

C 07 D 209

Ans.nr.: 5811/83

Indleveret: 16 dec 1983

Løbedag: 16 dec 1983

Alm. tilgængelig: 18 jun 1984

Prioritet: 17 dec 1982 DE 3246757

*HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT; Frankfurt am Main, DE.

Opfinder: Rainer *Henning; DE, Hansjoerg *Urbach; DE, Reinhard *Becker; DE.

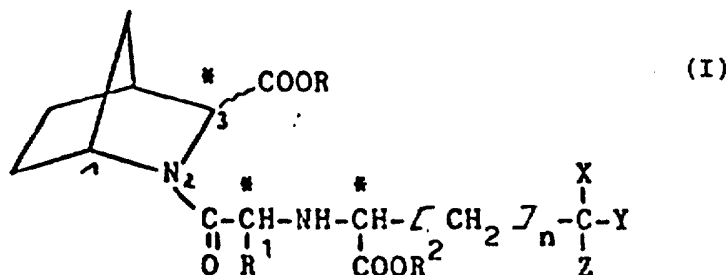
Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co

2-azabicyclo(2.2.1)heptan-derivater, fremgangsmåder til deres fremstilling, midler indeholdende disse derivater og deres anvendelse, samt 2-azabicyclo(2.2.1)heptan-derivater som mellemprodukter samt fremgangsmåder til deres fremstilling

SAMMENDRAG.

5811-83

Hidtil ukendte 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-derivater med formelen I



hvor

$n = 0$ eller 1 ,

R = hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl eller aralkyl med 7-9 C-atomer,

R^1 = hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl, som eventuelt kan være substitueret med amino, C_1 - C_6 -acylamino eller benzoylamino, C_2 - C_6 -alkenyl, C_5 - C_9 -cycloalkyl, C_5 - C_9 -cycloalkenyl, C_5 - C_7 -cycloalkyl- $(C_1$ - $C_4)$ -alkyl, C_6 - C_{12} -aryl

eller delvis hydrogeneret C_6-C_{12} -aryl, som hver gang kan være substitueret med C_1-C_4 -alkyl, C_1 - eller C_2 -alkoxy eller halogen, C_6-C_{12} -aryl- (C_1-C_4) -alkyl eller C_7-C_{13} -aroyl- (C_1-C_2) -alkyl, som begge kan være substitueret i arylgruppen som ovenfor beskrevet, en mono- eller bicyclisk heterocyclisk gruppe med 5-7, henholdsvis 8-10 ringatomer, hvoraf 1-2 ringatomer er svovl- eller oxygenatomer, og/eller hvoraf 1-4 ringatomer er nitrogeneratomer, eller en eventuelt beskyttet sidekæde af en naturligt forekommende α -aminosyre,

R^2 = hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl eller C_6-C_{12} -aryl- (C_1-C_4) -alkyl,

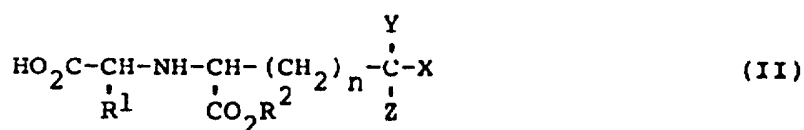
Y = hydrogen eller hydroxy,

Z = hydrogen eller

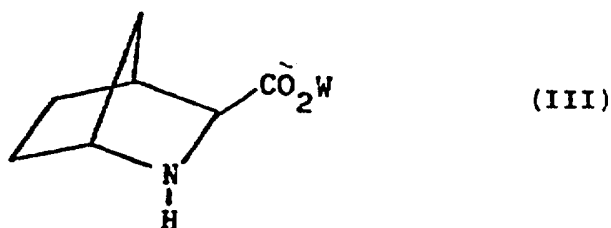
Y og Z tilsammen = oxygen og

X = C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl, C_5-C_9 -cycloalkyl, C_6-C_{12} -aryl, som kan være mono-, di- eller trisubstitueret med C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, amino, C_1-C_4 -alkylamino, di- (C_1-C_4) -alkyl-amino og/eller methylenedioxy, eller 3-indolyl, samt deres fysiologiske uskadelige salte kan fremstilles ved,

a) at man omsætter en forbindelse med formlen II



hvor i n , R^1 , R^2 , X, Y og Z har samme betydning som i formel I, med en forbindelse med formlen III



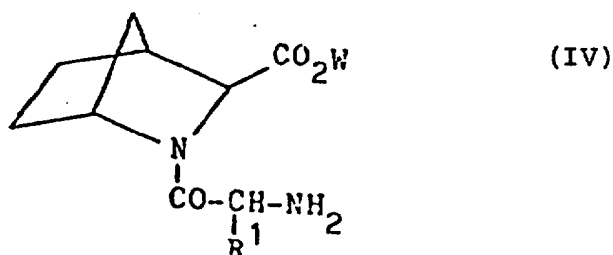
i hvilken

W = hydrogen eller en surt eller hydrogenolytisk fraspaltelig gruppe, og derpå eventuelt fraspalter W og/eller R^2

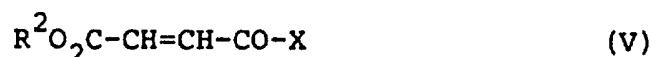
under dannelse af de frie carboxygrupper, eller

b) at man til fremstilling af forbindelserne med formlen I, i hvilke Y og Z tilsammen betyder oxygen,

b₁) omsætter en forbindelse med formlen IV

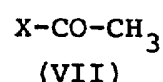
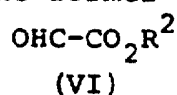


i hvilken R¹ har den samme betydning som i formlen I, og W har den samme betydning som i formlen III, med en forbindelse med formlen V



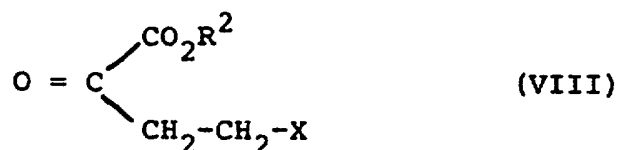
hvor R² og X har samme betydninger som i formlen I, og derpå eventuelt fraspalter W og/eller R² under dannelse af de frie carboxygrupper, eller

b₂) omsætter en forbindelse med den under b₁) nævnte formel IV med en forbindelse med den almene formel VI, hvori R² har den samme betydning som i formel I, og med en forbindelse med den almene formel VII



hvor X har samme betydning som i formlen I, og derpå eventuelt fraspalter W og/eller R² under dannelse af de frie carboxygrupper, eller

c) at man til fremstilling af forbindelser med formlen I, i hvilken Y og Z hver gang betyder hydrogen, omsætter en forbindelse med den under b₁) nævnte formel IV med en forbindelse med formlen VIII.



hvor R^2 og X har de samme betydninger som i formel I, reducerer den opnåede Schiff-base og derpå eventuelt fraspalter W og/eller R^2 under dannelse af de frie carboxylgrupper, eller

d) at man til fremstilling af forbindelser med formlen I, i hvilken Y = hydroxy og Z = hydrogen, reducerer en forbindelse med formlen I, i hvilken Y og Z tilsammen står for oxygen, med et komplekst boranat eller boran-amin-kompleks, og eventuelt overfører de ifølge a)-d) opnåede forbindelser med formlen I, hvori R betyder hydrogen, til estere med formlen I, hvori R betyder C_1-C_6 -alkyl eller C_7-C_9 -aralalkyl.

Endo- og exoformen af formlen III kan fremstilles ud fra forskellige 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-derivater.

De hidtil ukendte forbindelser med formlen I har en blodtrykssænkende virkning og kan anvendes som lægemidler, enten alene eller i kombination med andre aktive stoffer.