



C Patenti myönnetty
(45) Patent julkaistu 19.11.1987

(51) Kv.Ik.4/Int.Cl.4 C 07 D 453/06

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus - Patentansökning	813279
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.10.81
(23)	Alkupaivä - Giltighetsdag	20.10.81
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.04.82
(44)	Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.87
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	21.10.80
Ranska-Frankrike(FR) 8022438		
Toteennäytetty-Styrkt		

(71) ADIR, 22 Rue Garnier, Neuilly S/Seine, Ranska-Frankrike(FR)

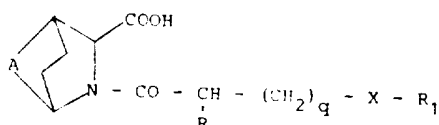
(72) Michel Vincent, Bagneux, Georges Remond, Versailles,
Michel Laubie, Vaucresson, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

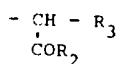
(54) Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten atsabisyklo-oktaanikarb-
oksyylihappon valmistamiseksi - Förfarande för framställning av
farmaceutiskt användbara azabicyklo-oktankarboxylsyror

(57) Tiivistelmä

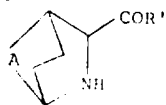
Keksintö koskee seuraavan kaavan mukaisten yhdisteiden



jossa A on vinyleeni- tai dimetyleeniryhmä, q on 0 tai 1, R on alkyyli- tai alkyyliryhmä, joka voi sisältää aminoryhmän, X on -S- tai -NH- ja R₁ on vetyatomi tai seuraavan kaavan mukainen ryhmä



jossa R₂ on hydroksiryhmä tai alkoksiryhmä ja R₃ on vetyatomi tai alkyyli- tai alkyyliryhmä, sykloalkyyli- tai alkyyliryhmä tai fenyyli- tai alkyyliryhmä, joissa kussakin voi olla kaikkiaan korkeintaan 8 hiiliatomia, tai substituimaton tai substituoitu alkyyliryhmä, valmistusta siten, että seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste

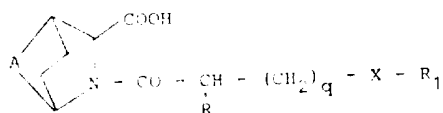


jossa A on sama kuin edellä ja R' on hydroksiryhmä tai alkyyliryhmä, saatetaan reagoimaan substituoitujen karboksyylihapojohdannaisen kanssa, ja näin saadulle yhdisteelle suoritetaan tarvittaessa pelkistävä alkylointi.

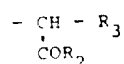
Nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä lääkeaineina ja varsinkin siinä tapauksessa, että halutaan hoidtaa verenvuotoa.

(57) Sammandrag

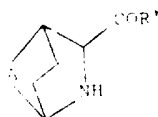
Uppfinningen avser framställning av föreningar med formeln



vari A är en vinylen- eller dimetylen-grupp, q är 0 eller 1, R är en alkylgrupp, som kan innehålla en aminogrupp, X är -S- eller -NH- och R₁ är väteatom eller en grupp med formeln



vari R₂ är hydroxi eller alkoxi och R₃ är en väteatom eller en alkyl-, cykloalkylalkyl- eller fenyalkylgrupp, vilka var och en kan innehålla totalt högst 8 kolatomer, eller en osubstituerad eller substituerad alkyltioalkylgrupp, genom att en förening med den allmänna formeln



vari A har samma betydelse som ovan och R' är en hydroxi- eller en lågalkoxigrupp, omsättes med ett substituerat karboxylsyra-derivat, och, om så behövs, alkyleras den erhållna föreningen reduktivt.

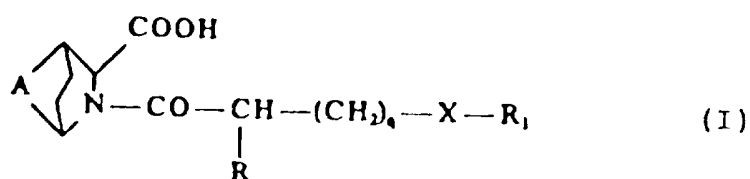
Dessa föreningar är användbara som läkemedel, speciellt som anti-hypertensiva läkemedel.

73678

Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten atsabisyklo-oktaanikarboksyylihappojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara azabicyklo-oktan-karboxylsyror

Tämä keksintö koskee farmaseuttisesti käyttökelpoisten atsabisyklo-oktaanikarboksyylihappojen valmistusmenetelmää.

Tarkemmin sanottuna keksintö koskee menetelmää yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



jossa kaavassa

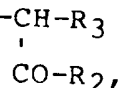
A on vinyleeni- tai dimetyleeniryhmä,

q on 0 tai 1,

R on C₁-C₄-alkyyli, jossa voi olla aminoryhmä,

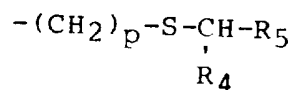
X on -S- ja R₁ on vety tai vaihtoehtoisesti

X on -NH- ja R₁ on vety tai ryhmä



R₂ on hydroksi tai C₁-C₄-alkoksi ja

R₃ on vety tai suora- tai haaraketjuinen alkyyli, sykloalkyylialkyyli tai fenyylialkyyli, joissa kussakin on korkeintaan 8 hiiliatomia tai ryhmä



jossa kaavassa

R₄ on vety, C₁-C₄-alkyyli tai C₃-C₆-sykloalkyyli,

R₅ on vety, C₃-C₆-sykloalkyyli tai (C₁-C₄-alkoksi)karbonyyli ja

p on 1 tai 2,

ruseemisessa muodossa tai optisena isomeerinä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien, epäorgaanisten tai orgaanisten

emästen kanssa muodostettavien suolojen valmistamiseksi ja kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa X on NH, epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa muodostettavien additiosuolojen valmistamiseksi.

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä on vähintään 2 asymmetristä hiiliatomia. Substituenttien asemista ja hydrausasteesta riippuen asymmetriakeskuksia on 2-8.

Raseemiset yhdisteet voidaan jakaa diastereoisomeeriksi tai epimeerisiksi seoksikseen tai enantiomeereikseen tunnetulla tavalla. Eri isomeerit ja raseemiset yhdisteet kuuluvat tämän keksinnön kattamaan alaan.

Tämä keksintö koskee erityisesti yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa X on NH ja R₃ on alkyyl- tai fenyylialkyyli- tai fe-nyylialkyyli-ryhmä, joissa on korkeintaan 8 hiiliatomia. Edullisia yhdisteitä ovat lisäksi ne, joissa A on dimetyleeniryhmä ja R on mielellään metyyli-ryhmä.

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia. Muuntaava entsyymiä inhiboimalla ne inhiboivat varsinkin angiotensiini I:n, joka dekaeptidi, muuntumista angiotensiini II:ksi, joka oktaeptidi.

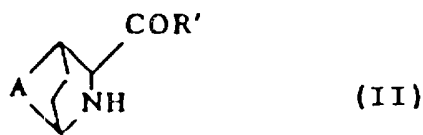
Keksinnön mukaiset yhdisteet vaikuttavat inhiboivasti sellaisiin entsyymeihin kuin karboksipolypeptidaasit tai enkefalinaasit. Niiden terapeuttinen käyttö mahdollistaa näiden entsyymien aktiivisuuden vähentämisen tai jopa eliminoinnin vaikutuksen kohdistuessa mekanismeihin, jotka välittömästi liittyvät kohonneeseen verenpaineeseen tai sydämen toiminnan vajavuuteen.

Annosmäärät voivat vaihdella riippuen potilaan iästä ja painosta, sairauden vakavuudesta ja antotavasta. Oraalinen antotapa asetetaan etusijalle, mutta laskimonsisäinen antotapa on myös varsin sopiva kohonneen verenpaineen hoidossa.

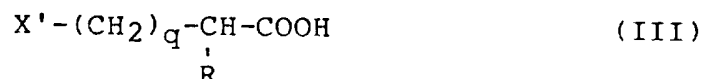
Yksikköannokset ovat yleensä alueella 10-200 mg.

Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että yleisen kaavan (II) mukainen atsabisyklo-oktaanikarboksyylihappo tai sen esteri

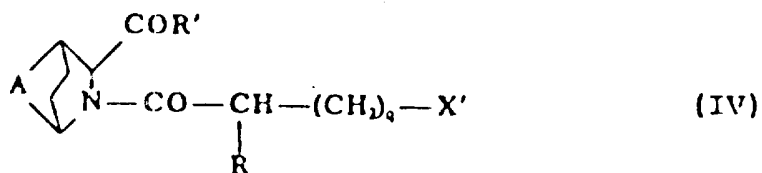
73678



jossa kaavassa substituentti A on sama kuin kaavassa I ja R' on hydroksi tai C₁-C₄-alkoksi, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen substituoidun karboksyylihapon kanssa



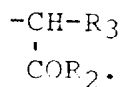
jossa kaavassa R ja q tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja X' on SH- tai NH₂-ryhmä, suojattuna tavanomaisilla asyyli-ryhmillä, tai sen funktionaalisen johdannaisen kanssa, jolloin saadaan yleisen kaavan IV mukainen happo



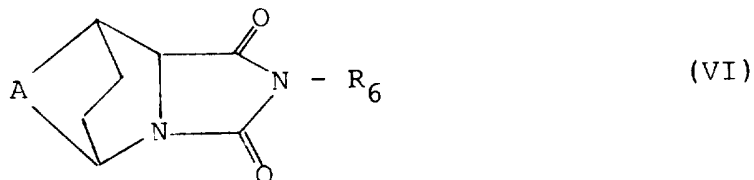
jossa substituentit ovat edellä määritellyjä, ja tästä haposta poistetaan suojaryhmät tavanomaisella tavalla esim. saippuomalla tai hydraamalla, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₁ on vety, ja sitten kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₁ on vety ja X on NH, alkyloidaan haluttaessa pelkistävästi saattamalla se reagoimaan yleisen kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



jossa kaavassa R₂ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on NH ja R₁ on



Yleisen kaavan (II) mukaiset välituotteet ovat uusia ja kuuluvat tämän keksinnön kattamaan alaan. Ne valmistetaan siten, että yleisen kaavan (VI) mukainen imidatso-pyridiini



- 5 jossa A on edellä määriteltä ja R_6 on radikaali, kuten fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu, hydrolysoidaan jollakin tavallisella menetelmällä, kuten keittämällä natriumhydroksidin vesiliuoksen kanssa. Kaavan VI mukaisia yhdisteitä on selostettu julkaisussa Ben-Ishai ja Goldstein, Tetrahedron 27, ss. 3119-3127 (1971).

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1:

(3RS,2'RS)-N-(3-merkaptio-2-metyylipropionyyli)-2-atsa-3-karboksibisyklo(2,2,2)oktaani

15 Vaihe A

(3RS)-2-atsa-3-karboksibisyklo(2,2,2)oktaani

- 3,8 g (0,0148 moolia) 8,8a-dihydro-1,3-diokso-5,8-etano-2-fenyyli-(2H,5H)-imidatso(1,5-a)pyridiiniä (valmistettu menetelmällä D.Ben-Ishai ja E.Goldstein, Tetrahedron, vol. 27, ss. 3119-3127) suspendoidaan liuokseen, jossa on 30 ml 4N natriumhydroksidiliuosta ja 10 ml metanolia. Seosta palautusjäähdytetään 24 tuntia, jäähdytetään ja suodataan ja suodos tehdään happamaksi lisäämällä 30 ml 4N suolahappoa ja lasketaan ioninvaihtohartsin (200 ml, Dowex 50 H^+) läpi.

- Kun hartsia on pesty tislattulla vedellä niin, ettei kloridi-ioneja enää ole läsnä, haluttu yhdiste eluoidaan 500 ml:lla 1N ammoniakki-liuosta. Kun ammoniakki-eluaatit haihdutetaan kuiviin, saadaan jäännökseksi haluttu tuote.

- 30 Paino: 1,8 g (78 %).
Sulamispiste (Kofler-blokki): 253-255°.

73678

Vaihe B

(3RS,2'RS)-N-(3-asetyyylitio-2-metyylipropionyyli)-2-atsa-3-karboksibisyklo(2,2,2)oktaani

- 0,850 g (0,0055 moolia) edellisessä vaiheessa saatua
5 (3RS)-2-atsa-3-karboksibisyklo(2,2,2)oktaania suspensoidaan liuokseen, jossa on 1,33 g (0,011 moolia) N-dimetyyliani-
liinia 40 ml:ssa metyleenikloridia.

- Näin saatuun huoneen lämpötilassa sekoitettuun liuok-
seen lisätään tipoittein 5 minuutin aikana 1 g (0,0055 moo-
10 lia) (2RS)-3-asetyyylitio-2-metyylipropionihappokloridia.
Sekoitusta jatketaan 15 tuntia. Näin saatu liuos kaadetaan
seokseen, jossa on 150 g murskattua jäätä ja 30 ml suolahap-
pon 1N vesiliuosta. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään 1N
suolahapolla ja sen jälkeen tislattulla vedellä neutraalik-
15 si, kuivataan kalsiumsulfaatilla, suodatetaan, haihdutetaan
kuiviin ja haihdutusjäännös kromatografoidaan silikageelil-
lä (Merck F 254) käyttämällä eluenttina metyleenikloridi-
metanoliseosta (95/5).

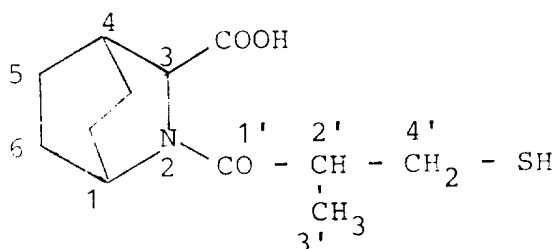
- Näin saadaan 0,550 g (34 %) haluttua tuotetta öljynä,
20 jonka IR- ja NMR-spektri vastaavat tarkoitettua rakennetta.

Vaihe C

(3RS,2'RS)-N-(3-merkapto-2-metyylipropionyyli)-2-atsa-3-
karboksibisyklo(2,2,2)oktaani

- 0,500 g (0,0017 moolia) edellisessä vaiheessa valmis-
25 tettua (3RS,2'RS)-N-(3-asetyyylitio-2-metyylipropionyyli)-2-
atsa-3-karboksibisyklo(2,2,2)oktaania liuotetaan typpi-atmos-
fäärissä seokseen, jossa on 1,7 ml natriumhydroksidin 1N ve-
siliuosta ja 25 ml etanolia. Kun reaktion on annettu ta-
pahtua 15 tuntia, etanoli haihdutetaan tyhjöissä ja vesiliuos
30 uutetaan eetterillä, neutraloidaan tarkalleen 1,7 ml:lla
suolahapon 1N vesiliuosta ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös
on haluttu tuote (0,3 g seosta, jossa on 0,0995 g natrium-
kloridia). Tuotteelle suoritettiin NMR-analyysi D₂O-liuok-
sessa.

73678



2 H asemissa 1 ja 3	$\delta = 4,10$ ja $4,40$ ppm
3 H asemissa 2' ja 4'	$\delta = 2,3-3$ ppm
1 H asemassa 4	$\delta = 2-3$ ppm (multipletti)
8 H (4 CH ₂) asemissa 5, 6, 7, 8	$\delta = 1,7$ ppm (blokki)
5 3 H asemassa 3'	$\delta = 1,5$ ppm (dupletti)

Integraatio on koherentti.

Esimerkki 2:

(3RS,4RS,7RS,1"RS)-N-(N-(1-etoksykarbonyylipentyyli)-(S)-alanyyli)-2-atsa-3-karboksibisyklo(2,2,2)okt-5-eeni.

10 Vaihe A

(3RS,4RS,7RS)-2-atsa-3-karboksibisyklo(2,2,2)okt-5-eeni.

Seosta, jossa on 34,5 g (0,119 moolia) menetelmällä Ben-Ishai et al. (vrt. esim. 1, A) valmistettua 1,3-diokso-5,8-etano-2-(4-kloorifenyyli)-(2H,5H)-imidatso 1,5-a pyriidiiniä ja 355 ml (1,42 moolia) natriumhydroksidin 4N vesiliuosta palautusjäähdytetään typpiatmosfäärissä 5 tuntia.

Seos jäähdytetään 5^o:seen, 14 g 4-kloorianiliinia

kuivataan ja suodos tehdään happamaksi (pH 1) lisäämällä väkevää suolahappoa. Suodos lasketaan hartsin läpi (800 ml, Dowex (H⁺) 50 WX-8). Pestään tislattulla vedellä, kunnes kloridi-ioneja ei ole läsnä, ja haluttu tuote eluoidaan 2250 ml:lla 1N ammoniakilla. Ammoniakkiluaatit haihdutetaan kuiviin vesisuihkupumpulla aikaansaadussa tyhjöissä 40^o:ssa. Paino: 17,5 g (96,2 % teoreettisesta saannosta).

25 Analyysi C₈H₁₁NO₂

Laskettu C % 62,72 H % 7,24 N % 9,14

Saatu 62,30 6,87 9,10

IR : OH ja NH₂⁺ 3600-3200 cm⁻¹

COO⁻ 1630 cm⁻¹

73678

NMR : (D_2O - koherentti integraatio)

4 H 1,3-2,1 ppm

2 H 6,5 ppm

1 H 4,3 ppm

1 H 3,7 ppm

1 H 3,25 ppm

5 Vaihe B

(3RS,4RS,7RS)-2-atsa-3-metoksikarbonyylibisyklo(2,2,2)okt-5-eenin hydrokloridi

1 g (0,00655 moolia) edellisessä vaiheessa valmistettua aminohappoa liuotetaan 15 ml:aan vedetöntä metanolia ja alle $+5^{\circ}$:ssa lisätään tipoitain 1,5 moolia tionyylikloridia. Seosta palautusjäähdytetään 2 tuntia ja sen jälkeen se haihdutetaan kuiviin vesisuihkupumpulla aikaansaadussa tyhjöissä 40° :ssa. Näin saadaan 1,2 g (90 % teoreettisesta saannosta) haluttua tuotetta.

15 Sul.p. 207° (hajoaa)

IR : CO (esteri) 1740 cm^{-1}

NH_2^+ $2800-2200\text{ cm}^{-1}$.

Epäpuhdas tuote käytetään seuraavassa vaiheessa ilman lisäpuhdistusta.

20 Vaihe C

(3RS,4RS,7RS)-N-(N-(t-butoksikarbonyyli)-alanyyli)-2-atsa-3-metoksikarbonyylibisyklo(2,2,2)okt-5-eeni.

8,9 g (0,044 moolia) edellisessä vaiheessa kuvatulla menetelmällä valmistettua esterä liuotetaan 70 ml:aan dimetyyliformamidia (DMF) trietyyliamiinin (6,15 ml, 0,044 moolia) läsnäollessa. Näin saatuun, huoneen lämpötilassa pidettuun liuokseen, lisätään perättäisesti:

- 8,3 g (S)-tert.-butoksikarbonyylialaniinia liuotettuna 45 ml:aan DMF:a,

30 - 6,45 g (0,044 moolia) hydroksibentstriatsolia (HOVT) liuotettuna 55 ml:aan DMF:a ja

- 9,05 g (0,044 moolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCCI) liuotettuna 80 ml:aan kloroformia.

35 Kun on sekoitettu 24 tuntia, muodostunut disykloheksyyliurea (DCU) suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin vesisuihkupumpulla aikaansaadussa tyhjöissä 50° :ssa. Jäännös sekoitetaan 250 ml:aan etyyliasetaattia ja liuos

suodatetaan ja pestään perättäisesti:

2 x 50 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta,

3 x 50 ml:lla sitruunahapon 10 %:sta vesiliuosta.

2 x 50 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta,

5 3 x 50 ml:lla natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta
ja

2 x 50 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta

ja sen jälkeen kuivataan kalsiumsulfaatilla, suodatetaan ja
haihdutetaan kuiviin.

10 Näin saadaan 12,8 g (86,5 %) haluttua tuotetta hyvin
viskoosisena öljynä.

Analyysi $C_{17}H_{26}H_2O_5$

Laskettu C % 60,34 H % 7,74 N % 8,28

Saatu 60,10 7,79 8,21

15 IR : NH 3400-3300 cm^{-1}
CO amidi 1700 cm^{-1} ja 1510 cm^{-1}
CO esteri 1750 cm^{-1}

NMR 2 H (6,1-6,8 ppm)

1 H (5,2-5,8 ppm) vaihtuva

20 3 H (4,2-4,9 ppm)

3 H (3,73 ppm)

1 H (3,2 ppm)

9 H (1,5 ppm)

7 H (1,2-2,2 ppm)

25 Vaihe D

(3RS,4RS,7RS)-N-(N-(t-butoksikarbonyyli)-(S)-alanyyli)-2-
atsa-3-karboksibisyklo(2,2,2)okt-5-eeni.

12,8 g (0,038 moolia) edellisessä vaiheessa saatua yh-
distettä liuotetaan 140 ml:aan metanolia 1N natriumhydroksi-
30 din (40 ml) läsnäollessa. Kun sekoitusta on jatkettu 8 tun-
tia huoneen lämpötilassa, liuos haihdutetaan kuiviin vesi-
suihkupumpulla aikaansaadussa tyhjössä 30^o:ssa ja sen jäl-
keen saatu jäännös liuotetaan uudelleen 150 ml:aan vettä,
uutetaan pienellä määrällä etyyliasetaattia saippuoitumat-
35 toman materiaalin erottamiseksi ja sen jälkeen tehdään hap-
pamaksi 40 ml:lla 1N suolahappoa. Saostunut happo uutetaan

73678

rikkihappopitoisella eetterillä (2 x 100 ml), eetteriliuos kuivataan kalsiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Näin saadaan 11,1 g (90 % teoreettisesta saannosta) haluttua tuotetta.

5 IR : NH ja OH 3420 cm^{-1} ja $3300\text{--}2300\text{ cm}^{-1}$
 CO (happo ja amidi) 1700 cm^{-1}
 CO (tertiäärinen amidi) 1635 cm^{-1} ja 1500 cm^{-1}

NMR : 1 H (8,4 ppm) vaihtuva

2 H (6,3–6,6 ppm)

10 1 H (5,5 ppm) vaihtuva

3 H (3,9–4,8 ppm)

1 H (2,9–3,5 ppm)

16 H (1–2 ppm).

Vaihe E

15 (3RS,4RS,7RS)-N-((S)-alanyyli)-2-atsa-3-karboksibisyklo-
 (2,2,2)okt-5-eeni; (yhdiste no 2 seuraavassa taulukossa):

11,1 g (0,034 moolia) edellisessä vaiheessa saatua yhdistettä liuotetaan 95 ml:aan metyleenikloridia, saatu liuos jäähdytetään alueelle $0 - +5^{\circ}$ ja siihen lisätään sekoituksen alaisena tipoittain liuos, jossa on 75 ml trifluorietikkahappoa 80 ml:ssa metyleenikloridia. Sen jälkeen seosta sekoitetaan vielä ensin 1 tunti alueella $0 - +5^{\circ}$ ja sen jälkeen 1 tunti $+25^{\circ}$:ssa ja haihdutetaan kuiviin ensin vesisuihkupumpulla ja sen jälkeen keskipakopumpulla aikaansaadussa
 25 tyhjössä (0,1 mm Hg).

Epäpuhdas jäännös (13,6 g) lasketaan vesiliuoksen hartsin läpi (Dowex 50 H^{+}), hartsi pestään tislattulla vedellä ja sitten haluttu tuote eluoidaan 1 litralla 1N ammoniakkia. Kun ammoniakkieluaatit haihdutetaan kuiviin, saadaan haluttu tuote.
 30

Paino: 6,3 g (83 % teoreettisesta saannosta).

Analyysi $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

Laskettu C % 58,91 H % 7,19 N % 12,50

Saatu 57,80 7,09 12,83

35 IR ja NMR: katso taulukkoa

Vaihe F

(3RS,4RS,7RS,1"RS)-N-(N-(1-etoksikarbonyylipentyyli)-(S)-alanyyli)-2-atsa-3-karboksibisyklo(2,2,2)okt-5-eeni; (yhdiste no 8 seuraavassa taulukossa).

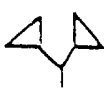
- 5 1 g (0,045 moolia) edellisessä vaiheessa saatua yhdistettä liuotetaan sekoituksen alaisena 55 ml:aan etanolia, joka sisältää 13 g molekyyliseulaa 0,4 nm ja 2,85 g (0,018 moolia) etyyli-2-oksoheksanoaattia (kp.₁₅ = 89-91^o, valmistettu menetelmällä P.A.Manis ja M.W.Rathke, J.Org.Chem. 45, 10 4952-54 (1980)). Kun on sekoitettu 1 tunti huoneen lämpötilassa, lisätään 6 tunnin kuluessa liuos, jossa on 0,28 g (0,0045 moolia) natriumsyanohydridiä 2,25 ml:ssa vedetöntä etanolia. Sekoitusta jatketaan 15 tuntia, sitten liuos suodatetaan, haihdutetaan kuiviin ja jäännös sekoitetaan 50 ml:aan natriumkloridin vesiliuosta. Ylimääräinen ketoesteri 15 uutetaan pois eetterillä ja sen jälkeen vesifaasin pH säädetään arvoon 3 lisäämällä pieni määrä 1N suolahappoa ja sen jälkeen uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivataan kalsiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan 20 kuiviin. Haihdutusjäännös on haluttu tuote natriumsuolan muodossa.

Analyysi C₁₉H₂₉N₂NaO₅

Laskettu C % 58,75 H % 7,53 N % 7,21

Saatu 58,74 7,71 7,48

- 25 Edellä olevissa esimerkeissä valmistetut yhdisteet ja muita samalla tavalla valmistettuja kaavan I mukaisia yhdisteitä on lueteltu seuraavassa taulukossa.

Yhdiste No	A (C ₃ :n asymmetria)	q	X	R (C ₂ :n asymmetria)	R ₁	muoto
1 (Esim. 1)	CH ₂ - CH ₂ (RS)	1	S	- CH ₃ (RS)	H	-
2 (Esim. 2E)	CH = CH (RS)	0	NH	CH ₃ (S)	H	-
3	CH ₂ - CH ₂ (RS)	0	NH	CH ₃ (S)	H	-
4	CH ₂ - CH ₂ (RS)	0	NH	CH ₃ (S)	(RS) - CH (COO C ₂ H ₅)CH ₂ -S- 	-
5	CH ₂ - CH ₂ (RS)	0	NH	CH ₃ (S)	(RS) - CH (COO C ₂ H ₅)CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	natrium- suola
6	CH ₂ - CH ₂ (R)	0	NH	CH ₃ (S)	(RS) - CH (COOC ₂ H ₅)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	natrium- suola
7	CH ₂ - CH ₂ (S)	0	NH	CH ₃ (S)	(RS) - CH (COOC ₂ H ₅)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	natrium- suola
8 (Esim. 2)	CH = CH (RS)	0	NH	CH ₃ (S)	(RS) - CH (COOC ₂ H ₅)-nC ₄ H ₉	natrium- suola

yhdiste No	A (C ₃ :n asymmetria)	q	X	R (C ₂ :n asymmetria)	R ₁	muoto
9	CH ₂ - CH ₂ (RS)	0	NH	- CH ₃ (S)	(RS) - CH(COOC ₂ H ₅)-nC ₄ H ₉	natrium- suola
10	CH ₂ - CH ₂ (S)	0	NH	- CH ₃ (S)	(RS) - CH(COOC ₂ H ₅)-nC ₄ H ₉	natrium- suola
11	CH ₂ - CH ₂ (R)	0	NH	- CH ₃ (S)	(RS) - CH(COOC ₂ H ₅)-nC ₃ H ₇	natrium- suola
12	CH ₂ - CH ₂ (S)	0	NH	- (CH ₃) (S)	(RS) - CH(COOC ₂ H ₅)-nC ₃ H ₇	natrium- suola
13	CH ₂ - CH ₂ (S)	0	NH	- CH ₃ (S)	(RS) - CH(COOC ₂ H ₅)-nC ₅ H ₁₁	-
14	CH ₂ - CH ₂ (S)	0	NH	- CH ₃ (S)	(RS) - CH(COOC ₂ H ₅) CH ₂ -CH ₂ - 	natrium- suola
15	CH ₂ - CH ₂ (S)	0	NH	- CH ₃ (S)	(R) - CH(COOC ₂ H ₅) CH ₂ - CH ₂ - 	trifluori- asettaatti
16	CH ₂ - CH ₂ (S)	0	NH	- CH ₃ (S)	(S) - CH(COOC ₂ H ₅) CH ₂ -CH ₂ - 	trifluori- asettaatti

Yhdiste No	A (C ₃ :n asymmetria)	q	X	R (C ₂ ':n asymmetria)	R ₁	muoto
17	CH ₂ - CH ₂ (S)	0	NH	CH ₃ (S)	(RS) - CH(COOC ₂ H ₅)-CH ₂ -S-CH-CH ₃ / COOC ₂ H ₅	muoto natrium- suola

IR : ν_S (cm^{-1})	NMR (CDCl_3) : kemialliset siirtynät ppm/TMS	Yhdiste No
-	vert. esim. 1, vaihe C	1
NH, NH ₃ ⁺ , OH : 3600-2200 C = O : 1650-1550	2H (6.5-6.2) 2H (4.5-3.5) 7H (2-1.1) NMR (D_2O) 1H (5.1) 1H (3)	2
NH, OH : 3600-2400 C = O : 1650-1550	2H (4.5-3.7) 8H (1.65) NMR (D_2O) 1H (2.15) 3H (1.4-1.1)	3
NH ⁺ : 3500-2500 C = O esterit : 1725 C = O amidi : 1625	2H (5.8) vaihtuva 26 H (2.3-0.1) 8H (4.5-2.8)	4
NH : 3300 C = O esterit : 1720 C = O amidi : 1650-1580	7H (4.5-3) 24H (2.5-0.7)	5
NH, OH : 3320 C = O esterit : 1725 C = O amidi : 1610	1H (4.8) vaihtuva 24 H (1) 6H (2.5-0.5)	6
NH, OH : 3320 C = O esterit : 1725 C = O amidi : 1610	1H (4.5-3) vaihtuva 24H (0.95) 6H (2.5-0.7)	7
NH ₂ ⁺ , OH : 3600-2300 C = O esterit : 1735 C = O amidi : 1640	1H (8) vaihtuva 6 H (4.7-3.1) 2H (6.5) 20 H (2.4-0.8)	8

73678

IR : ν_s (cm^{-1})	NMR (CDCl ₃) : kemialliset siirtymät ppm/TMS	Yhdiste No
NH ₂ ⁺ : 2700-2300 OH:3600-3200 C = O esteri: 1730 C = O amidi : 1630 ja 1540	2H (7.5) vaihtuva 24H (2.5-0.6) 6H (4.7-3.5)	9
NH,OH : 3400 C = O amidi : 1610 C = O esteri: 1725	7H (4.6-2.9) 24H (2.5-0.7)	10
NH,OH : 3600-3100 C = O esteri: 1725 C = O amidi : 1620	7H (4.5-3) 22H (2.6-0.8)	11
NH,OH : 3600-3100 C = O esteri: 1725 C = O amidi : 1620	7H (4.7-3) 22H (2.6-0.3)	12
NH,OH : 3600-2300 C = O esteri: 1725 C = O amidi : 1630	2H (6.2) vaihtuva 26H (2.5-0.6) 6H (4.5-2.5)	13
NH,OH : 3300 C = O esteri: 1725 C = O amidi : 1615	5H (7.3) 6H (4.5-3) 19H (3 - 1)	14
NH,OH : 2800-2300 C = O esteri: 1730 C = O amidi : 1670 ja 1630		15
NH ₂ ⁺ ,OH : 3200-2200 C = O esteri: 1730 C = O amidi : 1620	3H (8.35) vaihtuva 6H (4.8-3.7) 12H(2.2-1.6) 5H (7.35) 4H (3 - 2.2) 3H(1.4)	16

73678

IR : ν_S (cm^{-1})	NMR (CDCl_3) : kemialliset siirtymät ppm/TMS	Yhdiste No
NH ₂ OH : 3400 C = O esteri: 1725 C = O amidi : 1615	1H (4.6-2.8) 2H (2 - 1)	18

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologinen tutkimus.

Keksinnön mukaiset yhdisteet testattiin antamalla niitä i.v. tai p.o. valvetilassa oleville koirille.

Taulukko II

(Angiotensiini I- ja angiotensiini II-injektion (0,3 γ/kg) indusoiman painevasteen inhibitio valvetilassa olevilla koirilla)

Yhdiste n:o ja isomeeri	Annos (mg/kg)	Antotapa	% inhibitio 1 h kuluttua	% inhibitio 6 h kuluttua
kaptopriili	5	i.v.	76	30
(S)(S)	5	p.o.	87	30
1 (S)(S)	5	i.v.	60	48
4 (S)(S)(RS)	5	i.v.	66	38
5 (RS)(S)(RS)	10	i.v.	93	77
	10	p.o.	82	67
7 (S)(S)(RS)	2	i.v.	70	38
7 (S)(S)(S)	1	p.o.	58	52
9 (RS)(S)(RS)	5	i.v.	77	38
10 (S)(S)(S)	1	p.o.	64	55
12 (S)(S)(RS)	2	i.v.	80	44
	2	p.o.	47	45
13 (S)(S)(RS)	2	i.v.	88	55
14 (S)(S)(RS)	2	i.v.	84	58
	2	p.o.	88,5	50
16 (S)(S)(S)	1	p.o.	79	39

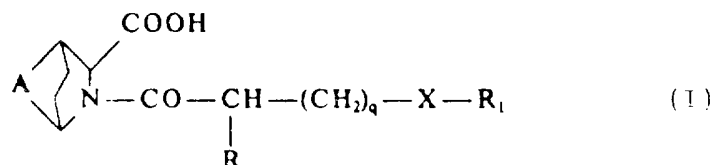
Koirien valtimoverenpaine mitattiin painemittarilla (Statham P 23 Db), kun aorttaan oli asetettu katetri reisi-valtimon kautta. Mittaustulokset rekisteröitiin rekisteröintilaitteella (Brush 400).

- 5 Angiotensiini I:tä ja angiotensiini II:ta injektoidiin eläimiin laskimonsisäisesti annoksina 0,3 γ /kg. Kummallemmekin hormonille määritettiin annos/aktiivisuuskäyrä. Sitten keksinnön mukaisia yhdisteitä annettiin suun kautta tai laskimonsisäisesti annoksina 1-10 mg/kg. Testattavan
10 yhdisteen antamisen jälkeen määritettiin angiotensiini I:n ja angiotensiini II:n toinen annos/aktiivisuuskäyrä.

- Kohonnutta verenpainetta 50-100-prosenttisesti inhiboiva vaikutus ilmeni 30-90 minuutin kuluttua yhdisteiden antamisesta ja se pysyi 40-80 prosentin tasolla yli 6 tuntia antamisen jälkeen. Eräät yhdisteet olivat aktiivisia vielä
15 24 tunnin kuluttua antamisesta, mitä ei ole havaittu tähän asti tunnettujen yhdisteiden kohdalla. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä ei myöskään ole akuuttia myrkyvaikutusta ($LD_0 > 500$ mg/kg i.p. hiirillä).

Patenttivaatimus:

Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten, yleisen kaavan I mukaisten atsabisyklo-oktaanikarboksyylihappojen valmistamiseksi



jossa kaavassa

A on vinyleeni- tai dimetyleeniryhmä,

q on 0 tai 1,

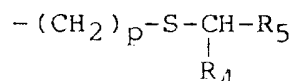
R on C₁-C₄-alkyyli, jossa voi olla aminoryhmä,

X on -S- ja R₁ on vety tai vaihtoehtoisesti

X on -NH- ja R₁ on vety tai ryhmä $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{R}_3 \\ | \\ \text{CO}-\text{R}_2 \end{array}$

R₂ on hydroksi tai C₁-C₄-alkoksi ja

R₃ on vety tai suora- tai haaraketjuinen alkyyli, sykloalkyylialkyyli tai fenyylialkyyli, joissa kussakin on korkeintaan 8 hiiliatomia tai ryhmä



jossa kaavassa

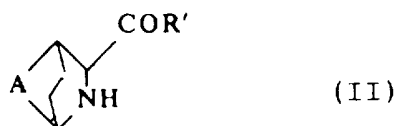
R₄ on vety, C₁-C₄-alkyyli tai C₃-C₆-sykloalkyyli,

R₅ on vety, C₃-C₆-sykloalkyyli tai (C₁-C₄-alkoksi)karbonyyli ja

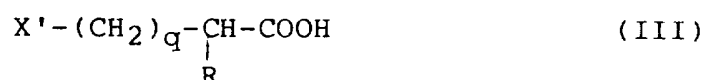
p on 1 tai 2,

raseemisessa muodossa tai optisena isomeerinä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien, epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa muodostettavien suolojen valmistamiseksi ja kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa X on NH, epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa muodostettavien additio-

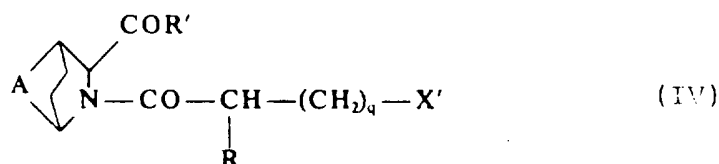
suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan II mukainen atsabisyklo-oktaanikarboksyylihappo tai sen esteri,



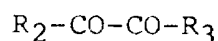
jossa kaavassa substituentti A on sama kuin kaavassa I ja R' on hydroksi tai C₁-C₄-alkoksi, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen substituoidun karboksyylihapon kanssa



jossa kaavassa R ja q tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja X' on SH- tai NH₂-ryhmä, suojattuna tavanomaisilla asyyli-ryhmillä, tai sen funktionaalisen johdannaisen kanssa, jolloin saadaan yleisen kaavan IV mukainen happo

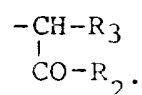


jossa substituentit ovat edellä määriteltystä, ja tästä haponsta poistetaan suojaryhmät tavanomaisella tavalla esim. saippuoimalla tai hydraamalla, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₁ on vety, ja sitten kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₁ on vety ja X on NH, alkyloidaan haluttaessa pelkistävästi saattamalla se reagoimaan yleisen kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



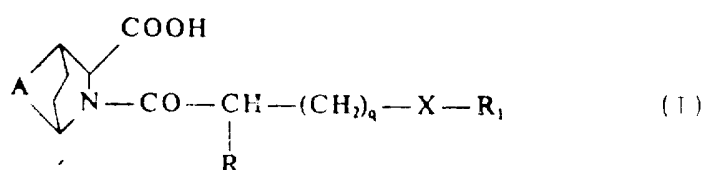
(V)

jossa kaavassa R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on NH ja R_1 on



Patentkrav:

Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara azabicyklo-oktankarboxylsyror med den allmänna formeln I



i vilken

A är en vinylen- eller dimetylengrupp,

q är 0 eller 1,

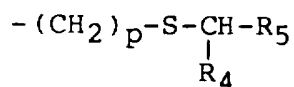
R är C_1 - C_4 -alkyl, som kan uppbära en aminogrupp,

X är -S- och R_1 är väte eller alternativt

X är -NH- och R_1 är väte eller gruppen $\begin{array}{c} -CH-R_3 \\ | \\ CO-R_2 \end{array}$,

R_2 är hydroxi eller C_1 - C_4 -alkoxi och

R_3 är väte eller en rak eller grenad alkyl, cykloalkylalkyl eller fenylalkyl, av vilka var och en innehåller högst 8 kolatomer, eller gruppen

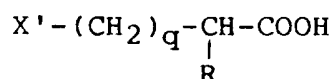


vari R_4 är väte, C_1 - C_4 -alkyl eller C_3 - C_6 -cykloalkyl, R_5 är väte, C_3 - C_6 -cykloalkyl eller (C_1 - C_4 -alkoxi)carbonyl och p är 1 eller 2,

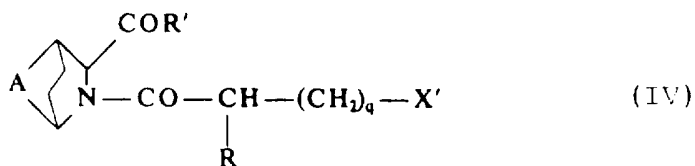
i racemisk form eller som optiska isomerer samt deras salter med farmaceutiskt acceptabla oorganiska eller organiska baser och additionssalter av föreningar med formeln I, vari X är NH , med farmaceutiskt acceptabla oorganiska eller organiska syror, k ä n n e t e c k n a t därav, att en azabi-cyklo-oktankarboxylsyra eller dess ester med den allmänna formeln II



vari substituenten A betecknar detsamma som i formeln I och R' är hydroxi eller C_1 - C_4 -alkoxi, omsätts med en substituerad karboxylsyra med den allmänna formeln III



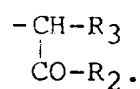
vari R och q betecknar detsamma som i formeln I och X' är en SH - eller NH_2 -grupp, skyddade med vanliga acylgrupper, eller med ett funktionellt derivat därav, varvid en syra erhålls med den allmänna formeln IV



vari substituenterna betyder detsamma som ovan, och från denna syra avslägnas skyddsgrupperna på sedvanligt vis, t.ex. genom förtvålning eller hydrering, varvid en förening med formeln I erhålls, vari R_1 är väte, och sedam, om så önskas, föreningen med formeln I, vari R_1 är väte och X är NH, alkyleras reduktivt genom att omsätta med en förening med den allmänna formeln V



vari R_2 och R_3 betecknar detsamma som i formeln I, varvid en förening med formeln I erhålls, vari X är NH och R_1 är



Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—