



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 78684
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Tutkimuslehti 11.09.1989

(51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 D 209/52

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	834593
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	14.12.83
(24) Alkupäivä - Giltighetsdag	14.12.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	17.06.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	16.12.82

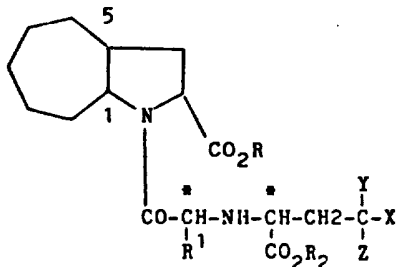
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 3246503.3 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Hansjörg Urbach, Kronberg/Taunus, Rainer Henning, Frankfurt am Main, Volker Teetz, Hofheim am Taunus, Reinhard Becker, Wiesbaden, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten cis, endo-2-atsabisyklo-/5.3.0/-dekaani-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi ja välituotteita - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara cis, endo-2-azabicyklo-/5.3.0/-dekan-3-karboxylsydraderivat och mellanprodukter

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee kaavan I mukaisten cis.-endo-2-atsabisyklo-/5.3.0/-dekaani-3-karboksyylihappojohdannaisten ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistusta

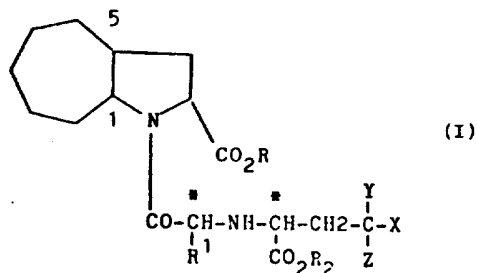
nitrolla, aminolla, alkyliaminolla, dialkyliaminolla tai metyleenidioksilla, tai X on indol-3-yyli. Keksintö koskee myös näiden yhdisteiden valmistuksessa käytettäviä välituotteita sekä menetelmää niiden valmistamiseksi. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on verenpainetta alentava vaikutus.



jossa R on vety, alkyyl, alkenyyli tai aralkyyli, R¹ on vety, alkyyl, vinyyl tai mahdollisesti suojatun luonnossa esiintyvän α-amino-hapon sivuketju, R² on vety, alkyyl, alkenyyli tai aralkyyli, Y on vety tai hydroksi, Z on vety tai Y ja Z ovat yhdessä happi, X on alkyyl, alkenyyli, sykloalkyyli tai aryyli, joka voi olla mono-, di- tai trisubstituoitu alkyylillä, alkoksilla, hydroksilla, halogeenilla,

(57) Sammandrag

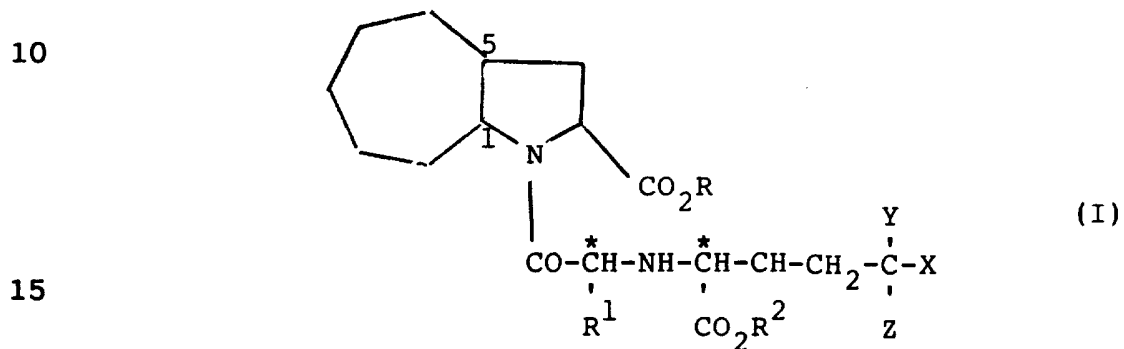
Uppfinningen hänför sig till framställningen av cis-endo-2-azabicyklo- $\overline{5.3.0}$ -dekan-3-karboxylsyra-derivat med formeln I och av deras fysiologiskt godtagbara salter



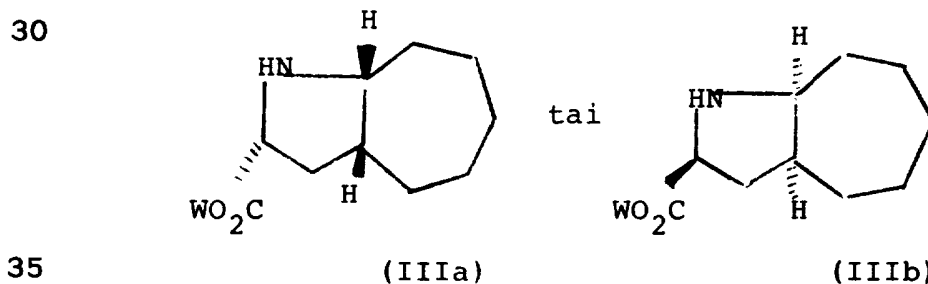
vari R är väte, alkyl, alkenyl eller aralkyl, R^1 är väte, allyl, vinyl eller en sidokedja av en eventuellt skyddad, i naturen förekommande α -aminosyra, R^2 är väte, alkyl, alkenyl eller aralkyl, Y är väte eller hydroxi, Z är väte eller Y och Z betecknar tillsammans syre, X är alkyl, alkenyl, cykloalkyl eller aryl, som kan vara mono-, di- eller trisubstituerad med alkyl, alkoxi, hydroxi, halogen, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino eller metylendioxi, eller X är indol-3-yl. Uppfinningen hänför sig även till vid framställningen av dessa föreningar användbara mellanprodukter samt till ett förfarande för framställningen av desamma. Föreningarna med formeln I har blodtryckssänkande aktivitet.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi ja välituotteita

5 Keksintö koskee menetelmää uusien kaavan I mukaisten cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-karboksyylihappojohdannaisten ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa C-atomeihin 1 ja 5 liittyneet vetyatomit ovat cis-konfiguraatiossa toisiinsa nähden ja C-atomiin 3 liittynyt karboksiryhmä on endo-asemassa bisykliseen rengassysteemiin nähden, R ja R² tarkoittavat vetyä, C₁₋₆-alkyyliä tai C₆₋₁₂-aryyli-C₁₋₄-alkyyliä, R¹ on metyyli, lysiinin sivuketju, joka voi olla asyloitu, tai tyrosiinin O-C₆₋₁₂-alkyloitu sivuketju, Y on vety tai hydroksi, Z on vety tai Z ja Y muodostavat yhdessä oksoryhmän ja X on C₆₋₁₂-aryyli. Nämä yhdisteet ovat voimakkaita ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)-inhibiittoreita. Keksintö koskee myös yhdisteitä, joiden kaava on



joissa kaavoissa W on vety, C_{1-6} -alkyyli tai C_{7-8} -aralkyyli, tai sen rasemaatti tai sen suola hapon, tai kun W on vety, emäksen kanssa.

5 Kaavojen IIIa ja IIIb mukaiset yhdisteet ovat käytökelpoisia välituotteina valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden kanssa läheistä rakennetta olevia yhdisteitä tunnetaan FI-hakemuksista 824474, 831049, 813283, 810971 ja 823757.

10 FI-hakemus 824474 koskee trans- tai cis, ekso-yhdisteitä, joten ne eroavat rakenteeltaan nyt kuvatuista cis, endo-yhdisteistä.

15 FI-hakemus 831049 koskee bisyklisiä yhdisteitä, joissa pyrrolidiinisysteemin C-puoli on kondensoitunut isosyklisen ryhmän kanssa. Kaavan I mukaiset yhdisteet taas ovat kondensoituneet pyrrolidiinin b-puolelta.

FI-hakemukset 813283 ja 810971 koskevat mm. oktahydroindolijohdannaisia. Nämä yhdisteet eroavat isosyklisen renkaan koon suhteen nyt kuvatuista yhdisteistä.

20 FI-hakemus 823757 koskee oktahydrosyklopenta[b]pyrrolijohdannaisia, jotka muodostuvat kahdesta 5-jäsenisestä, kondensoituneesta renkaasta. Kaavan I mukaiset yhdisteet taas muodostuvat 7/5-rengassysteemistä.

25 Nyt on yllättäen havaittu, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on tunnettuihin ACE-inhibiittoreihin verrattuna hitaampi vaikutus, mikä on huomattava etu. Vaikutuksen voimistuessa hitaasti voidaan hypertonisissa mekanismeissa tapahtuvaa jyrkkää muutosta vähentää. Liian nopea verenpaineen alentaminen on pitkäikäisessä terapiassa tarpeetonta ja lähinnä haitallista. Terapian onnistumisen kannalta vaikutuksen voimakkuudella on pienempi merkitys.

30 Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R on vety, R^2 on vety, metyyli, etyyli, bentsyyli tai tert.-butyyli ja X on fenyyli.

35 Erityisen edullisina yhdisteinä mainittakoon:

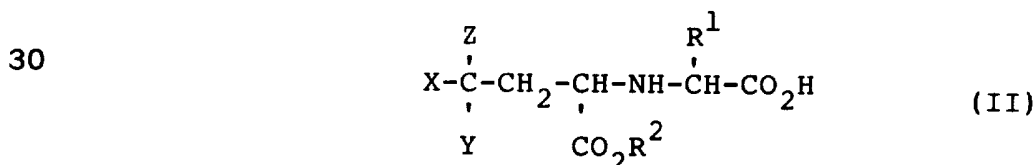
N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-cis,
 endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-S-karboksyylihappo,
 N-(1-S-karboksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-
 2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-S-karboksyylihappo,
 5 N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-lysyylis-cis, endo-
 2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-S-karboksyylihappo,
 N-(1-S-karboksi-3-fenyyli-propyyli)-S-lysyylis-cis, endo-
 2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-S-karboksyylihappo,
 N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-O-etyyli-S-tyrosyy-
 10 li-cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-S-karboksyyli-
 happo ja
 N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-O-metyyli-S-tyrosyy-
 li-cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-S-karboksy-
 lihappo.

15 Kun R^1 on asyloitu lysiini-sivuketju, asyyliryhmä
 on edullisesti $C_{1..6}$ -alkanoyyli. Kun R^1 on O- $C_{1..6}$ -alkyloitu
 tyrosiini-sivuketju, alkyyliryhmä on edullisesti metyyli
 tai etyyli.

20 Suoloina tulevat erityisesti kyseeseen hydroklori-
 di, maleinaatti, tartraatti ja alkalimetalli-, Ca-, Mg-
 ja Zn-suolat.

Kiraalisuuskeskuksilla ketjun tähdellä (*) merki-
 tyissä C-atomeissa ja birenkaan C-atomissa 3 voi olla joko
 R- tai S-konfiguraatiot. Edullisia ovat kuitenkin yhdis-
 25 teet, joissa nämä keskuksat esiintyvät S-konfiguraatiossa.

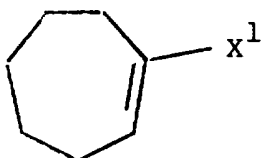
Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologi-
 sesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa siten, että
 yhdiste, jonka kaava on



jossa X, Y, Z ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä paitsi,
 että R^2 ei ole vety, saatetaan reagoimaan yhdisteen kans-
 35 sa, jonka kaava on

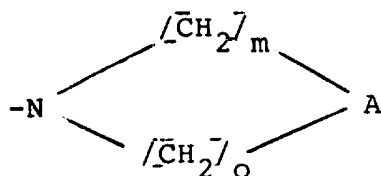
Edullisen S,S-konfiguraation omaavat diastereomeerit muodostuvat käyttämällä L-alaniiniestereitä ylimäärin ja ne voidaan eristää kiteyttämällä tai kromatografoimalla esterit käyttäen silikageeliä.

5 Kaavojen IIIa ja IIb mukaiset cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-karboksyylihappoesterit saadaan kaavan VI mukaisista sykloheptanonienamiineista, jossa kaavassa X¹ on dialkyyliamino, jossa on 2-10 C-atomia, tai
10 kaavan VII mukainen ryhmä, jossa m ja o merkitsevät kokonaislukua 1-3, (m+o)>3, ja A on CH₂, NH, O tai S.



(V)

15

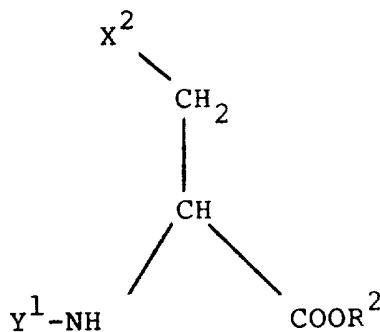


(VII)

20

ja kaavan VIII mukaisista N-asyloiduista β-halogeeni-α-aminokarboksyylihappoesteristä, jossa X² on nukleofiilinen ryhmä, edullisesti kloori tai bromi, Y¹ on alkanoyyli, jossa on 1-5 C-atomia, aroyyli, jossa on 7-9 C-atomia, tai
25 muu peptidikemiassa tavanomainen, happamissa olosuhteissa lohkaistavissa oleva suojaryhmä, ja R² on alkyyli, jossa on 1-5 C-atomia, tai aralkyyli, jossa on 7-9 C-atomia

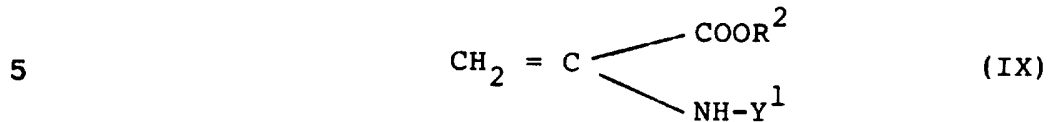
30



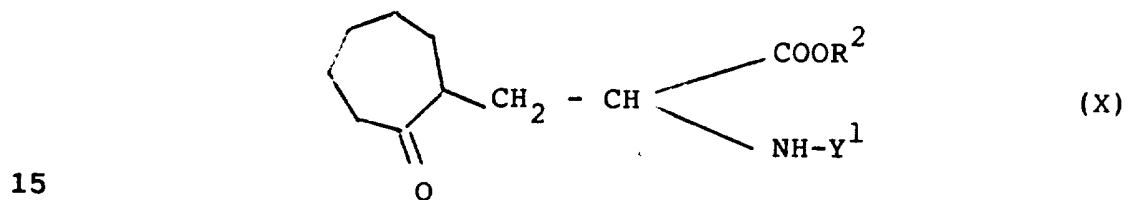
(VIII)

35

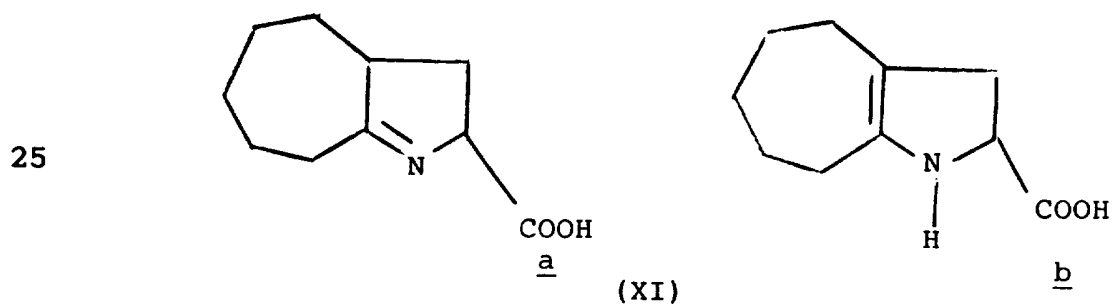
tai kaavan IX mukaisista akryylihappoestereistä, joissa Y^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä,



10 jolloin nämä yhdisteet muutetaan kaavan X mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R^2 ja Y^1 tarkoittavat samaa kuin edellä,



20 ja nämä syklisoidaan vahvojen happojen avulla kaavan XIa tai XIb mukaisiksi rengasyhdisteiksi, jolloin samalla tapahtuu asyyliamidin ja esterin lohkaus,



30 minkä jälkeen saadut yhdisteet muutetaan katalyyttisellä
hydrauksella siirtymämetallien läsnäollessa tai pelkistyk-
sellä boraaniamiinikompleksien tai kompleksisten boorihyd-
ridien kanssa alemmissa alkoholeissa kaavojen IIIa ja/tai
IIIb mukaisiksi yhdisteiksi, joissa W on vety. Saadut yh-
35 disteet esteröidään sopivasti kaavan IIIa ja/tai IIIb mu-

kaisiksi yhdisteiksi, joissa W on alkyyli, jossa on 1-6 C-atomia, tai aralkyyli, jossa on 7-8 C-atomia.

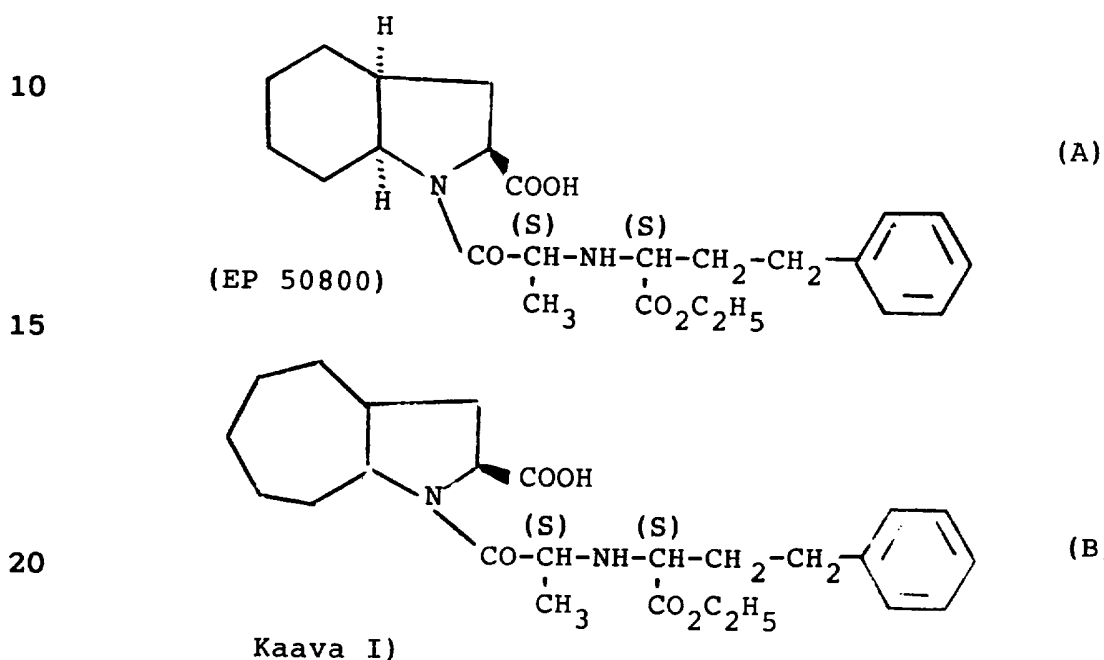
Raseemiset seokset, jotka koostuvat kaavojen IIIa ja IIIb mukaisista yhdisteistä, voidaan haluttaessa jakaa sinänsä tunnetulla tavalla (vrt. Quart. Rev. 25 (1971) 323 ff).

Kaavojen IIIa ja IIIb mukaisilla bisyklisillä aminohapoilla on cis, endo-konfiguraatio, so. $-CO_2W$ -ryhmä on sykloheptaanirenkaaseen nähden vastakkaisella puolella. Myös kaikilla muilla tässä keksinnössä esitetyillä 2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-karboksylihappojohdannaisilla on cis, endo-konfiguraatio.

Edullisia enamiineja ovat esimerkiksi pyrrolidiini-syklohepteeni ja morfoliinisyklohepteeni. Kaavan X mukaisen alkylointituotteiden sykloisointi tapahtuu edullisesti vesipitoisella kloorivetyhapolla. Kaavan IIIa ja IIIb mukaiset yhdisteet (joissa $W=H$) tai niiden raseeminen seos voidaan esteröidä tavanomaisilla aminohappojen esteröintimenetelmillä (ks. esim. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. VIII (1952)), esim. tionyylikloridi/bentsyylialkoholilla tai isobuteeni/rikkihapolla. Vastavasti saadaan myös kaavan IIIa ja/tai IIIb mukaiset yhdisteet vapaan emäksen tai suolan muodossa.

Kaavan I mukaisilla uusilla yhdisteillä on pitkäaikainen voimakas verenpainetta laskeva vaikutus. Ne ovat verisuonien supistajaa muuttavan entsyymin (Angiotensin-Converting-Enzym) voimakkaita inhibiittoreita (ACE-inhibiittoreita) ja niitä voidaan käyttää erilaisista syistä johtuvan korkean verenpaineen hoitoon. Myös niiden yhdistelmät muiden, verenpainetta laskevien, suonia laajentavien tai diureettisesti vaikuttavien yhdisteiden kanssa ovat mahdollisia. Näiden tyyppillisiä edustajia on kuvattu esim. julkaisussa Erhardt-Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Weinheim, 1972. Käyttö voi tapahtua suonensisäisesti, ihonalaisesti tai oraalisesti.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden erinomaiset ACE-inhibiittoriominaisuudet ilmenevät taulukossa I esitetyistä koetuloksista. Kokeessa, joka suoritettiin julkaisussa *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 34(II), Nr. 10b (1984) 1411, 1412 (Abshchnitt 2.2) kuvatulla tavalla, verrattiin jäljempänä esimerkissä I valmistettua yhdistettä EP-hakemusjulkaisun 50800 esimerkissä 66 kuvattuun yhdisteeseen



Taulukko I

	<u>Yhdiste</u>	<u>Annos (mg/kg)</u>	<u>Maksimiesto(%)</u>	<u>Maks.saavutettu</u>
25	A	0,3	92	20 min
	B	1,0	76	90 min

Tulokset osoittavat, että molemmat yhdisteet ovat voimakkaita ACE-inhibiittoreita. Kaavan I mukaisella yhdisteellä on kuitenkin selvästi hitaampi vaikutus, mikä on, kuten edellä on todettu, huomattava etu.

Oraalisesti annettaessa yksikköannos on 1-100 mg, edullisesti 1-50, erityisesti 1-30 mg normaalipainoiselle aikuiselle; tämä vastaa 0,013-1,3 mg/kg/päivä, edullisesti 0,013-0,7 mg/kg/päivä, erityisesti 0,013-0,4 mg/kg/päivä.

Niitä voidaan vaikeissa tapauksissa myös nostaa, koska myrkyllisiä ominaisuuksia ei ole huomattu. Annoksien alentaminen on myös mahdollista ja ennen kaikkea tämä on silloin sopivaa, kun samanaikaisesti annetaan diureetteja.

5 Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan antaa oraalisesti tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti vastaavassa farmaseuttisessa valmistusmuodossa. Oraalisesti annettavassa muodossa sekoitetaan vaikuttavat yhdisteet niihin sopivien lisäaineiden, kuten kantaja-aineiden, stabiloi-
10 jien tai inerttien ohennusaineiden, kanssa ja saatetaan tavanomaisilla menetelmillä sopiviksi antomuodoiksi, kuten tableteiksi, rakeiksi, kapseleiksi, vesi-alkoholipitoisiksi tai öljyisiksi suspensioiksi tai vesi-alkoholipitoisiksi tai öljyisiksi liuoksiksi. Inertteinä kantajina voidaan
15 käyttää esim. arabikumia, magnesiumkarbonaattia, kaliumfosfaattia, maitosokeria, glukoosia tai tärkkelystä, erityisesti maissitärkkelystä. Tässä yhteydessä voi valmistus tapahtua sekä kuiva- että märkärakeistuksena. Öljymäisinä kantaja-aineina tai liuottimina tulevat kyseeseen esimer-
20 kiksi kasvi- tai eläinöljyt, kuten auringonkukkaöljy tai kalanmaksaöljy.

Ihonalaista tai suonensisäistä käyttöä varten yhdisteet tai niiden fysiologisesti sopivat suolat saatetaan mahdollisesti niihin sopivien aineiden, kuten liuottimien,
25 emulgoijien tai lisäapuaineiden kanssa liuoksiksi, suspensioiksi tai emulsioiksi. Liuottimina kaavan I mukaisia yhdisteitä tai vastaavia fysiologisesti sopivia suoloja varten tulevat kyseeseen vesi, fysiologiset keittosuolaliuokset tai alkoholit, esim. etanoli, propaanidioli tai
30 glyseroli, niiden ohella myös sokeriliuokset kuten glukosi- tai manniittiliuokset, tai myös mainittujen liuottimien seokset.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

¹H-NMR-tiedot perustuvat, mikäli muuta ei ole ilmoitettu, CDCl₃-liuoksiin ja ovat δ-arvoja.

Esimerkki I

N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-
cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.0}$ -dekaani-3-S-karb-
oksyylihapo

- 5 (1) 2-asetyyliamino-3-(2-okso-sykloheptyyli)-prop-
ionihappometyyliesteri
25,7 g 3-kloori-2-asetyyliamino-propionihappometyy-
liesteriä ja 30 g syklohepteenipyrrolidiniä pidetään 170 ml:
ssa DMF 36 tuntia huoneenlämmössä. Haihdutetaan vakuudessa,
10 siirretään jäännös pieneen vesimäärään, säädetään konsent-
roidulla suolahapolla pH-arvoon 2 ja uutetaan 2 kertaa
200 ml:lla etikkaesteriä. Orgaanisen faasin haihdutukses-
sa jää jäljelle vaaleankeltainen öljy. Saanto: 44 g.
 $^1\text{H-NMR}$: 2,1 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,4-4,8 (m, 1H)
- 15 (2) cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.0}$ -dekaani-3-
karboksyylihapohydrokloridi
44 g kohdassa (1) valmistettua asetyyliaminojohdan-
naista keitetään 250 ml:ssa 2n suolahappoa 90 minuuttia.
Haihdutetaan vakuudessa, siirretään jäännös jäätikkaan,
20 sekoitetaan 2 g:n kanssa Pt/C (10 % Pt) ja hydrataan. Suo-
datuksen jälkeen haihdutetaan ja jäännös kiteytetään etik-
kahappoesteri/di-isopropyylietteristä. Sulamispiste:
252-256 $^{\circ}\text{C}$ (sisältää NMR:n mukaan vielä etikkahappoa). Saan-
to: 20 g.
- 25 (3) Cis,endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.0}$ -dekaani-3-karb-
oksyylihapobentsyyliesterihydrokloridi
7,7 g kohdassa (2) valmistettua karboksyylihapoa
lisätään jääkylmään seokseen, jossa on 70 ml bentsyyliäl-
koholia ja 7,1 ml tionyylikloridia ja jätetään 48 tunnik-
30 si 5 $^{\circ}\text{C}$:seen. Vakuumihaihdutuksen jälkeen kiteytyy 7,3 g
bentsyyliesteriä di-isopropyylietteristä. $^1\text{H-NMR}$ (pohja
CDCl₃:ssa, 400 MHz) 1,1-2,0 (m, 11H); 2,1 (s, 1H); 2,2-
2,4 (m, 2H); 3,3 (m, 1H); 3,7 (m, 1H); 5,2 (dd, 2H);
7,3 (s, 5H).
- 35 (4) N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-
cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.0}$ -dekaani-3-D-
karboksyylihapobentsyyliesteri

- 3,5 g:n kohdassa (3) valmistettua bentsyyliesteriä annetaan reagoida 1,7 g:n kanssa HOBt, 3,6 g:n kanssa N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alaniinia, 2,7 g:n kanssa disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 1,6 ml:n kanssa 5 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämmössä imetään sakasta disykloheksyyliurea pois, haihdutetaan, siirretään metyleenikloridiin ja ravistellaan 2 x kyllästetyn metyleenikloridiin ja ravistellaan 2 x kyllästetyn NaHCO₃-liuoksen kanssa. Orgaaninen faasi haihdutetaan kuu- 10 vauksen jälkeen ja saatu raakatuote (6,3 g) kromatografoidaan sykloheksaani/etikkahapon esterin suhteessa 2:8 kanssa silikageelipylväällä. Ensin eluoitu isomeeri osoittaa S,S,S-yhdistettä, myöhempi eluaatti tuottaa haihdutuksen jälkeen S,S,R-yhdisteen.
- 15 R_f S,S,S-yhdisteelle: 0,46 (SiO₂; sykloheksaani/etikkahappoesteri 1:4)
R_f S,S,R-yhdisteelle: 0,38
- (5) N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo-5.3.0-dekaani- 20 3-karboksyylihappohydrokloridi
- 0,5 g S,S,S-bentsyyliesteriä kohdasta (4) liuotetaan 15 ml:aan etanolia ja bentsyyli-ryhmä lohkaistaan hydrogenolyttisesti lisäämällä 0,1 g 10 % Pd/C normaalipaineessa. Kun laskettu vetymäärä on kulunut, suodatetaan seos 25 katalyyttistä ja haihdutetaan vakuuissa. Saanto: 0,45 g öljyä. Se liuotetaan etanoliin ja säädetään etanolipitoisella HCl:llä pH-arvoon 4,5. Seos haihdutetaan ja jäännös hierretään di-isopropyylietterin kanssa. Sp. 124°C:sta 30 otsikon yhdisteen konsentroituun metanoliliuokseen (kaksioisio) voidaan saada termisesti erittäin pysyvä sinkki-kompleksisuola.
- ¹H-NMR: 0,9-3,1 (m, 24H); 3,2-4,9 (m, 5H); 7,2 (s, 5H)
- (6) N-(1,S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo-5.3.0-dekaani- 35 3-R-karboksyylihappohydrokloridi

Yhdiste valmistetaan samankaltaisella menetelmällä kuin on käytetty esimerkissä I(5) esimerkin I(4) mukaisesta S,S,R-bentsyyliesteristä.

$^1\text{H-NMR}$: 1,0-3,1 (m, 24H); 3,3-4,9 (m, 5H); 7,2 (s, 5H)

5 Esimerkki II

(1) cis,endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.0}$ -dekaani-3-karboksyli-tert.-butyyliesteri

2,5 g:n 2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.0}$ -dekaani-3-karboksyli-
 lihappohydrokloridia esimerkistä I(2) annetaan reagoida
 10 25 ml:ssa dioksaania 25 ml:n kanssa isobuteenia ja 2,5
 ml:n kanssa konsentroitua rikkihappoa. 10 tunnin jäl-
 keen huoneenlämmössä tehdään emäksiseksi natronlipeällä,
 haihdutetaan vakuuissa, liuotetaan 100 ml:lla vettä ja
 esterit eetteröidään. Eetterin haihdutuksen jälkeen saa-
 15 daan 2 g väritöntä öljyä.

$^1\text{H-NMR}$: 1,1-2,0 (m, 11H); 1,2 (s, 9H); 2,1 (s, NH);
 2,2-2,5 (m, 2H); 3,2-3,2 (m, 1H); 3,6-3,8 (m, 1H).

(2) N-(1-S-karbobentsyylioksi-3-okso-3-fenyyli-
 propyyli)-S-alaniini-tert.-butyyliesteri

20 12,0 g asetofenonia, 17 g glyoksylihappobentsyyli-
 esteritä ja 31,7 g S-alaniini-tert.-butyyliesteritoluoli-
 sulfonaattia kuumennetaan 200 ml:ssa jäätikkaa 45-50°C:
 ssa 24-48 tuntia. Reaktiota seurataan ohutkerroskromato-
 grafisesti ja keskeytetään optimaalisessa muutospisteessä.
 25 Haihdutetaan hyvin vakuuissa, tehdään vesipitoisella bi-
 karbonaattiliuoksella emäksiseksi ja uutetaan etikkahappo-
 esterillä. Orgaaninen faasi haihdutetaan mahdollisimman
 tarkkaan ja kiteytetään S,S-isomeerisykloheksaani/petroli-
 eetteristä. R,S-yhdiste jää suurin piirtein kaikki liuok-
 30 seen. Kasvavien kiteiden saamiseksi on parasta käyttää raa-
 kaseoksen kromatografiaa piihappogeelillä systeemissä syk-
 loheksaani/etikkahappoesteri 2:1, johon on lisätty 0,1 %
 trietyyliamiinia. S,S-yhdiste eluoituu toisena molemmista
 diasteromeereistä. Saadaan 9 g.

Analyysi yhdisteelle $C_{24}H_{29}NO_5$:

	C	H	N
Laskettu:	70,1	7,1	3,4
Löydetty:	70,0	6,9	3,5

5 (3) N-(1-S-karbobentsyylioksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)-S-alaniinitrifluoriasetaatti

8 g Mannich-kondensaatiotuotetta kohdasta (2) liuotetaan 25 ml:aan vedetöntä trifluorietikkahappoa ja jätetään tunniksi huoneenlämpöön. Haihdutetaan vakuumissa, siirretään di-isopropyylieetteriin ja saostetaan petrolieetterillä. Saadaan 7,2 g amorfista ainetta.

10 Analyysi yhdisteelle $C_{22}H_{22}NO_7F_3$:

	C	H	N
Laskettu:	56,3	4,7	3,0
15 Löydetty:	56,0	4,8	3,1

MP: 469

20 (4) N-(1-S-karbobentsyylioksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo- $\langle 5.3.0 \rangle$ -dekaani-3-karboksyylihappo-tert.-butyyliesteri

3,5 g N-substituoitua alaniinia kohdasta (3) reagoi 2,1 g:n kanssa cis, endo-2-atsabisyklo- $\langle 5.3.0 \rangle$ -dekaani-3-karboksyylihappo-tert.-butyyliesteriä esimerkiksi II (1) esimerkin I (4) tavalla. Piihappogeelikromatografian jälkeen saadaan 2 g otsikon yhdistettä.

25 (5) N-(1-S-karbobentsyylioksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo- $\langle 5.3.0 \rangle$ -dekaani-3-karboksyylihappo

2 g tert.-butyyliesteriä kohdasta (4) liuotetaan 30 50 ml:aan trifluorietikkahappoa ja jätetään huoneenlämpöön tunniksi.

Haihdutetaan vakuumissa, liuotetaan jäljelle jäävä hartsi etikkahapon esteriin ja neutraloidaan vesipitoisella bikarbonaatilla. Etikkahappoesterifaasista saadaan 1,4 g 35 otsikon yhdistettä.

Analyysi yhdisteelle $C_{30}H_{36}N_2O_6$:

	C	H	N
Laskettu:	69,2	7,0	5,4
Löydetty:	68,9	7,1	5,2

- 5 (6) N-(1-S-karboksi-3-R,S-hydroksi-3-fenylyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-karboksyylihappo

1 g N-(1,S-karbobentsyylioksi-3-okso-3-fenylyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-karboksyylihappo liuotetaan 50 ml:aan etanolia, sekoitetaan 150 mg:n kanssa Pd/BaSO₄ ja hydrataan normaalipaineessa. Lasketun vetymäärän liittymisen jälkeen suodatetaan, haihdutetaan ja kromatografioidaan piihappogeelillä liuotimessa CHCl₃/CH₃OH/CO₂H 50:20:5. Saanto: 0,6 g

15 Analyysi $C_{22}H_{30}N_2O_6$

	C	H	N
Laskettu:	63,14	7,23	6,69
Löydetty:	63,50	7,12	6,51

- 20 (7) N-(1-S-karbobentsyylioksi-3-R,S-hydroksi-3-fenylylipropyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-karboksyylihappo

1 g N-(1-S-karbobentsyylioksi-3-okso-3-fenylyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-karboksyylihappoa liuotetaan 50 ml:aan seosta, jossa on 25 asetonitriiliä ja vettä ja pelkistetään 150 mg:lla NaBH₄. 12 tunnin jälkeen haihdutetaan kuiviin, säädetään laimennetulla suolahapolla neutraaliksi ja otsikon yhdiste uuteetaan etikkahapon esterillä. Boorihapon ja muiden epäpuhtauksien poistamiseksi kromatografioidaan piihappogeelillä 30 liuotimessa CHCl₃-CH₃OH-CH₃COOH 50:10:5. m/e = 522

Esimerkki III

Yleinen menetelmä: Esterisaippuoiminen sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I, jossa R²=H.

35 1 g kaavan I mukaista vastaavaa etyyli- tai bentsyyliesteriä liuotetaan 200 ml:aan dimetoksietaania. Lisätään yksi tippa laimennettua indikaattoriliuosta, esim. bromtymoli-sinistä, ja voimakkaasti sekoittaen lisätään 5 minuutin aikana ekvivalenttinen määrä 4n KOH (vesipitoinen),

niin että indikaattori osoittaa reaktion päättyessä pH-arvoa 9-10. Sitten säädetään pH suolahapolla 4:ksi, haihdutetaan vakuumissa kuiviin, siirretään 25 ml:aan etikkahapon esteritä ja suodatetaan. Etikkahapon esteritä haihdutettaessa saostuvat dikarboksyylilihapot kiinteinä, kiteisinä tai amorfisina yhdisteinä. Saannot ovat välillä 60-95 %.

Esimerkki IIIa

10 N-(1-S-karboksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.07}$ -dekaani-3-S-karboksyylihappo

1 g N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.07}$ -dekaani-3-S-karboksyylihappoa esimerkistä I (5) saippuoidaan kuten esimerkissä III on kuvattu (1 tunti) ja lopetetaan. Saanto: 0,85 g.
15 m/e: 416

Esimerkki IV

20 N-(1-S-karbetoksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)-S-alaniinibentsyyliesteri
65,7 g 4-fenyyli-4-okso-buteeni-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (bentsoyyliakryylihapoetyyliesteri) liuotetaan 225 ml:aan etanolia ja lisätään 1 ml trietyyliamiinia. Tähän liuokseen tiputetaan nopeasti huoneenlämmössä liuosta, jossa on 70 g S-alaniinibentsyyliesteriä 90 ml:ssa etanolia. Sitä sekoitetaan huoneenlämmössä 2 tuntia ja sitten liuos jäädytetään. Siitä kiteytyy S,S-isomeeri.
25 Saanto: 94,3 g. Kp: 73-74°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +17,8^\circ\text{C} \quad (c=1, \text{CH}_3\text{OH})$$

Esimerkki V

30 N-(1-S-karbetoksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)-S-alaniini

0,5 g yhdistettä esimerkistä IV liuotetaan 40 ml:aan etanolia ja lisätään 0,1 g Pd/C 10 %:sena ja hydrataan huoneenlämmössä ja normaalipaineessa. Saanto: 300 mg.
35 Kp: 210-220°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,0-1,4 (t, 6H); 3,2-5,0 (m, 8H); 7,2-8,2 (m, 5H).

Esimerkki VI

N-(1-S-karbetoksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)-S-alaninyyli-cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.07}$ -dekaani-3-S-karboksyylihappo-bentsyyliesteri

5 Yhdiste valmistetaan cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.07}$ -dekaani-3-S-karboksyylihappobentsyyliesterihydrokloridista ja N-(1-S-karbetoksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)-S-alaniinistä esimerkistä V sen menetelmän tavalla, joka on kuvattu esimerkissä I (4), m/e = 544.

10 Esimerkki VII

N-(1-S-karbetoksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)-S-alaninyyli-cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.07}$ -dekaani-3-S-karboksyylihappo

15 1 g bentsyyliesteriä esimerkistä VI liuotetaan 30 ml:aan etanolia, ja hydrataan yhdessä 100 mg:n kanssa Pd/C (10 %:nen) huoneenlämmössä ja normaalipaineessa. Kun on liitetty mooliekvivalentti vetyä keskeytetään hydraus. Katalyytti poistetaan ja liuos haihdutetaan. Saanto: 600 mg öljyä.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,0-3,0 (m, 19H); 3,2-4,9 (m, 10H); 7,2-8,1 (m, 5H).

Esimerkki VIII

25 $N\alpha$ -(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-lysyylis-cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.07}$ -dekaani-3-S-karboksyylihappodihydrokloridi

(1) $N\alpha$ -(1-S-karbetoksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)- $N\epsilon$ -bentsyylioksikarbonyyli-S-lysiinibentsyyliesteri

30 10 g 4-fenyyli-4-okso-buteeni-2-karboksyylihappo-etyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan etanolia. Siihen lisätään 19,1 g $N\epsilon$ -bentsyylioksikarbonyyli-S-lysiinibentsyyliesteriä ja 0,2 g trietyyliamiinia. Liuosta sekoitetaan 3 tuntia huoneenlämmössä, jonka jälkeen haihdutetaan vakuumissa. Öljymäinen jäännös (31 g) liuotetaan isopropanoli/di-
35 isopropyylietteriin ja jäädytetään. Kiteytyy 13 g $N\alpha$ -(1-S-karbetoksi-3-okso-3-fenyyli-propyyli)- $N\epsilon$ -bentsyylioksi-

karbonyyli-S-lysiinibentsyyliesteriä.

$$[\alpha]_D^{20} = 3,5^{\circ} \quad (c=1, \text{CH}_3\text{OH})$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,0-1,4 (tr, 3H); 1,0-2,0 (m, 9H);
 5 2,0-2,6 (leveä, s, 1H); 2,9-3,9 (m, 6H); 3,9-4,4 (q, 2H);
 4,6-4,9 (leveä s, 1H); 5,0-5,2 (kaksois-s, 4H); 7,1-8,1
 (m, 15H).

(2) $\text{N}\alpha$ -(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)- $\text{N}\xi$ -
 bentsyyli-oksikarbonyyli-S-lysiini

10 4,0 g esimerkissä VIII(1) valmistettua lysini-
 bentsyyliesterijohdannaista liuotetaan 50 ml:aan jääetik-
 kaa, siihen lisätään 0,6 g Pd/C (10 %:nen) ja 0,6 g kons.-
 rikkihappoa. Hydrataan huoneenlämmössä ja normaalipainees-
 sa 6 tuntia. Senjälkeen seos imetään pois katalyyttiltä ja
 15 etanoliliuosta sekoitetaan 1,4 g:n kanssa kiinteää nat-
 riumvetykarbonaattia. Liuos haihdutetaan pyöröhaihdutta-
 jassa ja jäännös liuotetaan veteen. Vesifaasi uutetaan
 etikkahappoesterillä ja metyleenikloridilla. Orgaaniset
 faasit heitetään pois ja vesifaasi haihdutetaan kuiviin
 20 vakuuissa. Jäännöstä hämmennetään metanolin kanssa. Me-
 tanolin poishaihduttamisen jälkeen jää öljymäinen jäännös,
 joka di-isopropyyllillä käsiteltäessä kiinteytyy. $\text{N}\alpha$ -(1-
 S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-lysiinin saanto: 2,0 g
 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1,0-1,4 (tr, 3H); 1,0-2,5 (m, 9H); 2,5-4,4
 25 (q, 2H); 4,5-5,0 (m, 1H); 7,1-7,6 (m, 5H)
 m/e: 336

3,4 g $\text{N}\alpha$ -(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-
 lysiniä liuotetaan 30 ml:aan metyleenikloridia ja jäähdy-
 tetään 0°C :een. Jäähdytyksen aikana lisätään 2,1 g trietyy-
 30 liamiinia ja lopuksi tiputetaan 1,9 g kloorimuurahaisha-
 pon bentsyyliesteriä. Sekoitetaan 1 tunti 0°C :ssa ja sit-
 ten annetaan lämmitä huoneenlämpöön. Metyleenikloridiliuos
 ravistellaan sitten veden, natriumkarbonaattiliuoksen ja
 veden kanssa. Kuivauksen jälkeen haihdutetaan ja öljymäi-
 35 nen jäännös kromatografioidaan pihappogeelillä metyleeni-

kloridi/metanolilla. Saadaan 2,0 g N^{α} -(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-N ξ -bentsyylioksikarbonyyli-S-lysiiniä
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 1,0-1,4 (tr, 3H); 1,0-2,5 (m, 9H);
 2,5-4,4 (m, 9H); 3,9-4,4 (q, 2H); 4,4-5,0 (m, 1H); 5,1 (s,
 5 2H); 7,1-7,5 (m, 10H).

(3) N^{α} -(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-N ξ -
 bentsyyli-oksikarbonyyli-S-lysyli-cis, endo-
 2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.0}$ -dekaani-3-S-karboksyyli-
 happobentsyyliesteri

10 (a) 560 mg 2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.0}$ -dekaani-karboksyyl-
 lihappobentsyyliesteri-hydrokloridia, valmistettu esimer-
 kin I (3) mukaan, sekoitetaan 9,40 mg:n kanssa N^{α} -(1-S-
 karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-N ξ -bentsyylioksikarbonyy-
 li-S-lysiiniä, valmistettu esimerkin VIII(2) mukaan, sa-
 15 malla tavalla kuin esimerkissä I(4). Lopettamisen jälkeen
 saadaan 1,5 g öljyä, joka on kahden diastereomeerisen yhdis-
 teen seos.

Diastereomeeriseos erotetaan pylväskromatografi-
 sestä pihappogeelillä ja sykloheksaani/etikahappoesteri
 20 2:1 eluointiaineena yksittäisiin komponentteihin. Ensin
 eluoitu isomeeri on yllä oleva yhdiste. Saadaan 0,6 g öljy-
 jyä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,0-2,6 (m, 24H); 2,6-4,5 (m, 8H); (H/D-
 vaihdon 4,6-5,0 (m, 2H); 5,1-5,3 (kaksois-s, 4H); jälkeen
 25 D_2O :lla) 7,1-7,6 (m, 15H).

(b) Myöhempi eluaatti antaa 0,4 g N^{α} -1-S-karbet-
 etoksi-3-fenyyli-propyyli)-N ξ -bentsyylioksikarbonyyli-
 S-lysyli-cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.0}$ -dekaani-3-R-
 karboksyylihappobentsyyliesteriä

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,0-2,6 (m, 24H); 2,6-4,4 (m, 8H); (H/D-
 vaihdon 4,5-5,0 (m, 2H); 5,1-5,3 (kaksois-s, 4H); jälkeen
 D_2O :lla) 7,1-7,5 (m, 15H).

(4) N^{α} -(1-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-lysyli-
 cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.0}$ -dekaani-3-S-
 35 karboksyylihappodihydrokloridi

500 mg N α -(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-
 N ξ -bentsyylioksikarbonyyli-S-lysyli-cis,endo-2-atsa-
 bisyklo- $\overline{[5.3.0]}$ -dekaani-3-S-karboksylihappobentsyyli-
 5 esteriä esimerkistä VIII(3a) liuotetaan 20 ml:aan eta-
 nolia ja bentsyloidaan lisäämällä 0,1 g 10 % Pd/C nor-
 maalipaineessa hydrolysoiden. Vedyn liittymisen lakat-
 tua suodatetaan eroon katalyytistä, etanoliliuos sääde-
 tään pH:hon 1 etanolipitoisella kloorivetyliuoksella,
 etanoli haihdutetaan vakuuissa. Jäännös siirretään di-
 10 isopropyylieetteriin, jossa tuote kiinteytyy. Saadaan
 200 mg.

Betaininin $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,0-2,5 (m, 24H); a,6-4,4
 (H/D-vaihdon jälkeen D_2O :lla) (m, 8H); 4,4-4,9 (m, 2H);
 7,2 (s, 5H).

15 Esimerkki IX

N α -(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-lysyli-
 cis, endo-2-atsabisyklo- $\overline{[5.3.0]}$ -dekaani-3-R-karb-
 oksyylihappo-dihydrokloridi

0,3 g vastaavaa bentsyyliesteriä esimerkistä VIII(3b)
 20 muutetaan esimerkin VIII(4) mukaan ja lopetetaan. Saadaan
 130 mg karboksylihappoa dihydrokloridina.

$^1\text{H-NMR}$ betaiinille (CDCl_3 , H/D-vaihdon jälkeen D_2O :lla):
 1,0-2,6 (m, 24H); 2,6-4,4 (m, 8H); 4,4-4,8 (m, 2H); 7,2
 (s, 5H).

25 Esimerkki X

N α -(1-S-karboksi-3-fenyyli-propyyli)-S-lysyli-
 cis, endo-2-atsabisyklo- $\overline{[5.3.0]}$ -dekaani-3-S-karbok-
 syylihappo-hydrokloridi

0,5 g N α -(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-
 30 lysyli-cis, endo-2-atsabisyklo- $\overline{[5.3.0]}$ -dekaani-3-S-karb-
 oksyylihappodihydrokloridia esimerkistä VIII(4) suspen-
 doisaan 20 ml:aan dimetoksietaania. Sekoitetaan puoli tun-
 tia. Senjälkeen säädetään pH:ksi 4, haihdutetaan kuiviin
 vakuuissa, siirretään jäännös etikkahappoesteriin ja suo-
 35 datetaan. Etikkahappoesteriliuos haihdutetaan, jäännös hier-

retään di-isopropyylieetterin kanssa, jolloin se kiinteytyy. Saanto 0,30 g.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1,2-2,5 (m, 21H); 2,5-4,5 (m, 6H); 4,5-4,9 (m, 2H); 7,2 (s, 5H).

5 Esimerkki XI

$\text{N}\alpha$ -(1-S-karboksi-3-fenylyli-propyyli)-S-lysyylis-cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.07}$ -dekaani-3-R-karboksyylihappo-hydrokloridi

500 mg $\text{N}\alpha$ -(1-S-karbetoksi-3-fenylyli-propyyli)-S-lysyylis-cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.07}$ -dekaani-3-R-karboksyylihappodihydrokloridia esimerkistä IX saippuoidaan esimerkin X mukaan ja lopetetaan. Saanto: 0,30 g.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1,2-2,5 (m, 21H); 2,5-4,5 (m, 6H); 4,5-4,9 (m, 2H); 7,2 (s, 5H).

15 Esimerkki XII

N-(1-S-karbetoksi-3-fenylyli-propyyli)-O-etyyli-S-tyrosyylis-cis, endo-2-atsabisyklo- $\sqrt{5.3.07}$ -dekaani-3-S-karboksyylihappo

(1) N-(1-R,S-karbetoksi-3-fenylyliporpyyli)-O-etyyli-S-tyrosiini-bentsyyliesteri

Siirretään esimerkin IV mukaan 24 g bentsoyyliakryylihappoetyyliesteriä 100 ml:aan etanolia, jossa on 30 g O-etyyli-S-tyrosiinibentsyyliesteriä 0,5 ml:n trietyyliamiinia ollessa mukana ja saadaan liuoksen haihdutuksen ja jäännöksen uuttamisen dietyylieetteri/petrolietterillä (1:1) ja vakuuissa kuivattamisen jälkeen 42 g RS,S-yhdistettä.

(2) N-(1-R,S-karbetoksi-3-fenylyli-propyyli)-O-etyyli-S-tyrosiini

40 g XII(1):n mukaan saatua yhdistettä hydrataan 800 ml:ssa etikkahappoa 4 g:n kanssa Pd/C (10 %) 100 bar:n paineessa ja huoneenlämmössä. Saanto pihappogeelikromatografian jälkeen eluointiaineessa etikkahappoesteri/sykloheksaani (1:3) ja haihdutusjäännöksen kuivaamisen jälkeen 25 g ohutkerroskromatografisesti lähes yksinomaan otsikon

yhdistettä. Sp. 205-213°C.

Analyysi yhdisteelle C₂₃H₂₉NO₅ (399,5)

	C	H	N
Laskettu:	69,15	7,31	3,50
5 Löydetty:	69,5	7,4	3,3

(3) N-(1-S-karbetoksi-3-fenylyli-propyyli)-O-etyyli-S-tyrosyyli-cis, endo-2-atsabisyklo-
[5.3.0]-dekaani-3-S-karboksyylihappo

Muutetaan esimerkin I(4) mukaan 1 g esimerkin I(3)
10 mukaan ja ravistelemalla dietyylieetterin kanssa alkaali-
sesta liuksesta saatua vapaata bentsyyliesteriä 1,6 g:n
kanssa kohdan XII(2) mukaan saatua yhdistettä 0,9 g:n
avulla disykloheksyylikarbodi-imidiä 0,55 g:n kanssa 1-hydr-
oksibentsotriatsolia. Esimerkissä I(4) kuvatun kromatogra-
15 fian mukaan saadaan 0,7 g öljymäistä bentsyyliesteriä väli-
tuotteena.

¹H-NMR- ja massaspektrit ovat sopusoinnussa annetun raken-
teen kanssa.

Bentsyyliesteri hydrataan 15 ml:ssa etanolia normaali-
20 lipaineessa Pd(C):llä katalyyttisesti. Katalyytin suoda-
tuksen ja liuottimen tislauksen jälkeen jää jäljelle kiin-
teä jäännös, joka uutetaan dietyylieetteri/petrolieette-
rillä ja kuivataan. Saanto: 0,4 g.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,2-3,0 (m, 19H); 1,27 (t, 3H); 1,4
25 (t, 3H); 3,0-4,3 (m, 4H); 3,8-4,2 (m, 4H); 6,5-7,1 (2d,
4H); 7,3 (s, 5H).

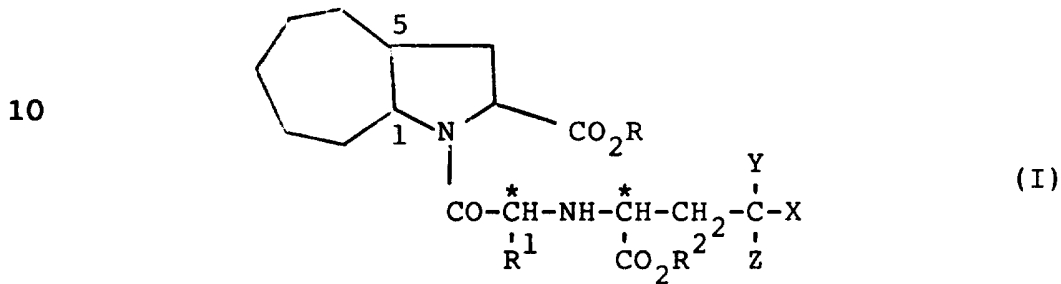
Esimerkki XIII

N-(1-S-karbetoksi-3-fenylyli-propyyli)-O-metyyli-S-
tyrosyyli-cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-
30 3-S-karboksyylihappo

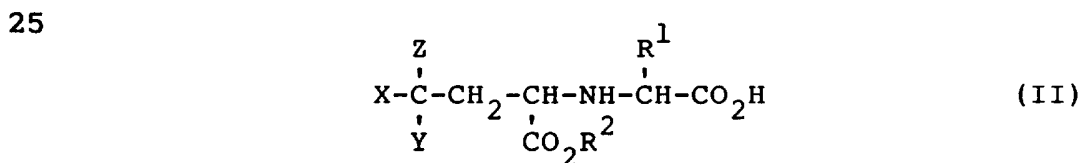
Työskennellään kuten esimerkissä XII on kuvattu,
mutta käytetään kohdan XII(1) mukaisessa vaiheessa O-metyy-
li-S-tyrosiinibentsyyliesteriä ja saadaan otsikon yhdiste,
jonka ¹H-NMR-spektri on sopusoinnussa annetun rakenteen
35 kanssa.

Patenttivaatimukset

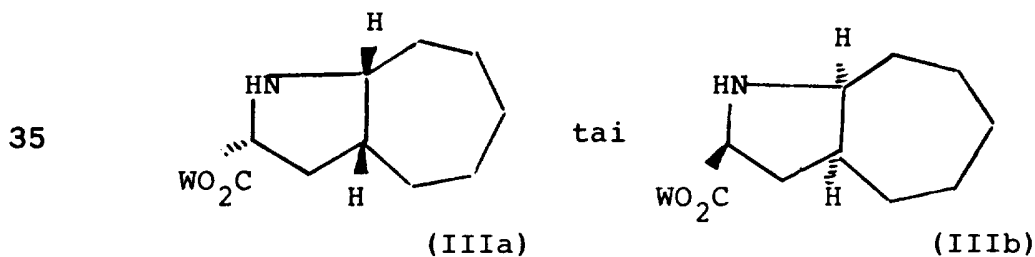
1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpois-
ten kaavan I mukaisten cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-
5 dekaani-3-karboksyylihappojohdannaisten ja niiden fysio-
logisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



- 15 jossa kaavassa C-atomeihin 1 ja 5 liittyneet vetyatomit
ovat cis-konfiguraatiossa toisiinsa nähden ja C-atomiin 3
liittynyt karboksiryhmä on endo-asemassa bisykliseen ren-
gassysteemiin nähden, R ja R² tarkoittavat vetyä, C₁₋₆-
alkyyliä tai C₆₋₁₂-aryyli-C₁₋₄-alkyyliä, R¹ on metyyli,
20 lysiinin sivuketju, joka voi olla asyloitu, tai tyrosiinin
O-C₁₋₆-alkyloitu sivuketju, Y on vety tai hydroksi, Z on
vety tai Z ja Y muodostavat yhdessä oksoryhmän ja X on
C₆₋₁₂-aryyli, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka
kaava on



- 30 jossa X, Y, Z, R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä
paitsi, että R² ei ole vety, saatetaan reagoimaan yhdis-
teen kanssa, jonka kaava on



joissa kaavoissa W on karboksia esteröivä ryhmä, tai sen rasemaatin kanssa;

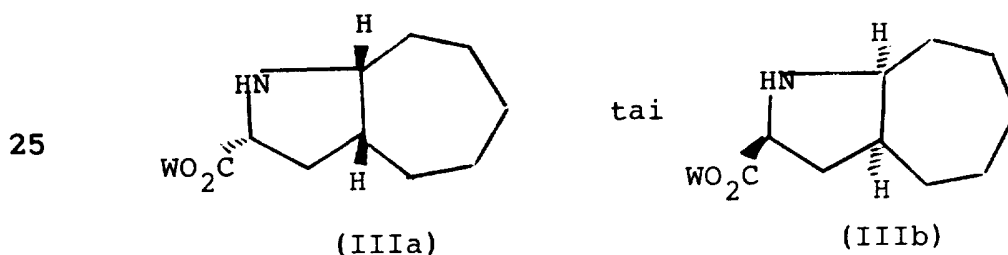
ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan hydraamalla, happo- ja/ tai emäskäsittelyllä kaavan I mu-
 5 kaiseksi yhdisteeksi, jossa R ja/tai R² tarkoittavat vetyä, ja/tai saatu yhdiste esteröidään sinänsä tunnetulla tavalla ja/tai saatu yhdiste muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 10 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on vety, R² on vety, metyyli, etyyli, bentsyyli tai tert.-butyyli ja X on fenyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 15 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-(1-S-karbetoksi-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-S-karboksyylihappo.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 20 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-(1-S-karboksioksi)-3-fenyyli-propyyli)-S-alanyyli-cis, endo-2-atsabisyklo-[5.3.0]-dekaani-3-S-karboksyylihappo.

5. Yhdiste, jonka kaava on

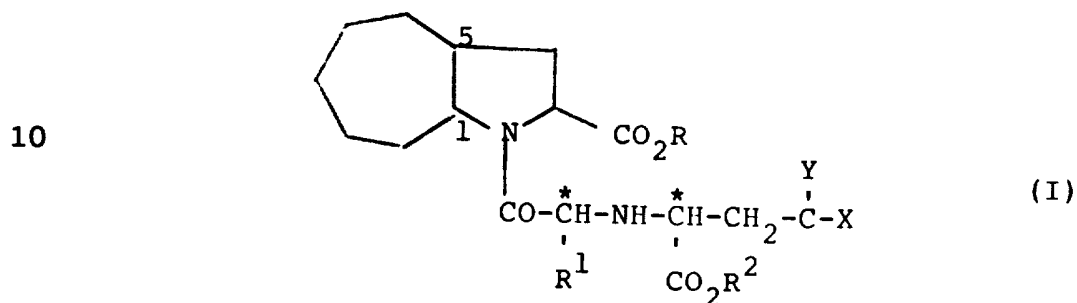


30 joissa kaavoissa W on vety, C₁₋₆-alkyyli tai C₇₋₈-aralkyyli, tai sen rasemaatti tai sen suola hapon, kun W on vety, emäksen kanssa.

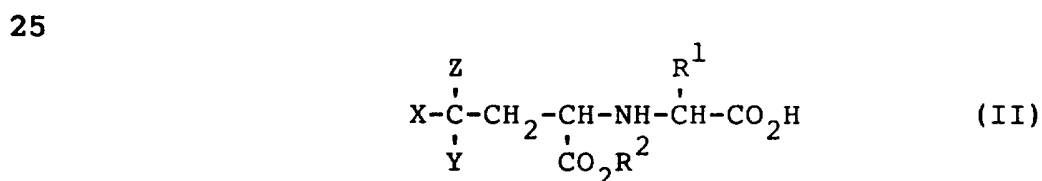
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste,
 35 t u n n e t t u siitä, että W on vety, tert.-butyyli, bentsyyli tai nitrobentsyyli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara cis, endo-2-azabicyklo-[5.3.0]-dekan-3-karboxylsydraderivat med formeln I och fysiologiskt godtagbara salter därav,



15 i vilken formel de till C-atomerna 1 och 5 bundna väteatomerna föreligger i cis-konfiguration i förhållande till varandra och den till C-atomen 3 bundna karboxigruppen är i endo-ställning i förhållande till det bicykliska ring-systemet, R och R² betecknar väte, C₁₋₆-alkyl eller C₆₋₁₂-aryl-C₁₋₄-alkyl, R¹ är metyl, lysinets sidokedja, som kan vara acylerad, eller tyrosinets O-C₁₋₆-alkylerade sidokedja, Y är väte eller hydroxi, Z är väte eller Z och Y bildar tillsammans en oxogrupp och X är C₆₋₁₂-aryl, k ä n n e t e c k n a d därav, att en förening med formeln



30 där X, Y, Z, R¹ och R² betecknar samma som ovan, förutom att R² ej är väte, omsätts med en förening med formeln

