



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: C07 C 101/28
C07 C 103/58



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

631 696

21 Gesuchsnummer: 2454/76

22 Anmeldungsdatum: 27.02.1976

30 Priorität(en): 18.03.1975 US 559544

24 Patent erteilt: 31.08.1982

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.1982

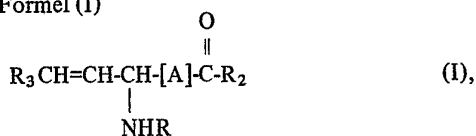
73 Inhaber:
Merrell Toraude et Compagnie, Strasbourg (FR)

72 Erfinder:
Brian Walter Metcalf, Strasbourg (FR)
Michel Jung, Illkirch (FR)

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von olefinischen Derivaten von Aminosäuren.

57 Olefinische Derivate von Aminosäuren der allgemeinen Formel (I)



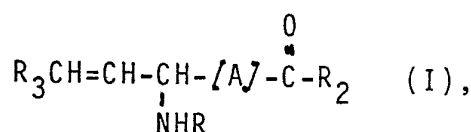
worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze und die optischen Isomeren derselben, werden erhalten, indem man ein Acetylderivat unter Verwendung eines anorganischen Katalysators in Gegenwart einer Base katalytisch oder unter Verwendung von Catecholboran unter einer Stickstoffatmosphäre hydriert und gegebenenfalls so erhaltene Verbindungen in die pharmazeutisch akzeptablen Salze überführt.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen besitzen im allgemeinen eine Vielzahl von pharmakologischen Verwendungsmöglichkeiten. Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen sind beispielsweise als Sedativa wertvoll. Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen sind beispielsweise als Inhibitoren von γ -Aminobuttersäure-Transaminase, resultierend in einer Erhöhung der Gehirnkonzentration an γ -Aminobuttersäure, nützlich, was diese Verbindungen bei der Behandlung von

Störungen der Funktion des Zentralnervensystems, bestehend aus unfreiwilliger Bewegung, assoziiert mit Huntingtonscher Chorea, Parkinsonismus, extrapyramidalen Effekten auf Arzneimittel, z.B. Neuroleptika, anfallartige Störungen, assoziiert mit Epilepsie, Alkoholentzug und Barbituratentzug, Psychosen, assoziiert mit Schizophrenie, Depression und manischer Depression und Hyperkinesie, nützlich macht.

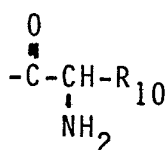
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von olefinischen Derivaten von Aminosäuren der allgemeinen Formel (I)



worin

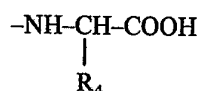
R ein Wasserstoffatom, einen Alkylcarbonylrest, wobei der Alkylteil von 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, einen Alkoxy-carbonylrest, wobei der Alkoxyteil von 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und gerad- oder verzweigt-kettig sein kann, oder einen Rest der Formel



worin

R₁₀ ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen, niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Benzylrest oder einen p-Hydroxybenzylrest bedeutet,

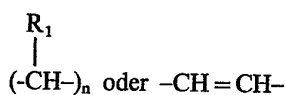
R₂ einen Hydroxyrest, einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen niederen Alkylaminorest, wobei der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, oder einen Rest der Formel



worin

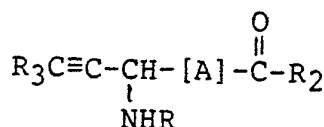
R₄ ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen, niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Benzylrest oder einen p-Hydroxybenzylrest bedeutet,

R₃ ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Jodatom und der Rest [A] einen Rest der Formeln



worin

R₁ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest oder einen substituierten Phenylrest, wobei die Substituenten am substituierten Phenylrest in ortho-, meta- oder para-Stellung des Ringes vorliegen können und Halogen, niedere Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder niedere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen und n eine Zahl von 1 bis 5 ist, bedeuten, und pharmazeutisch akzeptablen Salzen und optischen Isomeren derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

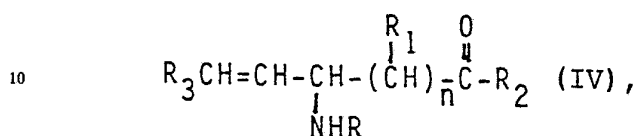


worin die Substituenten R, R₂, R₃ und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, unter Verwendung eines anorganischen Katalysators in Gegenwart einer Base kataly-

2

tisch oder unter Verwendung von Catecholboran unter einer Stickstoffatmosphäre hydriert und gegebenenfalls so erhaltene Verbindungen in die pharmazeutisch akzeptablen Salze überführt.

5 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel IV



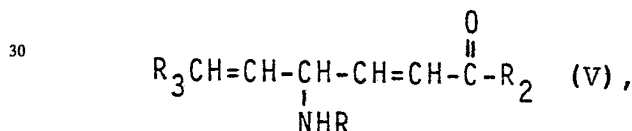
worin R, R₁, R₂, R₃ und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, herstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) R₂ einen Hydroxyrest oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) n die Zahl 1 oder 2 ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) R ein Wasserstoffatom ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



worin R, R₂ und R₃ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, herstellt.

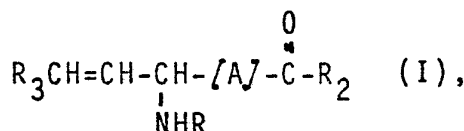
40

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von olefinischen Derivaten von Aminosäuren.

Verschiedene bisherige Studien haben gezeigt, dass γ -Aminobuttersäure ein hauptsächlichlicher Hemmungsüber-träger des Zentralnervensystems ist, wie z.B. von Y. Godin et al., Journal Neurochemistry, 16, 869 (1969) berichtet wurde, und dass die Störung der Erregungs- und Inhibierungs-Wechselwirkung zu krankhaften Zuständen, wie Hunting-tonscher Chorea (The Lancet, 9.11.1974; Seiten 1122-1123), Parkinsonismus, Schizophrenie, Epilepsie, Depression, Hyperkinesie und manischer Depressionserkrankungen [Biochem. Pharmacol. 23, 2637-2649 (1974)] führen kann. Bestimmte Verbindungen, z.B. n-Dipropylacetat [Simlet et al., Biochem. Pharm. 22, 1701 (1973)] sind bekannt, dass sie die Gehirnkonzentrationen an γ -Aminobuttersäure durch kompetitives Inhibieren der γ -Aminobuttersäure-Transaminase erhöhen, was zu einem reversiblen Effekt, welcher lediglich etwa zwei Stunden andauert, führt. 4-Aminotetrolsäure [P.M. Beart et al., J. Neurochem. 19, 1849 (1972)] ist ebenfalls als kompetitiver reversibler Inhibitor von γ -Aminobuttersäure-Transaminase bekannt. Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen beispielsweise in der Lage sind, γ -Aminobuttersäure-Transaminase irreversibel zu inhibieren und die Gehirnkonzentration an γ -Aminobuttersäure bei Lebewesen wesentlich zu erhöhen, was dieselben zur Be-

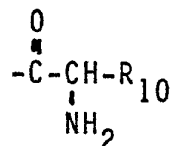
handlung der vorstehend genannten krankhaften Zustände wertvoll macht. Weiterhin ist diese Erhöhung im allgemeinen lang andauernd (über 24 Stunden), und daher sind die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen nicht nur strukturell neu, sondern auch in ihren Eigenschaften von den bekannten Verbindungen, welche die Gehirnkonzentration an γ -Aminobuttersäure nur eine kurze Zeitspanne erhöhen, völlig verschieden.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von olefinischen Derivaten von Aminosäuren der allgemeinen Formel (I)



worin

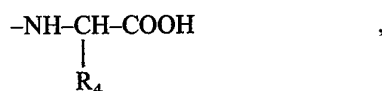
R ein Wasserstoffatom, einen Alkylcarbonylrest, wobei der Alkylteil von 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, einen Alkoxy-carbonylrest, wobei der Alkoxyteil von 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und gerad- oder verzweigt-kettig sein kann, oder einen Rest der Formel



worin

R₁₀ ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen, niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Benzylrest oder einen p-Hydroxybenzylrest bedeutet,

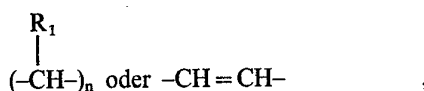
R₂ einen Hydroxyrest, einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen niederen Alkylaminorest, wobei der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, oder einen Rest der Formel



worin

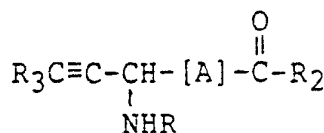
R₄ ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen, niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Benzylrest oder einen p-Hydroxybenzylrest bedeutet,

R₃ ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Jodatom und der Rest [A] einen Rest der Formeln



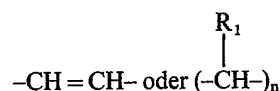
worin

R₁ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest oder einen substituierten Phenylrest, wobei die Substituenten am substituierten Phenylrest in ortho-, meta- oder para-Stellung des Ringes vorliegen können und Halogen, niedere Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder niedere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen und n eine Zahl von 1 bis 5 ist, bedeuten, und pharmazeutisch akzeptablen Salzen und optischen Isomeren derselben, ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



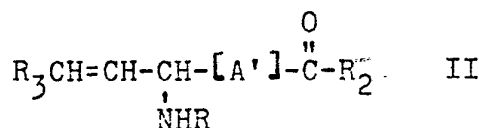
worin die Substituenten R, R₂, R₃ und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, unter Verwendung eines anorganischen Katalysators in Gegenwart einer Base katalytisch oder unter Verwendung von Catecholboran unter einer Stickstoffatmosphäre hydriert und gegebenenfalls so erhaltene Verbindungen in die pharmazeutisch akzeptablen Salze überführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind beispielsweise nützlich als Sedativa. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest [A] einen Rest der Formeln

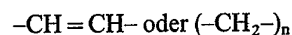


worin R₁ ein Wasserstoffatom und n eine Zahl von 1 bis 5 bedeutet, darstellt, d.h. Verbindungen der allgemeinen Formel II und die Lactame dieser Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin der Rest [A'] einen Rest der Formel $(-\text{CH}_2-)_n$ und n die Zahl 2 oder 3 bedeutet, wie durch die allgemeine Formel III dargestellt wird, sind beispielsweise als Inhibitoren von γ -Aminobuttersäure-Transaminase nützlich, was zu einer Erhöhung der Gehirnkonzentrationen an γ -Aminobuttersäure führt und diese Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen der Funktion des Zentralnervensystems, die in unfreiwilliger Bewegung, assoziiert mit Huntingtonscher Chorea, Parkinsonismus, extrapyramidalen Effekten von Arzneimitteln, z.B. Neuroleptika, anfallartige Störungen, assoziiert mit Epilepsie, Alkoholentzug, Barbituratentzug, Psychosen, assoziiert mit Schizophrenie, Depression, manischer Depression und Hyperkinesie bestehen, wertvoll macht. Erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen sind beispielsweise ebenfalls als hypothermische Mittel, Muskelrelaxantien, cholinergische Mittel, antibakterielle Mittel, Antikonvulsantien, Analgetika, anorexische Mittel, Mittel gegen Fettsucht, Tranquilizer, Sedativa und Zentralnervensystemstimulantien wertvoll.

Vorstehend genannte erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen der Formel II besitzen die folgende Struktur

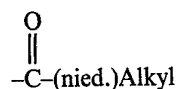


worin R, R₂ und R₃ die vorstehend für die Verbindungen der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung besitzen und der Rest [A'] einen Rest der Formeln

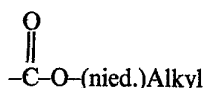


darstellt, worin n eine Zahl von 1 bis 5 bedeutet, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze und einzelnen optischen Isomeren.

Der hierin verwendete Ausdruck niedere Alkylcarbonylrest bedeutet den Substituenten der Formel



Der verwendete Ausdruck Alkoxy-carbonylrest bedeutet einen Substituenten der Formel



worin der niedere Alkylteil gerad- oder verzweigt-kettig sein kann.

Beispiele für geradkettige niedere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind der Methylrest, Äthylrest, n-Propylrest und n-Butylrest, und Beispiele für verzweigt-kettige niedere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind der Isopropylrest, Isobutylrest und tert.-Butylrest.

Beispiele für geradkettige niedere Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind der Methoxyrest, Äthoxyrest, n-Propoxyrest und n-Butoxyrest und Beispiele für verzweigt-kettige niedere Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind der Isopropoxyrest, Isobutoxyrest und tert.-Butoxyrest.

Beispiele für gerad- oder verzweigt-kettige Alkoxyreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen sind der Methoxyrest, Äthoxyrest, n-Propoxyrest, Isopropoxyrest, n-Butoxyrest, tert.-Butoxyrest, Neopentoxyrest, Pentoxyrest, Octyloxyrest, Heptyloxyrest und der Hexyloxyrest.

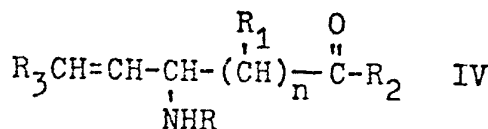
Beispiele für niedere Alkylaminoreste, welche der Rest R_2 darstellen kann, sind der Methylaminorest, Äthylaminorest, n-Propylaminorest und n-Butylaminorest.

Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Salze der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen umfassen nicht-toxische Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, und organischen Säuren, wie Methansulfonsäure, Salicylsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Weinsäure, Zitronensäure und Ascorbinsäure, gebildet werden, und nichttoxische Salze, die mit anorganischen oder organischen Basen, wie jenen der Alkalimetalle, z. B. Natrium, Kalium und Lithium, der Erdalkalimetalle, z. B. Calcium und Magnesium, Leichtmetalle der Gruppe III A des periodischen Systems der Elemente, z. B. Aluminium, organischen Aminen, wie primären, sekundären oder tertiären Aminen, z. B. Cyclohexylamin, Äthylamin, Pyridin, Methylaminoäthanol, Äthanolamin und Piperazin, gebildet werden. Die Salze können in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen, bei denen der Rest [A] einen Rest der Formel

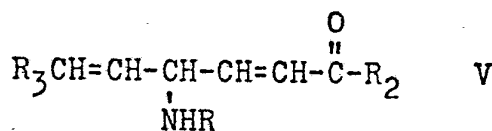


bedeutet, können durch die folgende allgemeine Formel IV



worin die Reste R , R_1 , R_2 und R_3 und n die für die allgemeine Formel I angegebene Bedeutung besitzen, dargestellt werden.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen, bei denen der Rest [A] einen Rest der Formel $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet, können durch die folgende allgemeine Formel V



worin die Reste R , R_2 und R_3 die für die allgemeine Formel I angegebene Bedeutung besitzen, dargestellt werden.

Beispiele für erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen der Formel I sind die folgenden: 3-Amino-4-en-pentansäure, 4-Amino-5-en-hexansäure, 7-Amino-8-en-nonansäure, 6-Amino-3-äthyl-7-en-octansäure, 4-Amino-2-(p-anisyl)-5-en-hexansäure, 5-Amino-3-(p-anisyl)-6-en-heptansäure, N-Methyl-(2-amino-3-en-butan-1-yl)carboxamid, 4-Amino-6-chlor-5-en-hexansäure, 4-Amino-3-phenyl-5-en-hexansäure, 4-Amino-5-en-1-oxo-hexan-1-ylamino-essigsäure, 5-Methoxycarbonylamino-6-heptansäure, 4-Acetylamino-5-en-hexansäure, 3-Amino-4-en-pentansäuremethylester und 4-Amino-2-en-5-en-hexansäure.

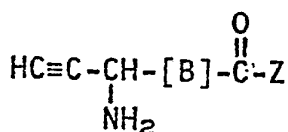
Bevorzugte erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen sind jene der allgemeinen Formel II. Besonders bevorzugte erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen sind jene der allgemeinen Formel II, wobei der Rest R_2 einen Hydroxyrest oder einen Alkoxyrest bedeutet. Insbesondere bevorzugte erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen sind jene der allgemeinen Formel II, wobei der Rest R_2 einen Hydroxyrest und n die Zahl 1 oder 2 bedeutet. Noch weiter bevorzugte erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen sind jene der allgemeinen Formel II, wobei der Rest R_2 einen Hydroxyrest, n eine Zahl von 1 oder 2 und jeder der Reste R und R_3 ein Wasserstoffatom bedeutet. Von den besonders bevorzugten erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen sind die (+)-Isomeren die besonders bevorzugten Verbindungen.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen besitzen im allgemeinen eine Vielzahl von pharmakologischen Verwendungsmöglichkeiten. Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen sind beispielsweise als Sedativa wertvoll. Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der allgemeinen Formel II sind beispielsweise als Inhibitoren von γ -Aminobuttersäure-Transaminase, resultierend in einer Erhöhung der Gehirnkonzentrationen an γ -Aminobuttersäure, nützlich, was diese Verbindungen bei der Behandlung von Störungen der Funktion des Zentralnervensystems, bestehend aus unfreiwilliger Bewegung, assoziiert mit Huntington'scher Chorea, Parkinsonismus, extrapyramidalen Effekten auf Arzneimittel, z. B. Neuroleptika, anfallartige Störungen, assoziiert mit Epilepsie, Alkoholentzug und Barbituratentzug, Psychosen, assoziiert mit Schizophrenie, Depression und manischer Depression und Hyperkinesie, nützlich macht. Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen sind im allgemeinen ebenfalls als hypothermische Mittel, Muskelrelaxantien, cholinergische Mittel, antibakterielle Mittel, Antikonvulsantien, Analgetika, anorexigenische Mittel, Mittel gegen Fettsucht, Tranquilizer, Sedativa und Zentralnervensystemstimulantien wertvoll.

Die sedativen Eigenschaften der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen wurden gewöhnlich durch Messen der spontanen Muskelaktivität bei Nagetieren gemäss dem von P. Dews, Brit. J. Pharmacol. 8, 46 (1953) beschriebenen Verfahren bestimmt.

Die Fähigkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel II, γ -Aminobuttersäure-Transaminase zu inhibieren, wurde normalerweise in vitro und in vivo durch Messen der γ -Aminobuttersäure-Transaminase-Aktivität bestimmt. Die γ -Aminobuttersäurekonzentrationen werden im Gehirn von Mäusen und Ratten nach Behandlung mit Verbindungen der allgemeinen Formel II bei Dosen zwischen 25–200 mg/kg, parenteral und oral, im allgemeinen bemerkenswert erhöht.

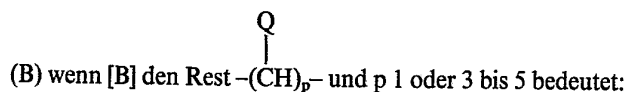
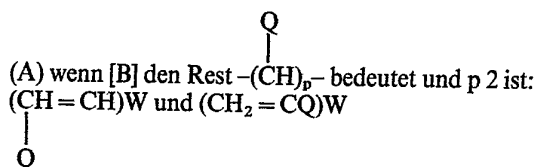
1. Alkylierungsmittel
2. Säure oder Base



In der vorstehend aufgeführten Reaktionsfolge besitzen die Reste [B] und Z die für die allgemeine Formel IV angegebene Bedeutung und bedeuten R_5 einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie einen Methylrest, Äthylrest und n-Propylrest, R_6 ein Wasserstoffatom oder einen Phenylrest und R_7 eine, Phenylrest oder einen Trialkylmethylrest.

Gemäss der vorstehend aufgeführten Reaktionsfolge wird das geschützte Propargylaminderivat, d.h. die Verbindung 1, mit einer starken Base unter Bildung des intermediären Carbanions behandelt. Geeignete starke Basen sind jene, welche von dem Kohlenstoffatom, das dem Acetylenrest benachbart ist, ein Proton abspalten, wie z.B. Alkyl-lithium, z.B. Butyllithium oder Phenyllithium, Lithium-di-alkylamid, z.B. Lithium-diisopropylamid, Lithiumamid, Kalium-tert.-butylat, Natriumamid und Natriumhydroxid.

Nach dem Zusatz der Base wird das Alkylierungsmittel zugesetzt. Als Alkylierungsmittel können in der vorstehend aufgeführten Reaktionsfolge angewandt werden:



Halo- $(\text{CH})_m$ -W oder Halo- $(\text{CH})_m$ -Halo oder
 (C) wenn [B] den Rest $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet:
 $\text{HaloCH}=\text{CHCOR}_2$ oder $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{COR}_9$, worin Q die in der allgemeinen Formel VI angegebene Bedeutung besitzt, W einen Cyanorest oder den Rest der Formel



worin R_9 einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, m die Zahl 1 oder 3 bis 5 und Halo ein Jodat, Bromatom oder Chloratom bedeuten.

Wenn das angewandte Alkylierungsmittel das Di-halogenalkylderivat, wie unter (B) dargestellt, ist, wird nach der Alkylierungsreaktion das ω -Halogenatom durch Cyanid ersetzt, und wenn Z einen Cyanorest bedeutet, wird das Reaktionsgemisch zur Hydrolysierung des Nitrils zum entsprechenden Säure- oder Amidderivat der allgemeinen Formel VI gemäss bekannten Verfahren mit Säure oder Base behan-

delt. Gleichermassen können die Schutzgruppen, d.h. die Acetylen- und die Aminoschutzgruppen und die Ester- oder Amidfunktionen, gewünschtenfalls mit wässriger Säure, z.B. Salzsäure oder Toluolsulfonsäure, oder wässriger Base, z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, entfernt werden. Die Aminoschutzgruppen können ebenfalls unter Verwendung von Hydrazin oder Phenylhydrazin entfernt werden.

Die Alkylierung wird im allgemeinen in einem aprotischen Lösungsmittel, z.B. Benzol, Toluol, Äthern, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphoramid und Hexamethylphosphortriamid, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur variiert gewöhnlich von -120°C bis Raumtemperatur, und eine bevorzugte Reaktionstemperatur ist etwa -70°C . Die Reaktionszeit variiert üblicherweise von 0,5 bis 24 Stunden. Das geschützte Propargylaminderivat, Verbindung 1, wird beispielsweise durch Addition der Schutzgruppen an die Acetylenfunktion und die Stickstofffunktion von Propargylamin hergestellt. Der Schutz der Stickstofffunktion des Propargylamins wird normalerweise dadurch erzielt, dass man in bekannter Weise mit einer nichtenolisierbaren Carbonyl tragenden Verbindung, z.B. Benzaldehyd, Benzophenon oder Trialkylacetaldehyd, eine Schiffsche Base bildet. Der Schutz der acetylenischen Funktion wird üblicherweise dadurch erreicht, dass man die vorstehend beschriebene Schiffsche Base mit Trimethylsilylchlorid, Triäthylsilylchlorid oder höherem Trialkylsilylchlorid umsetzt, wobei in bekannter Weise die entsprechenden Trialkylsilylderivate erhalten werden. (E.J. Corey und H.A. Kirst, Tetrahedron Letters, 1968, 5041).

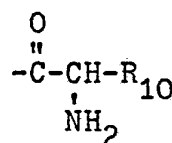
Die in der vorstehend aufgeführten Reaktion angewandten Alkylierungsmittel sind in der Technik bekannt oder können durch gut bekannte Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI, worin X einen Alkylcarbonylrest bedeutet, werden im allgemeinen aus dem entsprechenden Derivat, worin X ein Wasserstoffatom bedeutet, unter Verwendung eines geeigneten Säureanhydrides oder -halogenids von Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure oder Valeriansäure hergestellt.

Die Verbindungen der Formel I, worin R einen Alkylcarbonylrest bedeutet, werden in der Regel aus der entsprechenden Aminosäure, wobei der Rest R ein Wasserstoffatom bedeutet, unter Verwendung des geeigneten Säureanhydrides oder -halogenids von Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure oder Valeriansäure hergestellt. Die Amidderivate können als Säure oder Derivat derselben, z.B. Ester durch Überführen der Säure in das Säurehalogenid, z.B. durch Behandlung mit Thionylchlorid, gefolgt von Alkohololyse, zur Erzielung des geeigneten Esters gemäss bekannten Verfahren isoliert werden.

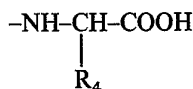
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R einen Alkoxycarbonylrest bedeutet, werden normalerweise aus der entsprechenden Aminosäure, worin der Rest R ein Wasserstoffatom bedeutet, unter Verwendung eines geeigneten Alkylchlorformiates, z.B. Methylchlorformiat, Äthylchlorformiat, n-Propylchlorformiat, n-Butylchlorformiat, Isobutylchlorformiat oder tert.-Butylchlorformiat, in Gegenwart einer Base gemäss bekannten Verfahren hergestellt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R einen Rest der Formel

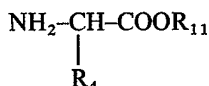


bedeutet, werden im allgemeinen durch Behandlung eines Esters einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einer geschützten Säure der Formel $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}_{10}$, worin die Aminofunktion mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie Benzyloxycarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe, geschützt ist, hergestellt. Es kann entweder die freie Säure oder ein reaktionsfähiges Derivat derselben, z. B. ein Säureanhydrid, angewandt werden. Wird die freie Säure verwendet, so wird ein Dehydratisierungsmittel, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, verwendet. Der Rest R_{10} besitzt die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel I, worin R_2 einen Rest der Formel

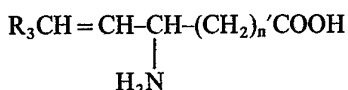


bedeutet, werden im allgemeinen aus dem entsprechenden Säurederivat, worin die Aminofunktion mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie der Benzyloxycarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe, geschützt ist, hergestellt. Bei den Amino-geschützten Derivaten wird normalerweise im Falle der freien Säure ein Dehydratisierungsmittel, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, verwendet, oder wird ein reaktionsfähiges Derivat der Säure, wie ein Säureanhydrid, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_4 die für die allgemeine Formel I angegebene Bedeutung besitzt und R_{11} einen niederen Alkylrest, z. B. einen Methylrest oder einen Äthylrest, bedeutet, umgesetzt und anschliessend zur Entfernung der Schutzgruppe gemäss bekannten Verfahren der basischen Hydrolyse unterworfen.

Die Lactame der allgemeinen Formel III können aus der entsprechenden Aminosäure, d. h. einer Verbindung der allgemeinen Formel



oder einem Ester derselben, worin n' die Zahl 2 oder 3 und R_3 ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Jodatome bedeuten, durch bekannte Verfahren, z. B. durch Behandlung der Aminosäure mit einem Dehydratisierungsmittel, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder durch Erhitzen des geeigneten Esterderivates, hergestellt werden.

Die optischen Isomeren der Verbindungen können durch Verwendung eines (+)-oder (–)-Binaphthylphosphorsäurederivates oder eines Salzes dieses Derivates und einer optisch aktiven Base gemäss dem von R. Viterbo et al., in Tetrahedron-Letters, 48, 4617–4620 (1971) beschrieben und in der US-PS 3 848 030 offenbarten Verfahren abgetrennt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 1

4-Amino-5-en-hexansäure

(A) Eine Lösung von 183 mg (1 Millimol) 4-Acetamido-5-in-hexansäuremethylester in 10 ml Chloroform wurde mit 20 mg Lindlar-Katalysator (5% Palladium/ CO_3/PbO_2) ver-

setzt. Die Suspension wurde unter Wasserstoff gerührt, und die Wasserstoffabsorption wurde aufgezeichnet. Nach 12 Stunden betrug die Wasserstoffabsorption 22 ml, und die Reaktion wurde durch Spülen mit Stickstoff gestoppt. Nach 5 Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung konzentriert und 4-Acetamido-5-en-hexansäuremethylester wurde durch (Trocken-)Säulenchromatographie an Silikagel unter Verwendung von Äthylacetat als Elutionsmittel abgetrennt. Das so erhaltene ölige Produkt wurde in 20 ml heisser 6n Salzsäure (12stündiges Erhitzen unter Rückfluss) hydrolysiert. Die wässrige Lösung wurde nach Ätherextraktion unter Vakuum eingedampft. Der Sirup wurde in 2 ml Wasser aufgenommen. Das Produkt wurde durch Ionenaustauschchromatographie an einem sauren Harz isoliert.

15 Alternativ wurde 4-Amino-5-en-hexansäure gemäss dem folgenden Verfahren hergestellt:

(B) Ein Gemisch aus 130 mg (1 Millimol) 4-Amino-5-in-hexansäure in 10 ml Wasser, das 1 ml Pyridin enthielt, und Lindlar-Katalysator wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Wasserstoffaufnahme wurde bei 24 ml beendet. Das Gemisch wurde filtriert, die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, wobei das Produkt erhalten wurde.

25 (C) Ein Gemisch aus 300 mg (2 Millimol) 4-Acetamido-5-in-hexansäuremethylester und 240 mg (2 Millimol) Catecholboran wurde 2 Stunden bei 70 °C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 5 ml Essigsäure zugesetzt, und das Gemisch wurde 4 30 Stunden bei 70 °C erhitzt, woraufhin 30 ml 6n Salzsäure zugesetzt wurden. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt, und nach Kühlen wurde die wässrige Lösung mit Methylenchlorid gewaschen, der pH-Wert wurde auf pH 8 eingestellt, und das Gemisch wurde mit Methylenchlorid erneut extrahiert. Die wässrige Base wurde auf einen pH-Wert von 6 eingestellt. Das Produkt wurde durch Ionenaustauschchromatographie an einem sauren Harz und anschliessendes Umkristallisieren aus Äthanol isoliert.

Beispiel 2

4-Amino-6-jod-5-en-hexansäure

Ein Gemisch aus 300 mg (2 Millimol) 4-Acetamido-5-in-hexansäuremethylester und 240 mg (2 Millimol) Catecholboran wurde 2 Stunden bei 70 °C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch 2 Stunden bei 25 °C mit 50 ml Wasser gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde ein Feststoff, der sich abgetrennt hatte, abfiltriert, anschliessend in 30 ml Äther gelöst und auf 0 °C gekühlt. 5 ml (3n) wässriges Natriumhydroxid 45 wurden zugesetzt, und anschliessend wurde mit 2 Millimol Jod in 20 ml Äther versetzt. Nach einer halben Stunde wurde wässrige Thiosulfatlösung zugesetzt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und konzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde 6 Stunden bei 100 °C mit 30 ml 6n Salzsäure be- 55 handelt, und das Produkt wurde durch Ionenaustauschchromatographie isoliert.

Beispiel 3

4-Amino-6-brom-5-en-hexansäure

60 Ein Gemisch aus 300 mg (2 Millimol) 4-Acetamido-5-in-hexansäuremethylester und 240 mg (2 Millimol) Catecholboran wurde 2 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsprodukt in 30 ml Methylenchlorid gelöst und auf 65 0 °C abgekühlt. Anschliessend wurden 640 mg (4 Millimol) Brom zugesetzt. Nach einer weiteren Stunde wurde Wasser zugesetzt und die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der dabei er-

haltene Rückstand wurde über Nacht in 30 ml 6n Salzsäure unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt wurde durch Ionenaustauschchromatographie unter Verwendung eines sauren Harzes isoliert.

Beispiel 4

Wurde gemäss dem Verfahren von Beispiel 1 (A), (B) oder (C) gearbeitet, jedoch anstelle von 4-Acetamido-5-in-hexansäuremethylester eine geeignete Menge an 3-Amino-4-in-pentansäure, 5-Amino-6-in-heptansäure, 4-Amino-3-phenyl-5-in-hexansäure oder 4-Amino-5-in-2-en-hexansäure oder ein Acetamidoesterderivat derselben verwendet, so wurden die folgenden Produkte erhalten: 3-Amino-4-en-pentansäure, 5-Amino-6-en-heptansäure, 4-Amino-3-phenyl-5-en-hexansäure bzw. 4-Amino-2,5-dien-hexansäure.

Beispiel 5

4-(2-Aminopropionamido)-5-en-hexansäure
4-Amino-5-en-hexansäuremethylester wurde dadurch hergestellt, dass man eine Suspension von 1,27 g 4-Amino-5-en-hexansäure in 20 ml Methanol 3 Stunden unter kontinuierlichem Hindurchleiten von wasserfreiem HCl durch das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzte, anschliessend das Lösungsmittel abdampfte, den Rückstand in Wasser löste, in der Kälte mit wässriger Natronlauge neutralisierte und mit Äther extrahierte. Die ätherische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und auf 0 °C abgekühlt. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde eine Lösung von 10 Millimol α -Alanin in Äther, wobei die Aminofunktion durch Benzyloxycarbonyl geschützt war und die Säurefunktion mit Äthoxycarbonyl aktiviert war, hergestellt nach bekannten Verfahren, langsam unter Rühren zugesetzt. Nach Beendigung des Zusatzes wurde das Kühlbad entfernt

und das Rühren über Nacht fortgesetzt. Die Lösung wurde eingedampft, wobei ein sirupartiger Rückstand erhalten wurde, der in 2 ml Methanol aufgenommen wurde und mit 10 ml 2n wässrigem Ammoniak versetzt wurde. Die Suspension wurde einen Tag bei 50 °C gerührt und anschliessend mit Äther extrahiert. Das Produkt wurde durch Ionenaustauschchromatographie an einem sauren Harz isoliert.

Beispiel 6

10 N-(2-Propionsäure)-3-amino-4-en-pentan-1-yl-carboxamid
Eine Lösung von 1,27 g 4-Amino-5-en-hexansäure (10 Millimol) in 10 ml Wasser wurde mit 10,0 ml 2n Natronlauge versetzt. Diese Lösung wurde in Eiswasser gekühlt und langsam unter Rühren mit 1,87 g (11 Millimol) Benzylchlor-
15 formiat versetzt. Nach Vervollständigung des Zusatzes wurde das Rühren eine Stunde fortgesetzt. Die Lösung wurde durch Zusatz von wässrigem HCl auf pH 4 angesäuert, und der ölige Rückstand wurde in Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und gekühlt. Nach Zusatz von 700 mg Triäthylamin
20 wurde eine ätherische Lösung von 11 g frisch destilliertem Äthylchlorformiat innerhalb einer Stunde unter Rühren langsam zugesetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, und die ätherische Lösung wurde auf einmal mit einer Lösung
25 von Alanin-methylester in Äther versetzt. Die Lösung wurde über Nacht abgestellt und anschliessend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 ml Methanol aufgenommen und mit 20 ml 2n wässriger Natronlauge versetzt. Die
30 Suspension wurde einen Tag bei 50 °C gerührt, und anschliessend wurde die Lösung mit Äther extrahiert und auf einen pH-Wert von 7 eingestellt. Das Produkt wurde durch Ionenaustauschchromatographie an einem sauren Harz isoliert.