



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

247193

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 209/52

- (22) Přihlášeno 04 11 82
(21) PV 1045-85
- (32) (31)(33) Právo přednosti od 05 11 81
(P 31 43 946.2) od 17 07 82 (P 32 26 768.1)
Německá spolková republika
- (40) Zveřejněno 17 04 86
- (45) Vydáno 16 05 88

(72) Autor vynálezu

TEETZ VOLKER dr., HOFFMEIN/TS., GEIGER ROLF prof. dr., FRANKFURT/M.,
URBACH HANSJÖRG dr., KRONBERG/TS., BECKER REINHARD dr., WIESBADEN,
SCHÖLKENS BERNWARD dr., KELKHEIM/TS. (NSR)

(73) Majitel patentu

HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, FRANKFURT/M., (NSR)

(54) Způsob výroby cis,endo-2-azabicyklo[3,3,0]-oktan-3-karboxylové kyseliny a jejích esterů

Způsob výroby cis,endo-2-azabicyklo-[3,3,0]-oktan-3-karboxylové kyseliny, jakož i esterů této kyseliny obecného vzorce III, v němž atomy vodíku na atomech uhlíku na hlavě můstku v poloze 1 a 5 jsou navzájem v cis-konfiguraci a skupina WO_2C- na atomu uhlíku v poloze 3 je orientována vůči bicyklickému kruhovému systému v endo-poloze, a v němž W znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, a soli těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se sloučeniny vzorce XIa nebo XIb převedou katalytickou hydrogenací v přítomnosti katalyzátorů na bázi přechodových kovů nebo redukcí komplexy boranu a aminů nebo komplexními borohydridy v nižších alkoholech na sloučeniny obecného vzorce III, v němž W znamená atom vodíku, načež se tyto sloučeniny popřípadě převedou na sloučeniny obecného vzorce III, v němž W znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, a získané sloučeniny obecného vzorce III se pak popřípadě převedou na adiční soli s kyselinami nebo bázemi.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu se používají jako výchozí látky pro výrobu farmakologicky účinných sloučenin.

Předložený vynález se týká způsobu výroby cis,endo-2-azabicyklo[3,3,0]oktan-3-karboxylové kyseliny jakož i esterů této kyseliny dále uvedeného obecného vzorce III. Tyto sloučeniny obecného vzorce III slouží jako meziprodukty při výrobě nových derivátů cis,endo-2-azabicyklo[3,3,0]oktan-3-karboxylové kyseliny, které mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby cis,endo-2-azabicyklo[3,3,0]oktan-3-karboxylové kyseliny jakož i esterů této kyseliny obecného vzorce III



v němž atomy vodíku na atomech uhlíku na hlavě můstku v poloze 1 a 5 jsou navzájem v cis-konfiguraci a skupina WO_2C na atomu uhlíku v poloze 3 je orientována vůči bicyklickému kruhovému systému v endo-poloze a v němž

W znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíků v alkylové části,

a soli těchto sloučenin, který spočívá v tom, že se sloučeniny vzorce XIa nebo XIb



převeďou katalytickou hydrogenací v přítomnosti katalyzátorů na bázi přechodových kovů nebo redukcí komplexy boranu a aminů nebo komplexními borhydridy v nižších alkoholech na sloučeniny obecného vzorce III, v němž W znamená atom vodíku, načež se tyto sloučeniny popřípadě převedou na sloučeniny obecného vzorce III, v němž W znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíků v alkylové části, a získané sloučeniny obecného vzorce III se pak popřípadě převedou na adiční soli s kyselinami nebo s bázemi.

Postupem podle vynálezu se výhodně vyrábějí sloučeniny obecného vzorce III, v němž W znamená atom vodíku, terc.butylovou skupinu nebo benzylovou skupinu.

Sloučeniny vzorce XIa a XIb, které se používají jako výchozí látky pro postup podle tohoto vynálezu je možno získat z enaminů cyklopentanonu obecného vzorce VI



v němž

X^1 znamená dialkylamínoskupinu se 2 až 10 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce VII



m a o znamenají celé číslo od 1 do 3, a $(m + o) \geq 3$ a

a esterů N-acylované β -halogen- α -aminokarboxylové kyseliny obecného vzorce VIII



X^2 znamená nukleofugní skupinu, výhodně chlor nebo brom,

y¹ znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, aroylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku nebo jiné v chemii peptidů obvyklé, za kyselých podmínek odštěpitelné chránicí skupiny a

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu

sq s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

nebo za použití esterů akrylové kyseliny obecného vzorce IX

 Y^1 a R^2 mají shora uvedné významy,

tím, že se tyto sloučeniny nechají reagovat za vzniku sloučenin obecného vzorce X

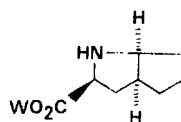
 R^2 a Y^1 mají shora uvedené významy,

a tyto sloučeniny se působením silných kyselin na štěpení acylamidové skupiny a esteru cyklizují na sloučeniny vzorce XIa nebo XIb



Deriváty bicyklické aminokyseliny obecného vzorce III mají cis,endo-konfiguraci, tj. skupinu $-CO_2-W$ má stejný směr jako cyklopentanový kruh. Tuto skutečnost vyjadřují obecné vzorce IIIa nebo IIIb





(IIIb)

v němž

W má shora uvedený význam.

Výhodnými enaminy jsou například pyrrolidinocyklopenten a morfolinocyklopenten. Cykлизace alkylačních produktů vzorce X se provádí výhodně působením vodné chlorovodíkové kyseliny. Sloučeniny vzorce III ($s W = H$) se mohou esterifikovat metodami obvyklými u aminokyselin (srov. například Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, sv. VIII (1952)), například směsí thionylchloridu a benzylalkoholu nebo isobutylenu a kyseliny sírové. Odpovídající zpracování vede ke sloučeninám vzorce III ve formě volné báze nebo ve formě soli.

Následující příklady způsob podle vynálezu blíže objasňují, aniž by vynález nějakým způsobem omezovaly.

P ř í k l a d 1

Hydrochlorid benzylesteru cis,endo-2-azabicyklo[3,3,0]oktan-3-karboxylové kyseliny

(1) Metylester 2-acetylamino-3-(2-oxocyclopentyl)-propionové kyseliny

269 g metylesteru 3-chlor-2-acetylaminopropionové kyseliny a 257 g cyklopentenopyrrolidinu se udržuje v 1,5 litru dimethylformamidu 24 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí ve vakuu, zbytek se vyjme malým množstvím vody, upraví se koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou na pH 2 a dvakrát se extrahuje vždy 4 litry etylacetátu. Zahuštěním organické fáze se získá světle žlutý olej. Výtěžek 290 g.

NMR spektrum (deuterovaný chloroform): 2,02 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,4-4,8 (m, 1H).

Analýza:

vypočteno 58,1 % C, 7,54 % H, 6,16 % N;

nalezeno 58,5 % C, 7,2 % H, 6,5 % N.

(2) Hydrochlorid cis,endo-2-azabicyklo[3,3,0]oktan-3-karboxylové kyseliny

270 g acetylaminoderivátu, který byl vyroben podle odstavce (1) se vaří v 1,5 litru 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny 45 minut pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí ve vakuu, zbytek se vyjme ledovou kyselinou octovou, přidá se 5 g platiny na uhlí (10 % platiny) a provádí se hydrogenace při tlaku vodíku 0,5 MPa. Po filtraci se filtrát zahustí a zbytek se nechá vykristalovat ze směsi chloroformu a diisopropyléteru. Teplota tání 205 až 209 °C. Výtěžek 150 g.

(3) Hydrochlorid benzylesteru cis,endo-2-azabicyklo[3,3,0]oktan-3-karboxylové kyseliny

40 g karboxylové kyseliny vyrobené podle odstavce (2) se přidá do ledem ochlazené směsi 390 g benzylalkoholu a 65 g thionylchloridu a reakční směs se ponechá 24 hodin při teplotě místnosti. Po zahuštění ve vakuu vykristaluje 47 g benzylesteru ze směsi chloroformu a isopropanolu. Teplota tání hydrochloridu 175 °C.

P ř í k l a d 2

Terc.butylester cis,endo-2-azabicyklo[3,3,0]oktan-3-karboxylové kyseliny

25 g hydrochloridu azabicyklo[3,3,0]oktankarboxylové kyseliny z příkladu 1, odstavec (2) se nechá reagovat ve 250 ml dioxanu s 250 ml isobutylenu a 25 ml koncentrované kyseliny sírové. Po 14 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zalkalizuje hydroxidem sodným, zahustí se ve vakuu, přidá se 100 ml vody a provede se extrakce za účelem získání esteru. Po odpaření éteru se získá 15 g bezbarvého oleje.

Analýza: pro $C_{12}H_{21}NO_2$
 vypočteno 68,2 % C, 10,2 % H, 6,63 % N;
 nalezeno 67,9 % C, 10,1 % H, 6,3 % N.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby cis,endo-2-azabicyklo[3,3,0]oktan-3-karboxylové kyseliny, jakož i esterů této kyseliny obecného vzorce III



v němž

atomy vodíku na atomech uhlíku na hlavě můstku v poloze 1 a 5 jsou navzájem v cis-konfiguraci a skupina WO_2C- na atomu uhlíku v poloze 3 je orientována vůči bicyklickému kruhovému systému v endo-poloze a v němž

W znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části,

a soli těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se sloučeniny vzorce XIa nebo XIb



převodem katalytickou hydrogenací katalyzátorů na bázi přechodových kovů nebo redukcí komplexů boranu a aminů nebo komplexními borhydridy v nižších alkoholech na sloučeniny obecného vzorce III, v němž W znamená atom vodíku, které se popřípadě esterifikují na sloučeniny obecného vzorce III, v němž W znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, a získané sloučeniny obecného vzorce III se pak popřípadě převodou na adiční soli s kyselinami nebo s bázemi.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce XI odpovídající redukcí a esterifikační činidla za vzniku sloučenin obecného vzorce III, v němž W znamená atom vodíku, terc.butylovou skupinu nebo benzylovou skupinu.