungen, wie IBX oder Dess-Martin-Reagenz. Die Reaktion wird bevorzugt bei einer Temperatur zwischen -20 und $+30^{\circ}\text{C}$ unter Inertatmosphäre durchgeführt.

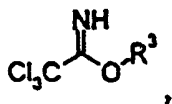
Ein zusammenfassender Überblick über Oxidationen unter Verwendung der oben beschriebenen Reagenzien findet sich in R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Verlag Chemie 1989, 604.

Schema 3



Gemäß Schema 3 können die O-alkylierten Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^3 ein Niedrigalkyl-(I-7 und I-8), Niedrigalkenyl-(I-9) oder Benzylrest (I-10) ist, hergestellt werden aus Verbindungen der allgemeinen Formeln XXIII (XXIII-1 mit $\text{R}^3 = \text{CH}_3$; XXIII-2 mit $\text{R}^3 = \text{Allyl}$; XXIII-3 mit $\text{R}^3 = \text{Benzyl}$) und XXIV (XXIV-1 mit $\text{R}^3 = \text{CH}_3$; XXIV-2 mit $\text{R}^3 = \text{Allyl}$ und XXIV-3 mit $\text{R}^3 = \text{Benzyl}$) mit den oben zur Herstellung von Verbindung I-A beschriebenen Methoden.

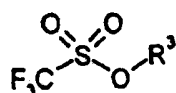
Verbindungen der allgemeinen Formel XXIII, worin R^3 einen Niedrigalkyl-, Niedrigalkenyl- oder Benzylrest bedeutet, können hergestellt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel VII-1 mit einem Trichloracetimidat der allgemeinen Formel



worin R^3 einen Niedrigalkyl-, Niedrigalkenyl- oder Benzylrest bedeutet, in einem aprotischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird.

Die Säure, die bevorzugt in katalytischen Mengen verwendet wird, kann eine Bronsted-Säure, wie Trifluormethansulfonsäure oder Trifluoressigsäure, oder eine Lewis-Säure, wie Trimethylsilyltrifluormethansulfonat oder Bortrifluoridetherat sein. Geeignete Lösungsmittel sind bevorzugt aprotische Lösungsmittel, wie Ether, z.B. Diethylether oder Tetrahydrofuran, chlorierte Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan, Chloroform oder Dichlorethan, oder Mischungen von chlorierten Lösungsmitteln und Kohlenwasserstoffen, wie Hexan oder Cyclohexan. Die Reaktion kann bei Temperaturen zwischen -50 und $+40^\circ\text{C}$ unter Inertatmosphäre durchgeführt werden.

Ein weiterer Weg, um die Verbindungen der allgemeinen Formel VII herzustellen, worin R^1 einen Niedrigalkyl-, Niedrigalkenyl- oder Benzylrest bedeutet, ist die Behandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit einem Trifluormethansulfonat der allgemeinen Formel



worin R^3 die oben beschriebene Bedeutung hat, in einem geeigneten Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base.

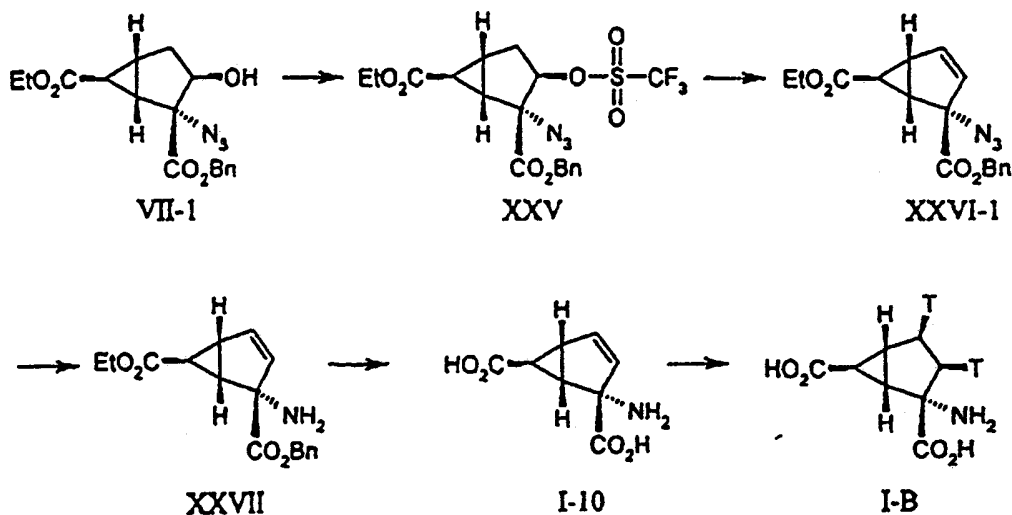
Die Base kann ausgewählt werden aus der Gruppe der sterisch gehinderten Amine, z.B. 2,6-Di-tert.-butylpyridin, ohne darauf beschränkt zu sein. Die Reaktion wird bevorzugt in aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt, z.B. Ethern, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, chlorierten Lösungsmitteln, z.B. Dichlormethan, Chloroform oder Dichlorethan, oder Mischungen von chlorierten Lösungsmitteln oder Kohlenwasserstoffen, z.B. Hexan oder Cyclohexan. Die Reaktion wird bevorzugt bei Tempe-

raturen zwischen -50 und $+50^{\circ}\text{C}$ unter Inertatmosphäre durchgeführt.

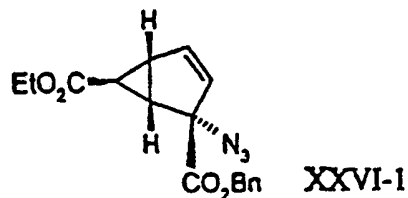
Ein weiterer Weg, um Verbindungen der allgemeinen Formel XXIII herzustellen, worin R^3 einen Niedrigalkyl-, Niedrigalkenyl- oder Benzylrest bedeutet, ist die Behandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit elektrophilen Mitteln der allgemeinen Formel



worin R^3 die oben beschriebene Bedeutung hat und X eine Abgangsgruppe bedeutet, z.B. eine Iodid-, Bromid-, Methansulfonat- und Tolylsulfonatgruppe, in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base. Die Reaktion wird bevorzugt in polaren, aprotischen Lösungsmitteln, z.B. chlorierten Lösungsmitteln, wie Dichlormethan, Chloroform oder Dichloretan, oder Amiden, z.B. Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidinon, durchgeführt. Die Base kann aus der Gruppe der sterisch gehinderten Amine ausgewählt werden, z.B. 2,6-Di-tert.-butylpyridin, oder aus Hydridarten, wie z.B. Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, ohne darauf beschränkt zu sein. Andere mögliche Basen können ausgewählt werden aus der Gruppe der Amide, z.B. Natriumhexamethyldisilazid oder Lithiumdiisopropylamid. Die Reaktion wird bevorzugt bei Temperaturen zwischen -50 und $+50^{\circ}\text{C}$ unter Inertatmosphäre durchgeführt.

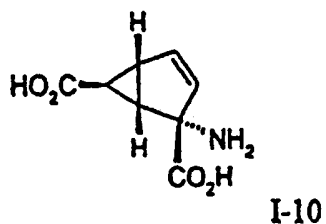
Schema 4

Gemäß Schema 4 können Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 Wasserstoff bedeutet und R^{11} und R^2 Tritium bedeuten, hergestellt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel



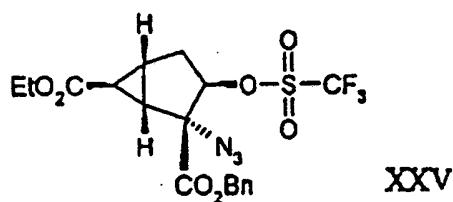
mit einer Mischung aus Wasserstoff und Tritiumgas in Gegenwart eines Übergangsmetalls behandelt wird. Falls erwünscht, können die Estergruppen in die Carboxylate umgewandelt werden vor der gleichzeitigen Reduktion zur Azidgruppe.

Verbindungen der allgemeinen Strukturformel



können hergestellt werden, indem die Azidgruppe in Verbindungen der allgemeinen Formel XXVI unter Verwendung der oben beschriebenen Reagenzien und Bedingungen, bevorzugt mit Trimethylphosphin als Reduktionsmittel reduziert wird. Die Reduktion wird bevorzugt unter den oben für die Verwendung von Triphenylphosphin beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Dann können die Estergruppen in Carbonsäuren mit den oben beschriebenen Methoden umgewandelt werden. Die Estergruppen können wiederum, falls erwünscht, in die Carboxylate umgewandelt werden vor der Reduktion der Azidgruppe.

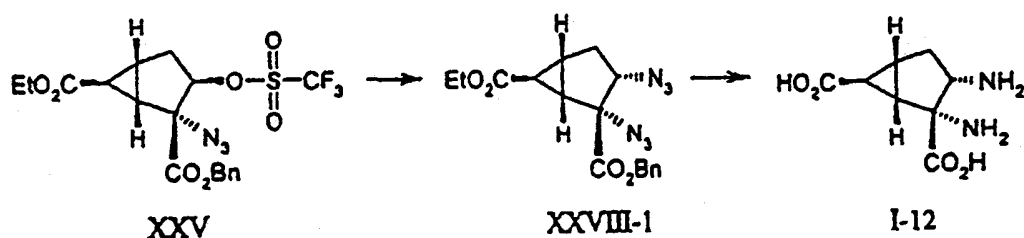
Verbindungen der allgemeinen Formel XXVII können hergestellt werden, indem das Anion der Trifluormethansulfonsäure aus einer Verbindung der allgemeinen Formel



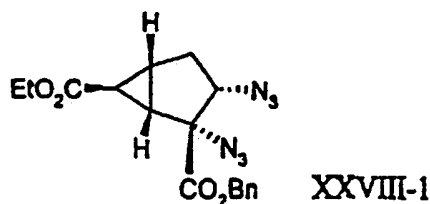
in Gegenwart einer Base eliminiert wird.

Die Reaktion kann in aprotischen Lösungsmitteln, z.B. Ethern, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen 20 und 35°C (Diethylether), bzw. 20 und 50°C (Tetrahydrofuran) durchgeführt werden. Die Base kann aus Aminbasen, z.B. DBU und dgl., ausgewählt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel XXV können hergestellt werden, indem Verbindungen der allgemeinen Formel VII in die Trifluormethansulfonylester umgewandelt werden. Die Reaktion ist eine Standardreaktion der organischen Chemie und kann durchgeführt werden, wie in Larock, Comprehensive Organic Transformations, Verlag Chemie 1989, 360, beschrieben.

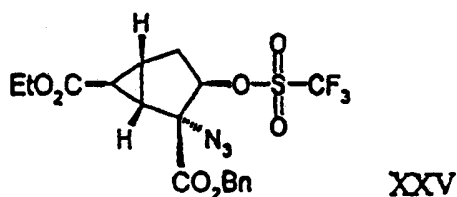
Schema 5

Gemäß Schema 5 können Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ und R² Wasserstoff bedeuten und R¹¹ eine Aminogruppe bedeutet, hergestellt werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel



durch Reduktion der Azidgruppen unter Verwendung der oben beschriebenen Reagenzien und Bedingungen. Dann können die Estergruppen in Carbonsäuren umgewandelt werden mit den oben beschriebenen Methoden. Falls erwünscht, können die Estergruppen in die Carboxylate umgewandelt werden vor der Reduktion der Azidgruppen.

Verbindungen der allgemeinen Formel XXVIII können hergestellt werden, indem die Trifluormethylsulfonylgruppe in Verbindungen der allgemeinen Formel



durch ein Azid, bevorzugt Natriumazid, in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, z.B. DMF, bei Temperaturen von ungefähr 60 bis 100°C ersetzt wird.

Verbindungen der Formel I-A können zur Kontrolle oder Verhütung von akuten und chronischen neurologischen Zuständen und psychiatrischen Störungen verwendet werden. In "Mol. Pharmacology, Band 53, 228-233 (1998)" wird die in-vitro-Bindung eines metabotropen Glutamatrezeptor-Radioliganden der Gruppe II, [3H]LY354740 in Rattengehirn beschrieben. Die Hemmung durch LY354740 wurde antagonisiert mit einem selektiven kompetitiven Antagonisten der Gruppe II der Verbindung der Formel I-A ($pK_B = 6,0$; $K_i \text{ mGluR2} = 0,052 \text{ } \mu\text{M}$; $K_i \text{ mGluR3} = 0,089 \text{ } \mu\text{M}$).

Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung, ohne sie zu beschränken. Alle Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

Beispiel 1

(1RS, 5SR, 6RS)-2-Trifluormethansulfonyloxybicyclo[3.1.0]hex-2-encarbonsäureethylester (III)

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (11,94 ml, 84,6 mmol) in THF (77 ml) wurde tropfenweise n-BuLi (47,6 ml, 76,1 mmol, 1,6 M Lösung in Hexan) bei 0°C zugegeben und 10 Minuten bei 0°C gerührt. Nach Abkühlen auf -78°C wurde eine Lösung von (1S, 5R, 6S)-2-Oxobicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonsäureethylester (II) (11,86 g, 70,5 mmol) in THF (39 ml) tropfenweise 25 Minuten lang zugegeben. Das Rühren wurde bei -78°C 1 Stunde lang fortgesetzt, wonach eine Lösung von N-Phenyl-bis(trifluormethylsulfonyl)imin (27,7 g, 77,5 mmol) in THF (83 ml) zugegeben wurde und dann 90 Minuten lang bei 23°C gerührt wurde. Die wässrige Aufarbeitung mit Ether, gesättigter NaHCO₃-Lösung, Kochsalzlösung, Trocknen über Na₂SO₄, Entfernung

des Lösungsmittels im Vakuum, ergab ein orangebraunes Öl, das mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 9:1 gereinigt wurde, was (1RS,5SR,6RS)-2-Trifluormethansulfonyloxybicyclo[3.1.0]hex-2-encarbonsäureethylester (III) (18,47 g, 87%) als hellbraunes Öl ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,46 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,55 (2H, m), 2,79 (1H, m), 4,15 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,41 (1H, m);

MS[EI] 300 (M^+).

Beispiel 2

(1RS,5SR,6RS)Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (IV)

Eine Lösung von (1RS,5SR,6RS)-2-Trifluormethansulfonyloxybicyclo[3.1.0]hex-2-encarbonsäureethylester (III) (14,48 g, 48,2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (326 mg, 1,45 mmol), PPh_3 (760 mg, 2,9 mmol), Benzylalkohol (10,0 ml, 96,5 mmol) und Et_3N (13,5 ml, 96,5 mmol) in DMF (195 ml) wurde mit CO 10 Minuten lang gespült und dann 5 Stunden lang bei 23°C in einem Ballon mit CO gerührt. Nach der wäßrigen Aufarbeitung mit Ether, 1 n HCl-Lösung, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung erfolgte das Trocknen über MgSO_4 . Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab ein dunkelbraunes Öl, das mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 9:1 gereinigt wurde, was (1RS,5SR,6RS)Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (IV) (10,36 g, 75%) als gelbes Öl lieferte.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (1H, m), 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,25 (1H, m), 2,64 (1H, m), 2,79-2,91 (2H, m), 4,10 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,24 (1H, d, $J = 12$ Hz), 6,58 (1H, bs), 7,30-7,40 (5H, m);

MS[EI] 286 (M^+).

Beispiel 3(1S,2S,3R,6S)-2,3-Dihydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (V)

Eine Lösung von (1RS,5SR,6RS)-Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (IV) (11,69 g, 40,4 mmol), $K_2[OsO_2(OH)_4]$ (99 mg, 0,27 mmol), (DHQD)₂PHAL (1,05 g, 1,35 mmol), $K_3Fe(CN)_6$ (26,6 g, 80,8 mmol), K_2CO_3 (11,2 g, 80,8 mmol) und $MeSO_2NH_2$ (11,53 g, 121,2 mmol) in tert.-Butanol (140 ml) und H_2O (140 ml) wurde bei 4°C 24 Stunden lang heftig gerührt. Nach Zugabe von Na_2SO_3 (40,4 g) und 30-minütigem Rühren bei 23°C wurde die Mischung mit Wasser (300 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 x 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 n NaOH-Lösung (200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab einen dunkelbraunen Feststoff (13,51 g), der einer Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 2:1 → 3:2 → 1:1 unterzogen wurde, was das restliche Ausgangsmaterial als gelbes Öl (3,58 g, 31%, 65% ee), das unerwünschte diastereomere Diol als gelbes Öl (1,30 g, 10%) und das kristalline Diol (1S,2S,3R,6S)-2,3-Dihydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (5,91 g, 45,7%, 63% ee) als fahlgelben Feststoff lieferte. Letzteres Material wurde zweimal aus Ethylacetat/Ether/Hexan umkristallisiert, was das enantiomerenreine (1S,2S,3R,6S)-2,3-Dihydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (V) (3,36 g, 26%, >99% ee) in Form weißer Nadeln lieferte.

^1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,80-1,92 (2H, m), 1,99 (1H, m), 2,08 (1H, dd, $J = 6,9, 2,9$ Hz), 2,30-2,38 (2H, m), 3,82 (1H, s), 4,10 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 7,36 (5H, bs);

MS[ISP] 321 ($M+H^+$);

Schmelzpunkt 112-114°C;

α_D^{20} $-73,35^\circ$ ($c = 1,17$, CHCl_3).

Beispiel 4

(1S,1aS,1bS,4aR,5aR)-3,3-Dioxotetrahydro-2,4-dioxa-6-thiacyclopropa[a]pentalen-1,1b-dicarbonsäure-1b-benzylester-1-ethylester (VI)

Zu einer Lösung von (1S,2S,3R,6S)-2,3-Dihydroxybicyclo-[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (V) (2,66 g, 8,32 mmol) in CH_2Cl_2 (14 ml) bei 0°C wurde SOCl_2 (1,21 ml, 16,64 mmol) zugegeben und das Rühren bei 40°C fortgesetzt, bis die DC die vollständige Umwandlung in das cyclische Sulfit anzeigte. Das Lösungsmittel und überschüssiges SOCl_2 wurden im Vakuum entfernt, das restliche Öl wurde in CCl_4 (8,3 ml), CH_3CN (8,3 ml) und H_2O (12,5 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. NaIO_4 (2,67 g, 12,5 mmol) und RuCl_3 -Hydrat (33 mg) wurden zugegeben und die Mischung bei 23°C 30 Minuten lang gerührt. Auf die wäßrige Aufarbeitung mit Ether, Wasser und Kochsalzlösung erfolgte das Rühren der organischen Phase mit MgSO_4 und einer Spatelspitze Aktivkohle. Nach Filtration durch Celite wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, was das fahle rohe cyclische Sulfat als braunes Öl (3,31 g) lieferte. Eine Analyseprobe wurde mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 2:1 erhalten, was (1S,1aS,1bS,4aR,5aR)-3,3-Dioxotetrahydro-2,4-dioxa-6-thiacyclopropa[a]pentalen-1,1b-dicarbonsäure-1b-benzylester-1-ethylester (VI) (98%) lieferte.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,67 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,28 (1H, m), 2,52-2,62 (3H, m), 4,11 (2H, m), 5,32 (2H, s), 7,38 (5H, s);

MS[ISP] 400 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$);

α_D^{20} $-36,08^\circ$ ($c = 1,13$, CHCl_3).

Beispiel 5(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VII-1)

Das rohe cyclische Sulfat VI wurde in Aceton (45 ml) und H₂O (4,5 ml) gelöst, NaN₃ (720 mg, 11,1 mmol) wurde zugegeben und die Mischung wurde bei 50°C gerührt, bis die DC die vollständige Umwandlung des cyclischen Sulfats zeigte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rest zwischen Ether (160 ml) und Wasser (4,5 ml) aufgeteilt, auf 0°C gekühlt, wonach 20% H₂SO₄ (13,5 ml) tropfenweise zugegeben wurden. Die Mischung wurde bei 23°C 37 Stunden lang heftig gerührt, die Phasen getrennt, die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das restliche Öl (2,78 g, 97%) mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 9:1 → 5:1 gereinigt, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VII-1) (1,79 g, 62%) als farbloses Öl ergab.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,81 (1H, t, J = 3,1 Hz), 2,04-2,20 (3H, m), 2,25 (1H, dd, J = 6,9, 2,9 Hz), 2,34 (1H, dd, J = 7,7, 3,9 Hz), 3,80 (1H, bq, J = 9 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,27 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,34 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,36-7,40 (5H, m);

MS[ISN] 404 (M+OAc⁻);

α_D²⁰ -48,43° (c = 1,09, CHCl₃).

Beispiel 6(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-A)

Eine Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester

(VII-1) (1,55 g, 4,49 mmol) in HOAc (20 ml) und H₂O (5 ml) wurde in Gegenwart von Pd/C (100 mg, 10% Pd/C) bei 23°C 18 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, der Filterkuchen mit 50% wäßriger Essigsäure gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der beigefarbige Rückstand in 10% HCl (55 ml) 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf 23°C gekühlt, filtriert, mit Wasser gewaschen und zur Trockene eingedampft. Der restliche fahlgelbe Feststoff wurde in EtOH (45 ml) und Propylenoxid (24 ml) gelöst und 15 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure ausfiel. Nach Abkühlen auf 23°C wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen, getrocknet, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-A) (784 mg, 87%) als weißen Feststoff ergab.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,87 (1H, t, J = 3,1 Hz), 2,15-2,26 (3H, m), 2,38 (1H, dd, J = 13,0, 7,6 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 8,6, 7,4 Hz);

MS[ISP] 202 (M+H⁺);

Schmelzpunkt >250°C;

α_D²⁰ +7,41° (c = 1,01, H₂O).

Beispiel 7

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VIII)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VII-1) (200 mg, 0,58 mmol) in MeOH (5,8 ml) und wenigen Tropfen Chloroform bei 0°C wurde NiCl₂·6 H₂O (661 mg, 2,78 mmol), das in Aceton (45 ml) gelöst war und H₂O (4,5 ml), NaN₃ (720 mg, 11,1 mmol) zugegeben und 10 Minuten bei 0°C gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von NaBH₄ (175 mg, 4,62 mmol) wurde die Reaktionsmischung sofort schwarz, das Rühren wurde bei 0°C 10 Minuten lang fortgesetzt und dann mit Wasser

und Ether hydrolysiert. Nach weiterem 10-minütigen Rühren bei 0°C wurde die Reaktionsmischung mit Ether extrahiert, mit Kochsalzlösung (2 x 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und durch Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Ethylacetat/MeOH 95:5 (+ 0,6% Et₃N) gereinigt, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VIII) (106 mg, 57%) als gelbes Öl ergab.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,75 (1H, t, J = 3,5 Hz), 1,97 (1H, m), 2,12 (1H, dd, J = 7, 3,5 Hz), 2,14-2,28 (4H, m), 2,33 (1H, dd, J = 12,5, 7 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 8,7 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,27 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,38 (5H, m),

MS[ISP] 320 (M+H⁺);

α_D²⁰ -0,56° (c = 0,89, CHCl₃).

Beispiel 8

(1S,2R,5R,6S)-2-Azido-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (IX-1)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VII-1) (960 mg, 2,78 mmol) in DCM (18 ml) wurde PCC (2,40 g, 50% auf Silicagel) bei 0°C zugegeben und das Rühren bei 23°C 20 Stunden lang fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Silicagelsäule gegeben und das Produkt mit DCM eluiert, was (1S,2R,5R,6S)-2-Azido-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (IX-1) (746 mg, 78%) als weißen Feststoff lieferte.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,62 (1H, t, J = 3,4 Hz), 2,29 (1H, m), 2,44 (1H, dd, J = 7,7, 3,1 Hz), 2,55 (1H, d, J = 19,2 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 19,2, 5,6 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,29 (2H, s), 7,36-7,40 (5H, m);

MS[ISP] 361 (M+NH₄⁺);

Schmelzpunkt 46-48°C;

$\alpha_D^{20} +210,91^\circ$ ($c = 1,07$, CHCl_3).

Beispiel 9

(1S,2R,3S,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (X-1)

Zu einer Lösung von (1S,2R,5R,6S)-2-Azido-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (IX-1) (100 mg, 0,29 mmol) in EtOH (1,7 ml) und THF (0,5 ml) wurde NaBH_4 (22 mg, 0,58 mmol) bei -50°C zugegeben und das Rühren bei -50°C 4 Stunden lang fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, mit 1 n HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Nach dem Waschen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, Kochsalzlösung und dem Trocknen über MgSO_4 wurde das rohe Produkt mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/EtOAc 5:1 gereinigt, was (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (X-1) (51 mg, 51%) als farbloses Öl lieferte.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,03-2,18 (3H, m), 2,31-2,48 (2H, m), 2,53 (1H, t, $J = 4$ Hz), 4,13 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,21 (1H, bs), 5,26 (2H, s), 7,36-7,40 (5H, m);

MS[EI] 300 $[(\text{M-OEt})^+]$.

Beispiel 10

(1S,2R,3S,5R,6S)-2-Amino-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-2)

Eine Lösung von (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (X-1) (50 mg, 0,145 mmol) in HOAc (4 ml) und H_2O (1 ml) wurde in Gegenwart von Pd/C (11 mg, 10% Pd/C) bei 23°C 23 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt,

der Filterkuchen mit 50% wäßriger Essigsäure gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der beigefarbene Rückstand in 10% HCl (6,75 ml) 4 Stunden lang erhitzt. Die Lösung wurde auf 23°C gekühlt, filtriert, mit Wasser gewaschen und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende fahlgelbe Feststoff wurde in EtOH (5 ml) und Propylenoxid (2 ml) gelöst und 15 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure ausfiel. Nach Abkühlen auf 23°C wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet, was (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Amino-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-2) (24 mg, 86%) als weißen Feststoff lieferte.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 2,05 (1H, d, $J = 15$ Hz), 2,10-2,20 (2H, m), 2,12 (1H, m), 2,61 (1H, m), 4,20 (1H, d, $J = 7,2$ Hz);

MS[ISP] 202 ($\text{M}+\text{H}^+$);

Schmelzpunkt 208°C (Zers.);

$\alpha_D^{20} +27,52^\circ$ ($c = 1,03$, H_2O).

Beispiel 11

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (XI)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VII) (845 mg, 2,45 mmol) in THF (21 ml) und H_2O (6 ml) wurde $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (411 mg, 9,8 mmol) zugegeben und die Mischung bei 23°C 18 Stunden lang gerührt. Der Benzylalkohol wurde mit Ether extrahiert, die wäßrige Phase mit 1 M KHSO_4 -Lösung angesäuert, mit festem NaCl gesättigt, mit EtOAc (4 x 50 ml) extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde rohe (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (XI) (581 mg, quant.) als weißer Feststoff erhalten, der ausreichend rein war für die weiteren Umwandlungen.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO) δ 1,75 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 1,84 (1H, m), 1,92-2,07 (2H, m), 2,15 (1H, dd, $J = 12,5, 7$ Hz), 3,87 (1H, bt $J = 7$ Hz);

MS[ISN] 226 [(M-H) $^-$];

Schmelzpunkt 124-128°C;

α_D^{20} -61,48° ($c = 0,90$, H_2O).

Beispiel 12

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XII)

Rohe (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (XI) (515 mg, 2,27 mmol) wurde in MeOH (20 ml) gelöst und in Gegenwart von konz. H_2SO_4 (0,1 ml) bei 23°C 7 Tage lang gerührt. Die Mischung wurde mit Ether verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Silicagel-Chromatographie mit Hexan/Ethylacetat 2:1 gereinigt, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XII) (500 mg, 86%) als gelbes Öl lieferte.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,84 (1H, t, $J = 3,1$ Hz), 2,04-2,26 (2H, m), 2,25 (1H, dd, $J = 6,9, 3,0$ Hz), 2,37 (1H, dd, $J = 12,5, 7,8$ Hz), 3,69 (3H, s), 3,83 (1H, bq, $J = 9$ Hz), 3,90 (3H, s);

MS[ISP] 273 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$);

α_D^{20} -53,33° ($c = 1,11$, CHCl_3).

Beispiel 13

(1S,2R,5R,6S)-2-Azido-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XIII)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XII) (239

mg, 0,94 mmol) in DCM (6 ml) wurde PCC (1,13 g, 2,62 mmol, 50% auf Silicagel) bei 0°C zugegeben und die Mischung bei 23°C 2 Tage lang gerührt. Das PCC wurde durch Filtration über eine Silicagelsäule entfernt und der reine (1S,2R,5R,6S)-2-Azido-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XIII) wurde mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/EtOAc 2:1 als weißer Feststoff erhalten (152 mg, 64%).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,64 (1H, t, J = 3,4 Hz); 2,34 (1H, ddd, J = 7,7, 5,5, 3,2 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 7,7, 3,1 Hz), 2,56 (1H, d, J = 19,2 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 19,2, 5,5 Hz), 3,71 (3H, s), 3,89 (3H, s);

MS[EI] 222 [(M-OCH₃)⁺];

Schmelzpunkt 62-65°C.

Beispiel 14

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-deutero-3-hydroxybicyclo-
[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XIV) und
(1S,2R,3S,5R,6S)-2-Azido-3-deutero-3-hydroxybicyclo-
[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XV)

Eine Suspension von (1S,2R,5R,6S)-2-Azido-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XIII) (123 mg, 0,486 mmol) und wasserfreiem CeCl₃ (120 mg, 0,486 mmol) in MeOH (3,8 ml) wurde bei 23°C 2 Minuten lang beschallt und auf -78°C gekühlt. NaBD₄ (21 mg, 0,486 mmol) wurde in einem Anteil zugegeben und die Mischung bei -50°C 30 Minuten lang gerührt. Der Ansatz wurde durch Zugabe von HOAc (ca. 0,5 ml) abgeschreckt, auf 23°C erwärmt und 10 Minuten lang gerührt. Nach Verdünnung mit Ether und Extraktion mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung und Trocknen über MgSO₄ wurde das rohe Produkt mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/EtOAc 2:1 gereinigt, was (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Azido-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XV) (47 mg, 38%, weniger polares Produkt) und (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]-

hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XIV) (15 mg, 12%, polareres Produkt), beide in Form eines farblosen Öls, ergab.

(XV): $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 2,04-2,11 (2H, m), 2,20 (1H, bs), 2,36 (1H, dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz), 2,45 (1H, dd, $J = 13, 5,5$ Hz), 2,56 (1H, t, $J = 3,1$ Hz), 3,70 (3H, s), 3,85 (3H, s);

MS[ISP] 274 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$);

(XIV): $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,84 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,07 (1H, dd, $J = 6,5, 3,5$ Hz), 2,16 (1H, dd, $J = 12,5, 5,5$ Hz), 2,27 (1H, dd, $J = 6,5, 3,5$ Hz), 2,33 (1H, s), 2,37 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 3,69 (3H, s), 3,90 (3H, s);

MS[ISP] 274 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 15

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-3)

Eine Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XIV) (15 mg, 0,058 mmol) in HOAc (1 ml) und H_2O (0,25 ml) wurde in Gegenwart von Pd/C (5 mg, 10% Pd/C) bei 23°C 18 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und der Katalysator mit Wasser gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der beigefarbige Rückstand in 10% HCl (2 ml) 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf 23°C gekühlt und zur Trockene eingengt. Der verbleibende fahlgelbe Feststoff wurde in EtOH (2 ml) und Propylenoxid (0,5 ml) gelöst und 15 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure als weißes flockiges Material ausfiel. Nach Abkühlen auf 23°C wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen, in Wasser aufgenommen und lyophilisiert, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-3) (9 mg, 76%) als weißen Feststoff ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O) δ 1,45 (1H, t, $J = 3,1$ Hz), 1,71 (1H, m), 1,79 (1H, dd, $J = 7, 3,0$ Hz), 1,94 (1H, dd, $J = 12,5, 5$ Hz), 2,17 (1H, d, $J = 12,6$ Hz);

MS[ISN] 201 [(M-H) $^-$];

Schmelzpunkt $>250^\circ\text{C}$;

$\alpha_{\text{D}}^{20} -0,94^\circ$ ($c = 0,32$, H_2O).

Beispiel 16

(1S,2R,3S,5R,6S)-2-Amino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-4)

Eine Lösung von (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Azido-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäuredimethylester (XV) (47 mg, 0,183 mmol) in HOAc (2 ml) und H_2O (0,5 ml) wurde in Gegenwart von Pd/C (9 mg, 10% Pd/C) bei 23°C 18 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und der Katalysator mit Wasser gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der beigefarbene Rückstand in 10% HCl (3 ml) 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf 23°C gekühlt und zur Trockene eingengt. Der verbleibende fahlgelbe Feststoff wurde in EtOH (3 ml) und Propylenoxid (1,5 ml) gelöst und 15 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure als weißes, flockiges Material ausfiel. Nach Abkühlen auf 23°C wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen, in Wasser aufgenommen und lyophilisiert, was (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Amino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-4) (32 mg, 86%) als weißen Feststoff ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O) δ 2,05 (1H, d, $J = 15$ Hz), 2,14 (2H, m), 2,23 (1H, dd, $J = 7, 3,5$ Hz), 2,60 (1H, dd, $J = 15,5$ Hz);

MS[ISN] 201 [(M-H) $^-$];

Schmelzpunkt $>250^\circ\text{C}$;

$\alpha_{\text{D}}^{20} +31,26^\circ$ ($c = 0,12$, H_2O).

Beispiel 17(1S,2R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XVI)

Eine Lösung von (1S,2R,5R,6S)-2-Azido-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (IX) (974 mg, 2,84 mmol) in Thioessigsäure (6,5 ml) wurde bei 70°C 2 Tage lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt und einer Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 3:2 → 1:1 unterzogen, was (1S,2R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XVI) (726 mg, 71%) als rosafarbenes Öl lieferte.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,63 (1H, t, J = 3,5 Hz), 2,05 (3H, s), 2,32 (1H, ddd, J = 7, 6, 3,5 Hz), 2,54 (1H, d, J = 19 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 19,6 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 7, 3,5 Hz), 4,12 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 12 Hz), 5,25 (1H, d, J = 12 Hz), 7,24-7,35 (5H, m);

MS[ISP] 360 (M+H⁺);

α_D²⁰ +44,33° (c = 0,97, CHCl₃).

Beispiel 18

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XVII) und
(1S,2R,3S,5R,6S)-2-Acetylamino-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XVIII)

Zu einer Lösung von (1S,2R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XVI) (77 mg, 0,214 mmol) in EtOH (2 ml) und THF (1 ml) wurde LiBH₄ (5 mg, 0,23 mmol) bei -50°C zugegeben und die Mischung wurde bei -50°C 45 Minuten lang gerührt. Der Ansatz wurde durch Zugabe von 1 n HCl (ca. 0,5 ml) abgeschreckt, auf 23°C erwärmt und 10 Minuten lang gerührt. Nach Verdünnen mit

Ethylacetat und Extraktion mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung und Trocknen über MgSO_4 wurde das rohe Produkt mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Toluol/Aceton 3:1 gereinigt, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XVII) (33 mg, 43%, weniger polares Produkt) als farbloses Öl und (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Acetylamino-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XVIII) (35 mg, 45%, polareres Produkt) als weißen Feststoff lieferte.

(XVII): ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,76 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,07 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,16 (1H, dd, $J = 6,1, 3,0$ Hz), 2,30-2,41 (3H, m), 3,97-4,13 (3H, m), 5,24 (2H, bs), 6,19 (1H, bs), 7,26-7,38 (5H, m);

MS[ISP] 362 ($\text{M}+\text{H}^+$);

$\alpha_{\text{D}}^{20} -11,24^\circ$ ($c = 1,18$, CHCl_3).

(XVIII): ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,98 (1H, m), 2,05-2,11 (1H, m), 2,06 (3H, s), 2,18 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,27-2,41 (2H, m), 2,59 (1H, ddd, $J = 13, 7, 5$ Hz), 4,12 (2H, m), 4,68 (1H, dd, $J = 7,5$ Hz), 5,17 (2H, s), 6,30 (1H, bs), 7,26-7,40 (5H, m);

MS[ISP] 362 ($\text{M}+\text{H}^+$);

Schmelzpunkt $145-147^\circ\text{C}$;

$\alpha_{\text{D}}^{20} +42,44^\circ$ ($c = 1,01$, CHCl_3).

Beispiel 19

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XIX) und (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Acetylamino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XX)

Zu einer Lösung von (1S,2R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XVI) (105 mg, 0,292 mmol) in EtOH (1,9 ml) und THF (1,0 ml)

wurde NaBD_4 (24,5 mg, 0,584 mmol) bei -50°C zugegeben und die Mischung bei -50°C 90 Minuten lang gerührt. Der Ansatz wurde durch Zugabe von HOAc (ca. 0,5 ml) abgeschreckt, auf 23°C erwärmt und 10 Minuten lang gerührt. Nach Verdünnen mit Ethylacetat wurde 1 n HCl zugegeben und anschließend mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das rohe Produkt mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Toluol/Aceton 3:1 gereinigt, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XIX) (45 mg, 43%, weniger polares Produkt) als farbloses Öl und (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Acetylamino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XX) (50 mg, 47%, polares Produkt) als weißen Feststoff lieferte.

(XIX): $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,98 (1H, m), 1,74 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,04-2,10 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,17 (1H, dd, $J = 7, 2,9$ Hz), 2,35-2,40 (3H, m), 4,10 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,33 (1H, bs), 7,26-7,37 (5H, m);

MS[ISP] 363 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(XX): $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,97 (1H, ddd, $J = 8, 6,5, 3$ Hz), 2,04 (3H, s), 2,06 (1H, dd, $J = 13,5, 3,7$ Hz), 2,17 (1H, t, $J = 3,1$ Hz), 2,32 (1H, dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz), 2,56 (1H, dd, $J = 13,5, 5$ Hz), 2,58 (1H, s), 4,09 (2H, m), 5,23 (2H, s), 6,42 (1H, bs), 7,28-7,40 (5H, m); MS[ISP] 363 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 20

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-hydroxy-3-tritiobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXI) und (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Acetylamino-3-hydroxy-3-tritiobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXII)

Radiochemische Proben wurden in einem Wallac WinSpectral 1414-Flüssigszintillationszähler unter Verwendung von Opti-Phase "HiSafe"3 als Szintillationscocktail ausgezählt.

n-Butyllithium (200 µl, 0,312 mmol, 1,56 M in n-Hexan) und N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (52 µl, 0,347 mmol) wurden in einen 7,5 ml-Zweihalskolben, der auf die Tritiierungsvorrichtung montiert war, unter Argon überführt. Der Absperrrhahn des Seitenhalses wurde verschlossen und die Mischung unter einer Atmosphäre von Tritiumgas 2 Stunden 43 Minuten lang gerührt, während der Tritiumgasdruck von 646 mbar auf 559 mbar abfiel. Überschüssiges Tritiumgas wurde wieder auf das Uraniumbett absorbiert und die flüchtigen Komponenten wurden ablyophilisiert. Der Rückstand wurde bei 10^{-3} mbar etwa 5 Minuten lang getrocknet. Der Kolben wurde mit trockenem Stickstoff gefüllt und LiT wurde in THF (250 µl) suspendiert, das mit einer Spritze durch das Siliconseptum (Hamilton #76005) des Seitenhalses zugegeben wurde. Dann wurde Trimethylborat (35 µl, 0,314 mmol) zugegeben und die Mischung 10 Minuten lang gerührt. Der Zweihalskolben wurde von der Tritiierungsvorrichtung genommen und mit einem Ballon, der mit Argon gefüllt war, versehen. (1S,2R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XVI) (118,7 mg, 0,33 mmol) in THF (250 µl) wurde bei -60°C zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren wurde der Ansatz durch Zugabe von 1 n HCl (0,31 ml) abgeschreckt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen EtOAc und H₂O aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung (1 x) gewaschen und

über Na_2SO_4 getrocknet. Die gesamte ^3H -Aktivität des rohen Produktes war 5,18 Ci. Die Säulenchromatographie unter Verwendung von 15 g Lichoprep Si60 25-40 μm (Merck Art. 1.09390) mit Toluol/Aceton 5:1 lieferte 1,152 Ci von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-hydroxy-3-tritiobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXI) mit 99% radiochemischer Reinheit gemäß DC (Toluol/Aceton 3:1). Die spezifische Aktivität war 23,9 Ci/mmol nach Massenspektrometrie. Außerdem wurden 2 Ci (1S,2R,3S,5R,6S)-2-Acetylamino-3-hydroxy-3-tritiobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXII) isoliert.

Beispiel 21

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-3)

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XIX) (15 mg, 0,058 mmol) wurde in 10% HCl (3,7 ml) 6 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf 23°C gekühlt und zur Trockene eingeeengt. Der verbleibende fahlgelbe Feststoff wurde in EtOH (3 ml) und Propylenoxid (1,6 ml) gelöst und 15 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure als weißes, flockiges Material ausfiel. Nach Abkühlen auf 23°C wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen, in Wasser aufgenommen und lyophilisiert, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-deutero-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-3) (12 mg, 71%) als weißen Feststoff ergab. Die analytischen Daten sind die gleichen, wie in Beispiel 15.

Beispiel 22**(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-hydroxy-3-tritiobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-5)**

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Acetylamino-3-hydroxy-3-tritiobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXI) (576 mCi) wurde in 10% HCl (5 ml) 6 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit H₂O (5 ml) verdünnt und auf eine Dowex 50WX8 100-200 mesh Kationenaustauschersäule (7,5 x 70 mm) aufgegeben. Die Säule wurde mit H₂O (20 ml) gespült. Die Elution mit 2 n NH₄OH (20 ml) lieferte (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-hydroxy-3-tritiobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-5) (280 mCi). Die radiochemische Reinheit war 91,7% gemäß DC (n-BuOH/HOAc/H₂O 3:1:1). Das rohe Produkt (56 mCi) wurde mit HPLC auf einer µBondapak C18-Säule (3,9 x 300 mm) unter Verwendung von H₂O/Acetonitril 95:5 (V/V) als mobile Phase mit einer Durchflußrate von 0,8 ml/min und bei UV-Detektion bei 220 nm gereinigt. Die gesamte ³H-Aktivität, die erhalten wurde, war 43 mCi und die radiochemische Reinheit war 98,1% gemäß DC (n-BuOH/HOAc/H₂O 3:1:1).

Beispiel 23**(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-methoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIII-1)**

Eine Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VII-1) (345 mg, 1,0 mmol), 2,6-Di-tert.-butylpyridin (1,35 ml, 6,0 mmol) und Methyltriflat (0,55 ml, 5,0 mmol) in DCM (2 ml) wurde bei 23°C 4 Tage lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, mit 1 n HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Nach dem Waschen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung und Trocknen über MgSO₄ wurde das rohe

Produkt mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/EtOAc 4:1 gereinigt, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-methoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIII-1) (226 mg, 63%) als gelbes Öl ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,77 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,05-2,18 (2H, m), 2,25 (1H, dd, $J = 7, 3,5$ Hz), 2,34 (1H, dd, $J = 12, 7$ Hz), 3,28 (3H, s), 3,42 (1H, bt, $J = 8$ Hz), 4,12 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7,30-7,40 (5H, m);

MS[EI] 258 [$(\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}-\text{N}_2)^+$];

$\alpha_D^{20} -48,02^\circ$ ($c = 1,11$, CHCl_3).

Beispiel 24

(1S,2R,3R,5R,6S)-3-Allyloxy-2-azidobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIII-2)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VII) (200 mg, 0,58 mmol) und Allyl-2,2,2-trichloracetimidat (0,18 ml, 1,16 mmol) in Cyclohexan (0,7 ml) wurde TfoH (29 μl) zugegeben, wonach die Lösung heiß wurde, und das Rühren wurde 1 Stunde lang bei 23°C fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, mit Ether verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das rohe Produkt wurde mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/EtOAc 4:1 gereinigt, was (1S,2R,3R,5R,6S)-3-Allyloxy-2-azidobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIII-2) (31 mg, 14%) als gelbes Öl ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,76 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,03-2,26 (3H, m), 2,32 (1H, dd, $J = 12, 7$ Hz), 3,58 (1H, dd, $J = 9, 7$ Hz), 3,92 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,13 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,10-5,22 (2H, m), 5,25 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,75 (1H, m), 7,30-7,42 (5H, m);

MS[EI] 284 $[(M-CO_2Et-N_2)^+]$;

α_D^{20} $-17,85^\circ$ ($c = 0,50$, $CHCl_3$).

Beispiel 25

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-benzyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIII-3)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VII) (305 mg, 0,88 mmol) und Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (0,2 ml, 1,06 mmol) in Cyclohexan (2,4 ml) und DCM (1,2 ml) wurde TFOH (0,05 ml) zugegeben, wonach die Lösung heiß wurde und das Rühren wurde 5 Stunden lang bei $23^\circ C$ fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, mit Ether verdünnt, mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das rohe Produkt wurde mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/EtOAc 4:1 gereinigt, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-benzyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIII-3) (102 mg, 27%) als gelbes Öl ergab.

^1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,75 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,06 (1H, m), 2,17-2,31 (3H, m), 3,60 (1H, bt, $J = 8$ Hz), 4,12 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7,15-7,42 (10H; m);

MS[ISP] 408 $[(M+H-N_2)^+]$;

α_D^{20} $+2,03^\circ$ ($c = 0,99$, $CHCl_3$).

Beispiel 26

(1S,2R,3R,5R,6S)-3-Allyloxy-2-aminobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIV-2)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-3-Allyloxy-2-azidobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethyl-

ester (XXIII-2) (101 mg, 0,262 mmol) in THF (3,9 ml) und H₂O (0,4 ml) wurde Me₃P (0,29 ml, 0,29 mmol, 1M Lösung in THF) zugegeben und das Rühren bei 23°C 3 Stunden lang fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das rohe Produkt wurde mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/EtOAc 1:1 gereinigt (+ geringe Menge an Et₃N), was (1S,2R,3R,5R,6S)-3-Allyloxy-2-aminobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIV-2) (47 mg, 50%) als hellbraunes Öl ergab.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,76 (1H, t, J = 3,5 Hz), 1,93 (2H, bs), 1,99 (1H, m), 2,07-2,18 (2H, m), 2,31 (1H, dd, J = 12,5, 7 Hz), 3,45 (1H, bt, J = 8 Hz), 3,93 (2H, bd, J = 6 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,10-5,35 (4H, m), 5,78 (1H, m), 7,28-7,38 (5H, m);

MS[ISP] 360 [(M+H)⁺];

α_D²⁰ -10,67° (c = 1,00, CHCl₃).

Beispiel 27

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-benzyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIV-3)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-benzyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIII-3) (120 mg, 0,276 mmol) in THF (4 ml) und H₂O (0,4 ml) wurde Me₃P (0,30 ml, 0,30 mmol, 1M Lösung in THF) zugegeben und das Rühren bei 23°C 4 Stunden lang fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das rohe Produkt wurde mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/EtOAc 1:1 (+ geringe Menge an Et₃N) gereinigt, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-benzyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIV-3) (58 mg, 51%) als gelbes Öl ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,72 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 1,93 (2H, bs), 2,00 (1H, m), 2,10 (1H, dd, $J = 7, 3,5$ Hz), 2,19 (1H, m), 2,27 (1H, dd, $J = 12, 7$ Hz), 3,46 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 4,10 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,47 (2H, s), 5,20 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,30 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7,18-7,42 (10H, m);

MS[ISP] 410 $[(\text{M}+\text{H})^+]$;

$\alpha_D^{20} +3,54^\circ$ ($c = 0,90$, CHCl_3).

Beispiel 28

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-methoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-7)

Eine Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-methoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIII-1) (214 mg, 0,56 mmol) in HOAc (8 ml) und H_2O (2 ml) wurde in Gegenwart von Pd/C (35 mg, 10% Pd/C) bei 23°C 18 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, der Filterkuchen mit 50% wäßriger Essigsäure gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der beigefarbene Rückstand in 10% HCl (15 ml) 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf 23°C gekühlt, filtriert, mit Wasser gewaschen und zur Trockene eingengt. Der verbleibende fahlgelbe Feststoff wurde in EtOH (10 ml) und Propylenoxid (5,6 ml) gelöst und 15 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure ausfiel. Nach Abkühlen auf 23°C wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-methoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-7) (100 mg, 74%) als weißen Feststoff ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O) δ 1,86 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,04-2,23 (3H, m), 2,50 (1H, dd, $J = 12, 7$ Hz), 3,29 (3H, s), 3,62 (1H, bt, $J = 8$ Hz);

MS[ISN] 214 $[(\text{M}-\text{H})^-]$;

Schmelzpunkt $>250^\circ\text{C}$;

$\alpha_D^{20} -13,84^\circ$ ($c = 1,01$, H_2O).

Beispiel 29

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-propoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-8)

Eine Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-3-Allyloxy-2-azidobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIII-2) (28 mg, 0,073 mmol) in HOAc (0,75 ml) und H_2O (0,25 ml) wurde in Gegenwart von Pd/C (3 mg, 10% Pd/C) bei $23^\circ C$ 18 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, der Filterkuchen mit 50% wäßrigem Ethanol gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der beigefarbene Rückstand in 10% HCl (1,25 ml) 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf $23^\circ C$ gekühlt und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende fahlgelbe Feststoff wurde in EtOH (1 ml) und Propylenoxid (0,5 ml) gelöst und 10 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure ausfiel. Nach Abkühlen auf $23^\circ C$ wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-propoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-8) (13 mg, 72%) als weißen Feststoff ergab.

^1H -NMR (250 MHz, D_2O) δ 0,81 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,48 (2H, m), 1,84 (1H, m), 2,16 (3H, m), 2,26 (1H, dd, $J = 12, 7$ Hz), 3,43 (2H, m), 3,73 (1H, bt, $J = 8$ Hz);

MS[ISN] 242 [(M-H) $^-$];

Schmelzpunkt $>250^\circ C$;

$\alpha_D^{20} -3,72^\circ$ ($c = 0,19$, H_2O).

Beispiel 30(1S,2R,3R,5R,6S)-3-Allyloxy-2-aminobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-9)

Eine Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-3-Allyloxy-2-aminobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIV-2) (47 mg, 0,131 mmol) und LiOH·H₂O (15 mg, 0,357 mmol) in THF (4 ml), H₂O (2 ml) und MeOH (0,4 ml) wurde bei 23°C 36 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende fahlgelbe Feststoff wurde in EtOH suspendiert, filtriert, mit mehr EtOH gewaschen und das Filtrat zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOH (1 ml) und Propylenoxid (1 ml) gelöst und 3 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure ausfiel. Nach dem Abkühlen auf 23°C wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet, was (1S,2R,3R,5R,6S)-3-Allyloxy-2-aminobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-9) (19 mg, 59%) als weißen Feststoff lieferte.

¹H-NMR (250 MHz, D₂O) δ 1,48 (1H, t, J = 3,5 Hz), 1,78 (2H, m), 1,98 (1H, ddd, J = 12,5, 8, 3,5 Hz), 2,27 (1H, dd, J = 12,5, 7 Hz), 3,44 (1H, bt, J = 7,5 Hz), 3,97 (2H, m), 5,13-5,26 (2H, m), 5,82 (1H, ddt, J = 18, 11, 6 Hz);

MS[ISN] 240 [(M-H)⁻];

Schmelzpunkt >250°C;

α_D²⁰ -10,62° (c = 0,40, H₂O).

Beispiel 31(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-benzyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-10)

Eine Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-benzyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXIV-3) (50 mg, 0,122 mmol) und LiOH·H₂O (13 mg, 0,30 mmol)

in THF (4 ml), H₂O (2 ml) und MeOH (0,4 ml) wurde 36 Stunden lang bei 23°C gerührt. Die Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert und zur Trockene eingeeengt. Der verbleibende fahlgelbe Feststoff wurde in EtOH suspendiert, filtriert, mit mehr EtOH gewaschen und das Filtrat zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOH (1 ml) und Propylenoxid (1 ml) gelöst und 3 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure ausfiel. Nach Abkühlen auf 23°C wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet, was (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Amino-3-benzyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-10) (26 mg, 72%) als weißen Feststoff ergab. ¹H-NMR (250 MHz, D₂O) δ 1,57 (1H, t, J = 3,5 Hz), 1,97 (2H, m), 2,13 (1H, ddd, J = 12,5, 8, 3,5 Hz), 2,35 (1H, dd, J = 12,5, 7 Hz), 3,73 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 4,51 (2H, s), 7,36 (5H, bm);

MS[ISN] 290 [(M-H)⁻];

Schmelzpunkt >250°C;

α_D^{20} -5,69° (c = 0,25, H₂O).

Beispiel 32

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-trifluormethansulfonyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXV)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (VII-1) (518 mg, 1,5 mmol) und Pyridin (0,36 ml, 4,5 mmol) in DCM (19 ml) bei -78°C wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0,37 ml, 2,25 mmol) in DCM (1,4 ml) zugegeben und die Mischung 0°C erreichen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether verdünnt, auf Eis gegossen, mit gesättigter CuSO₄-Lösung und Kochsalzlösung extrahiert und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das rohe Produkt mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/EtOAc 4:1 gereinigt, was

(1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-trifluormethansulfonyloxybicyclo-[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXV) (574 mg, 86%) als farbloses Öl ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,84 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,17 (1H, m), 2,34 (1H, dd, $J = 7, 3,5$ Hz), 2,53 (2H, m), 4,15 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,58 (1H, bt, $J = 8$ Hz), 5,26 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,41 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7,39 (5H, s);

MS[ISP] 495 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$);

α_D^{20} -17,30° ($c = 1,09$, CHCl_3).

Beispiel 33

(1S,2R,5R,6S)-2-Azidobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVI-1)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-trifluormethansulfonyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXV) (1,36 g, 2,85 mmol) in THF (5,7 ml) wurde DBU (0,47 ml, 3,13 mmol) zugegeben und die Mischung bei 50°C 3 Stunden lang gerührt. Nach Verdünnen mit Ethylacetat wurde die Lösung mit 1 n HCl-Lösung, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte den rohen (1S,2R,5R,6S)-2-Azidobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVI) (566 mg, 61%) als bräunliches Öl, das ausreichend rein war für die weiteren Umwandlungen.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,76 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,59 (1H, dt, $J = 7, 3,5$ Hz), 2,67 (1H, ddd, $J = 7, 3,5, 2$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,27 (2H, s), 5,53 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 6,25 (1H, dd, $J = 5,5, 2$ Hz), 7,37 (5H, s);

MS[ISP] 345 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$);

α_D^{20} -183,54° ($c = 1,08$, CHCl_3).

Beispiel 34(1S,2R,5R,6S)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVII)

Zu einer Lösung von (1S,2R,5R,6S)-2-Azidobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVI) (66 mg, 0,202 mmol) in THF (4,5 ml) und H₂O (0,5 ml) wurde PPh₃ auf einem Polymer als Träger (130 mg, 0,404 mmol, 3,1 mmol/g) zugegeben und die Mischung bei 60°C 19 Stunden lang gerührt. Das Harz wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ließ ein gelbes Öl zurück, das mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 1:3 gereinigt wurde, was (1S,2R,5R,6S)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVII) (19 mg, 31%) als farbloses Öl ergab.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,55 (1H, t, J = 2,9 Hz), 1,78 (2H, bs), 2,53 (2H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,21 (2H, s), 5,37 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,07 (1H, dd, J = 5,3, 2 Hz), 7,35 (5H, s);

MS[ISP] 302 (M+H⁺);

α_D²⁰ -322,98° (c = 0,77, CHCl₃).

Beispiel 35(1S,2R,5R,6S)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure (I-10)

Eine Lösung von (1S,2R,5R,6S)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVII) (19 mg, 0,063 mmol) und LiOH·H₂O (8 mg, 0,19 mmol) in THF (2 ml), H₂O (0,5 ml) und MeOH (0,2 ml) wurde 10 Stunden lang bei 23°C gerührt. Die Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende fahlgelbe Feststoff wurde in EtOH suspendiert, filtriert, mit mehr EtOH gewaschen und das Filtrat zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde

in EtOH (1 ml) und Propylenoxid (1 ml) gelöst und 3 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure ausfiel. Nach Abkühlen auf 23°C wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet, was (1S,2R,5R,6S)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure (I-10) (11 mg, 95%) als weißen Feststoff ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O) δ 1,59 (1H, t, $J = 3$ Hz), 2,32 (1H, m), 2,60 (1H, m), 5,44 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 6,37 (1H, dd, $J = 5,5, 2$ Hz);

MS[ISN] 182 [(M-H) $^-$];

Schmelzpunkt $>250^\circ\text{C}$

Beispiel 36

(1S,2R,5R,6S)-2-Amino-3,4-ditriobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure (I-B)

Radiochemische Proben wurden in einem Berthold BF 5020-Flüssigszintillationszähler unter Verwendung von Safetron-150 als Szintillationscocktail ausgezählt.

Eine Lösung von (1S,2R,5R,6S)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure (I-10) (4,4 mg, 20 μmol) in EtOH (0,5 ml) und H_2O (0,5 ml) wurde in Gegenwart von Pd/C (1 mg, 10% Pd auf Aktivkohle) unter einer Atmosphäre von Tritiumgas 1 Stunde lang bei 23°C gerührt. Überschüssiges Tritiumgas wurde wieder auf das Uraniumbett reabsorbiert und das Lösungsmittel ablyophilisiert. Der Rückstand wurde dreimal in EtOH (0,5 ml) und H_2O (0,5 ml) aufgenommen, kurz gerührt und lyophilisiert, um die vollständige Entfernung von labil gebundenem Tritium sicherzustellen. Der Rückstand wurde in EtOH/ H_2O 1:1 suspendiert und der Katalysator durch Filtration durch eine 0,45 μm Millex-HA-Patrone entfernt. Die Gesamtaktivität des rohen Produktes war 718 mCi. Die radiochemische Reinheit war 94,3% gemäß DC [$n\text{-BuOH/HOAc/H}_2\text{O}$ 3:1:1]. Ein Teil des rohen Produktes (72 mCi) wurde mit HPLC auf einer Nucleosil C8-Säule (5

µm, 4 x 250 mm) gereinigt unter Verwendung von 25 mM KH₂PO₄-Lösung als mobiler Phase mit einer Durchflußrate von 0,5 ml/min bei UV-Nachweis mit 220 nm. Um das Puffersalz aus der mobilen Phase zu entfernen, wurde die Probe auf eine SP-Sephadex-Kationenaustauschersäule (10 x 115 mm, H⁺-Form) aufgegeben. Die Säule wurde mit H₂O (20 ml) gespült und die Verbindung mit 2 n NH₄OH eluiert, wobei 5-Minuten-Faktionen gesammelt wurden. Die Fraktionen 6 und 7, die ³H-Aktivität enthielten, wurden zusammengefaßt und das Volumen auf ca. 2 ml durch Verdampfen bei ca. 25 mbar reduziert. Die Probe wurde auf 20 ml mit EtOH/H₂O 1:1 verdünnt. Die Gesamtaktivität war 37,5 mCi. Die radiochemische Reinheit war 98,3% gemäß DC [n-BuOH/HOAc/H₂O 3:1:1]. Die spezifische Aktivität, die mit Massenspektrometrie bestimmt wurde, war 35 Ci/mmol.

Beispiel 37

(1S,2R,3S,5R,6S)-2,3-Diazidobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVIII-1)

Zu einer Lösung von (1S,2R,3R,5R,6S)-2-Azido-3-trifluormethansulfonyloxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXV) (200 mg, 0,48 mmol) in DMF (0,8 ml) wurde NaN₃ (187 mg, 2,88 mmol) zugegeben und die Mischung 1 Stunde lang bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf 23°C wurde der Ansatz auf Eis gegossen, mit Ethylacetat extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ließ den rohen (1S,2R,3S,5R,6S)-2,3-Diazidobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVIII) zurück, der mit ca. 12% (1S,2R,5R,6S)-2-Azidobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVI) kontaminiert war, das entfernt wurde, indem die Mischung mit OsO₄ (3 Tropfen einer 2,5%igen Lösung in t-BuOH), NMO (18 mg, 0,162 mmol) in Aceton (1,5 ml) und H₂O (3 ml) bei 23°C 24 Stunden lang reagieren gelassen wurde. Nach Abschrecken mit Natriumsulfit

(ca. 150 mg) wurde der Ansatz auf Eis gegossen, mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Silicagel-Säulenchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 4:1 gereinigt, was (1S,2R,3S,5R,6S)-2,3-Diazidobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVIII) (81 mg, 49%) als farbloses Öl ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,97 (1H, m), 2,02 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 2,32-2,40 (2H, m), 2,48 (1H, ddd, $J = 15, 7,5, 5$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,20 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 5,28 (2H, s), 7,39 (5H, s);

MS[ISP] 388 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$);

$\alpha_D^{20} -56,71^\circ$ ($c = 1,11$, CHCl_3).

Beispiel 38

(1S,2R,3S,5R,6S)-2,3-Diaminobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-12)

Eine Lösung von (1S,2R,3S,5R,6S)-2,3-Diazidobicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (XXVIII-1) (45 mg, 0,122 mmol) in HOAc (3,8 ml) und H_2O (0,95 ml) wurde in Gegenwart von Pd/C (12 mg, 10% Pd/C) bei 23°C 18 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, der Filterkuchen mit Wasser gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der braune Rückstand in 10% HCl (8,9 ml) 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf 23°C gekühlt, filtriert, mit Wasser gewaschen und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende beigefarbene Feststoff wurde in EtOH (7,1 ml) und Propylenoxid (3,8 ml) gelöst und 15 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, wonach die Aminosäure ausfiel. Nach dem Abkühlen auf 23°C wurde das Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet, was (1S,2R,3S,5R,6S)-2,3-Diaminobicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarbonsäure (I-12) (19 mg, 79%) als beigefarbenen Feststoff ergab.

004780

- 51 -

^1H -NMR (250 MHz, D_2O) δ 1,80 (1H, t, $J = 3$ Hz), 2,00 (1H, dd, $J = 15, 5$ Hz), 2,10 (1H, m), 2,15 (1H, dd, $J = 5, 3$ Hz), 2,82 (1H, ddd, $J = 15, 10, 5$ Hz), 4,07 (1H, dd, $J = 10, 5$ Hz);

MS[ISN] 199 [(M-H) $^-$];

Schmelzpunkt $>250^\circ\text{C}$;

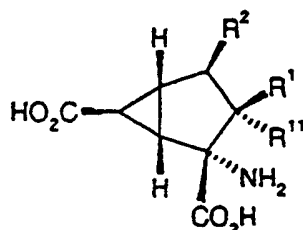
$\alpha_{\text{D}}^{20} +9,50^\circ$ ($c = 0,29$, H_2O).

Wien, am

-2. Sep. 1999

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



I

worin

R^1 ein Hydroxy-, Niedrigalkoxy-, Niedrigalkenyloxy-, Benzyloxyrest, Wasserstoff, Deuterium oder Tritium ist,

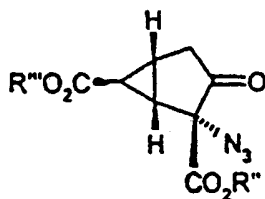
R^{11} Wasserstoff, Deuterium oder gegebenenfalls Tritium, ein Hydroxy- oder Aminorest ist und

R^2 Wasserstoff oder gegebenenfalls Tritium ist oder

R^1 und R^2 eine Bindung bilden,

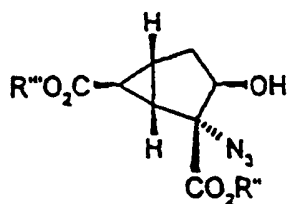
wobei das Verfahren umfaßt, daß man

a) die Carbonylgruppe einer Verbindung der Formel

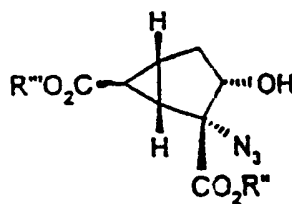


IX

zu einer Hydroxygruppe einer Verbindung der Formel VII oder der Formel X



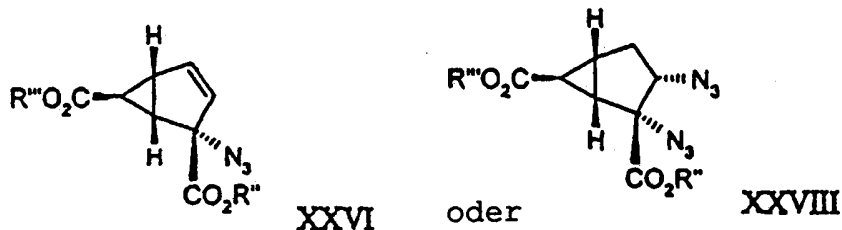
VII



X

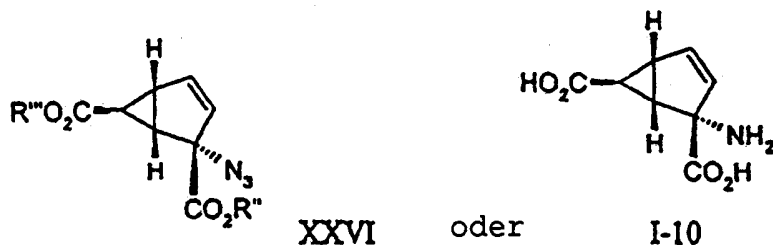
reduziert, worin R''' und R'' unabhängig voneinander jeweils Benzyl- oder Niedrigalkylreste sind und, falls erwünscht, die Hydroxygruppe einer Verbindung der Formel VII oder X in eine Abgangsgruppe umwandelt und

1. diese Gruppe eliminiert, um eine Verbindung der Formel XXVI zu erhalten oder
2. die Abgangsgruppe durch Azid ersetzt zu einer Verbindung der Formel XXVIII



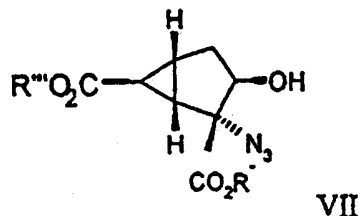
worin R''' und R'' unabhängig voneinander jeweils Benzyl- oder Niedrigalkylreste sind und, falls erwünscht,

- b) eine Verbindung der Formel VII alkyliert, alkenyliert oder benzyliert und
- c) die Azidgruppe(n) zu einer Aminogruppe/Aminogruppen reduziert und
- d) die Estergruppen hydrolysiert und, falls erwünscht,
- e) die Doppelbindung in den Verbindungen der Formeln



worin R''' und R'' unabhängig voneinander jeweils Benzyl- oder Niedrigalkylreste sind, mit Tritiumgas hydriert.

6. Verbindung der Formel



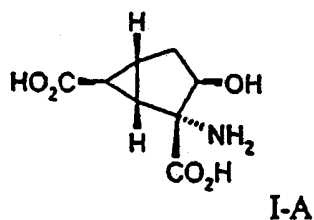
worin R'' und R''' unabhängig voneinander jeweils Benzyl- oder Niedrigalkylreste sind.

7. Verbindung der Formel I-A, I-B oder I-C, hergestellt mit einem Verfahren, wie in Anspruch 1 angegeben, oder mit einem äquivalenten Verfahren.
8. Verwendung von Verbindungen der Formeln I-B und I-C gemäß den Ansprüchen 4 und 5 als radioaktiver Ligand in einem Bindungsassay, um eine chemische Bibliothek auf neue Strukturen zu screenen.
9. Verwendung einer Verbindung der Formel I-A gemäß Anspruch 3 zur Überprüfung von Konzeptstudien an Tiermodellen von menschlichen Krankheiten.
10. Verwendung einer Verbindung der Formel I-A gemäß Anspruch 3 zur Kontrolle oder Verhütung von Krankheiten.
11. Verwendung einer Verbindung der Formel I-A gemäß Anspruch 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Kontrolle oder Verhütung von akuten und chronischen neurologischen Zuständen und psychiatrischen Störungen.
12. Verwendung einer Verbindung der Formel VII nach Anspruch 6 als Zwischenprodukt zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

004782

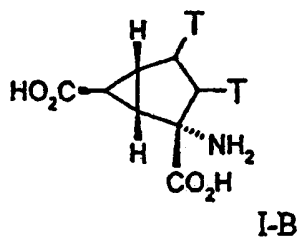
- 3 -

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Abgangsgruppe die Trifluormethylsulfonsäureestergruppe ist.
3. Verbindung der Formel



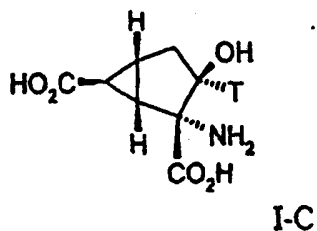
gemäß Formel I in Anspruch 1.

4. Verbindung der Formel



worin T Tritium ist gemäß der Formel I in Anspruch 1.

5. Verbindung der Formel



worin T Tritium ist gemäß der Formel I in Anspruch 1.

21/Ö 37877

A1514/99, C07C

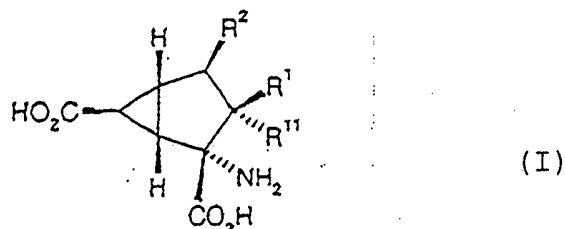
F. Hoffmann-LaRoche AG

CH-4070 Basel (CH)

NEUE PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

5



worin

10

R^1 ein Hydroxy-, Niedrigalkoxy-, Niedrigalkenyloxy-, Benzyloxyrest, Wasserstoff, Deuterium oder Tritium ist,

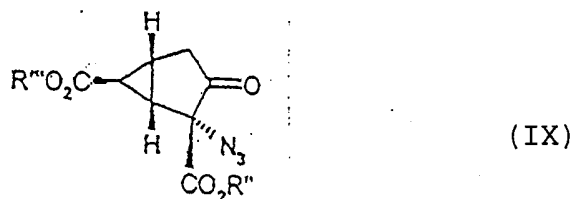
R^{11} Wasserstoff, Deuterium oder gegebenenfalls Tritium, ein Hydroxy- oder Aminorest ist und

15

R^2 Wasserstoff oder gegebenenfalls Tritium ist oder R^1 und R^2 eine Bindung bilden, **dadurch gekennzeichnet**, dass,

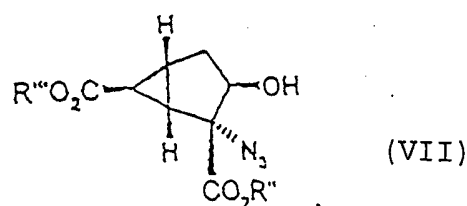
a) die Carbonylgruppe einer Verbindung der Formel

20

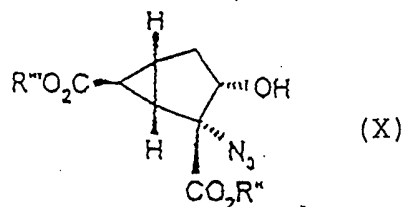


zu einer Hydroxygruppe einer Verbindung der Formel VII oder einer Verbindung der Formel X

25



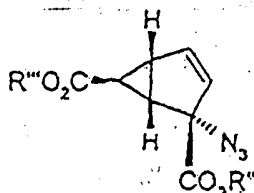
30



NACHGEREICHT

worin R''' und R' unabhängig voneinander jeweils Benzyl- oder Niedrigalkylreste sind, mittels eines Reduktionsmittels, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumbordeuterid, Lithiumbordeuterid, Natriumbortritiid und Lithiumtrimethoxybortritiid, in Gegenwart oder Abwesenheit von Certrichlorid in einer Lösungsmittelmischung aus einem protischen Lösungsmittel, ausgewählt aus Alkohol und einem Ether, bei Temperaturen zwischen -78° und +30°C reduziert wird, und gewünschtenfalls die Hydroxygruppe einer Verbindung der Formel VII oder X in ihre Trifluormethansulfonsäureester überführt, und

1. diese Trifluormethylsulfonsäureestergruppe entfernt wird, um eine Verbindung der Formel XXVI

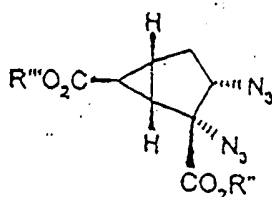


(XXVI)

worin R''' und R' unabhängig voneinander Benzyl oder Niederalkyl bedeuten, zu erhalten,

oder

2. diese Trifluormethylsulfonsäureestergruppe durch eine Azidgruppe substituiert wird, um eine Verbindung der Formel XXVIII

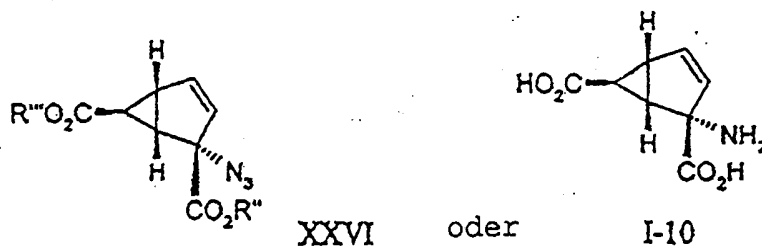


(XXVIII)

worin unabhängig voneinander R''' und R' Benzyl oder Niederalkyl bedeuten, zu erhalten, und gewünschtenfalls

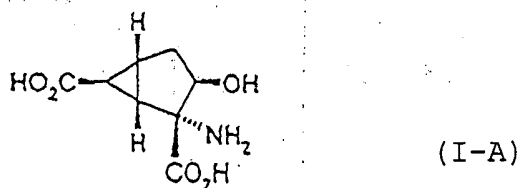
- b) eine Verbindung der Formel VII alkyliert, alkenyliert oder benzyliert wird und
- c) die Azidgruppe(n) der Verbindungen der Formel XXVI oder XXVIII zu (einer) Aminogruppe(n) reduziert wird bzw. werden, und
- d) die Estergruppen hydrolysiert werden, und, gewünschtenfalls

e) die Doppelbindung in Verbindungen der Formeln



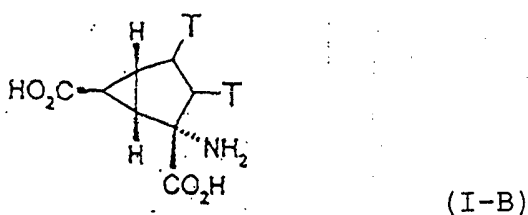
worin unabhängig voneinander R''' und R'' Benzyl oder
Niederalkyl bedeuten, mit einer Mischung aus
Wasserstoff und Tritiumgas in Gegenwart eines
Übertragungsmetalls hydriert wird.

2. Verbindung der Formel



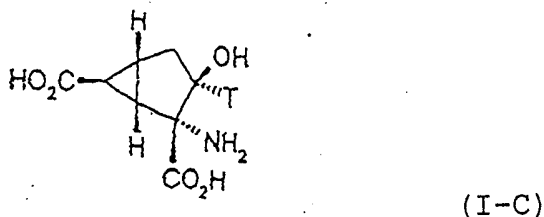
gemäß Formel I in Anspruch 1.

3. Verbindung der Formel



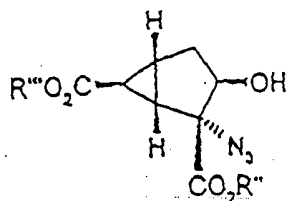
worin T Tritium ist gemäß der Formel I in Anspruch 1.

4. Verbindung der Formel



Worin T Tritium ist gemäß der Formel I in Anspruch 1.

5. Verbindung der Formel



(VII)

worin R'' und R''' unabhängig voneinander jeweils Benzyl- oder Niedrigalkylreste sind.

6. Verbindung der Formel I-A, I-B oder I-C, hergestellt mit einem Verfahren gemäß Anspruch 1 oder mit einem equivalenten Verfahren.
7. Verwendung einer Verbindung der Formel I-A gemäß Anspruch 2 zur Überprüfung von Konzeptstudien von menschlichen Krankheiten an Tiermodellen.
8. Verwendung einer Verbindung der Formel VII nach Anspruch 5 als Zwischenprodukt zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

Wien, am 06. Sep. 2006



Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC ⁸ : C07C 229/50 (2006.01)		
Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß ECLA: C07C 229/50		
Recherchierter Prüfstoß (Klassifikation): C07C		
Konsultierte Online-Datenbank: CAS-Datenbanken		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 2. September 1999 eingereichten Ansprüchen 1-12 erstellt.		
Kategorie ⁹	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
A	EP 774455 A1 (Eli Lilly and Co., USA) 21. Mai 1997 (21.05.1997) <i>Zusammenfassung</i> --	1-12
A	EP 696577 A1 (Eli Lilly and Co., USA) 14. Februar 1996 (14.02.1996) <i>Zusammenfassung</i> --	1-12
A	Tetrahedron Letters (1998), 39(50), 9305-9308 <i>Zusammenfassung</i> ----	1-12
Datum der Beendigung der Recherche: 16. März 2005		☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt Prüfer(in): Dr. MÜLLER-HIEL
⁹ Kategorien der angeführten Dokumente: X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist. A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.		