



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 012 771 A1** 2006.09.21

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 012 771.1**

(22) Anmeldetag: **19.03.2005**

(43) Offenlegungstag: **21.09.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 209/52** (2006.01)
C07C 271/06 (2006.01)

(71) Anmelder:

Degussa AG, 40474 Düsseldorf, DE

(72) Erfinder:

Knaup, Günter, Dr., 63486 Bruchköbel, DE;

Latinovic, Milan, 63667 Nidda, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
 gezogene Druckschriften:

US 51 75 306

US 50 61 722

US 47 27 160

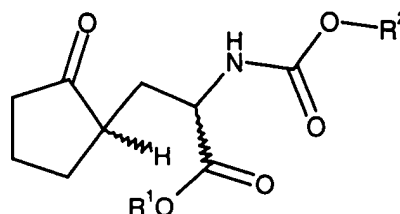
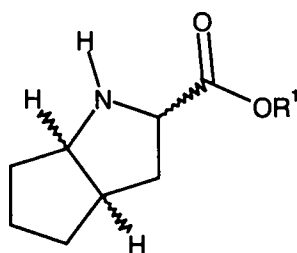
Tetrahedron Letters Vol. 25, 40, 4479-4482;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

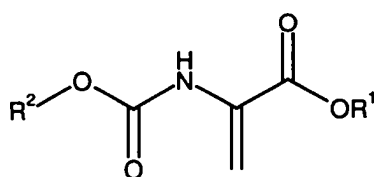
Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von 2-Azabicyclo(3.3.0)octan-3-carbonsäurederivaten**

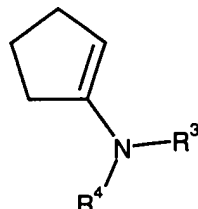
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung ist auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gerichtet.



Das gegenständliche Verfahren basiert dabei auf der Michael-Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



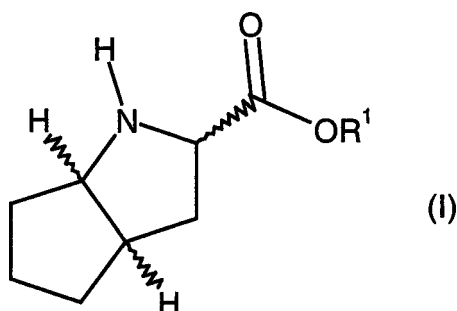
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



mit anschließender Hydrierung und Zyklisierung der erhaltenen Intermediate der Formel (II).

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung ist auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gerichtet.



Stand der Technik

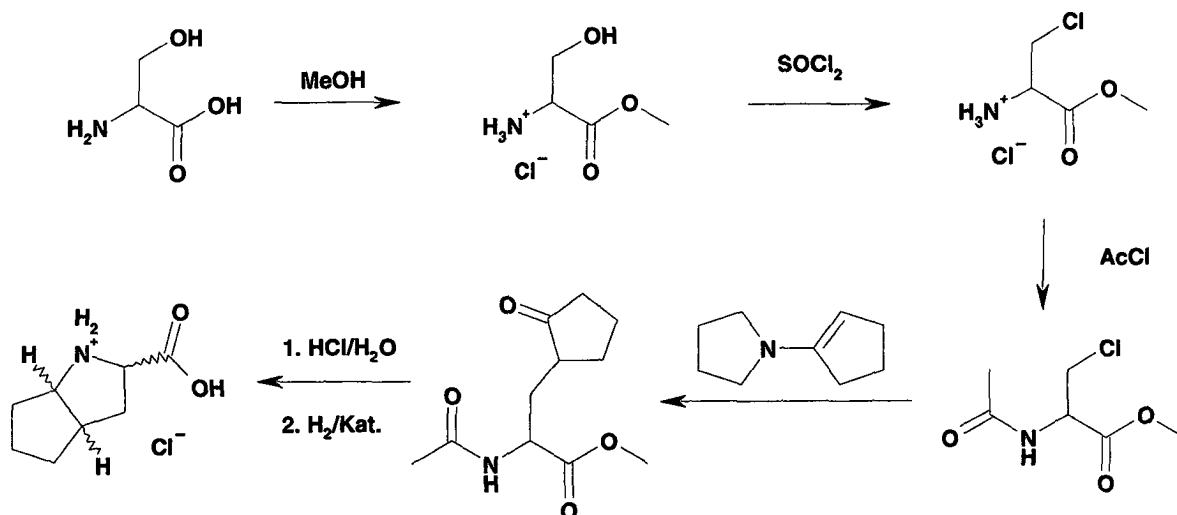
[0002] Derartige Verbindungen sind wertvolle Intermediate zur Herstellung bioaktiver Wirkstoffe. 2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäuren werden z.B. zur Herstellung von Ramipril® (N-(1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenyl-propoyl)-(S)-alanyl-(S)-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-S-carbonsäure), einem ACE-Inhibitor (A. Kleemann, J. Engel, Pharmaceutical Substances, 4. Ausgabe, Seite 1785, Thieme Verlag Stuttgart, 2001) verwendet.

[0003] Zur Herstellung von racemischen 2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäuren sind eine Vielzahl von Verfahren beschrieben, wie z.B.:

- Anodische Oxidation von N-Acyl-cyclopenta-pyrrolen und nachfolgender Cyanierung und Verseifung (DE3151690)
- Ausgehend von bicyclo-[3.3.0]-noanan-2-on durch Beckmannm-umlagerung, Halogenierung und Favorskii-Umlagerung (DE3151690)
- Ausgehend von Cyclopenten über Quecksilberorganische Verbindungen (DE 3300316, R. Henning, H. Urbach, Tetrahron Letters, 24, 5343-6 (1983)).
- Ausgehend von Bromcyclopenten und Serin und intramolekulare Cyclisierung eines intermediären Iodalanines mit Bu₃SnH (DE 297620, H. Urbach, R. Henning, Heterocycles 28, 957-65 (1989)).
- Durch Hydrierung von Tetrahydrocyclopenta-pyrrol-2-carbonsäure (WO86/00896, US 4,587,258).
- Durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethinen (L.M. Harwood, L.C. Kitchen, Tetrahedron Lett., 34, 6603 (1993)).

[0004] Das vermutlich bevorzugte Verfahren ((A. Kleemann, J. Engel, Pharmaceutical Substances, 4. Ausgabe, Seite 1785, Thieme Verlag Stuttgart, 2001); EP 79022; V. Teetz, R. Geiger, H. Gaul, Tetrahron Letters, 25, 4479-82 (1984)) besteht darin, zunächst aus Serin in einer 3 stufigen Reaktionsfolge den 2-Acetamino-3-chlor-propionsäuremethylester herzustellen (DE19941062). Dieser wird mit Pyrrolidinocyclopenten zu den Cyclopentanonylacetamido-propionsäuremethylester umgesetzt. Mit Hilfe starker Säuren wird unter Spaltung der Acylamid- und Estergruppe zu den bicyclischen Iminoestern zyklisiert. Die anschließende katalytische Hydrierung liefert dann die racemische 2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure. Die Reaktionsfolge ist Schema 1 dargestellt:

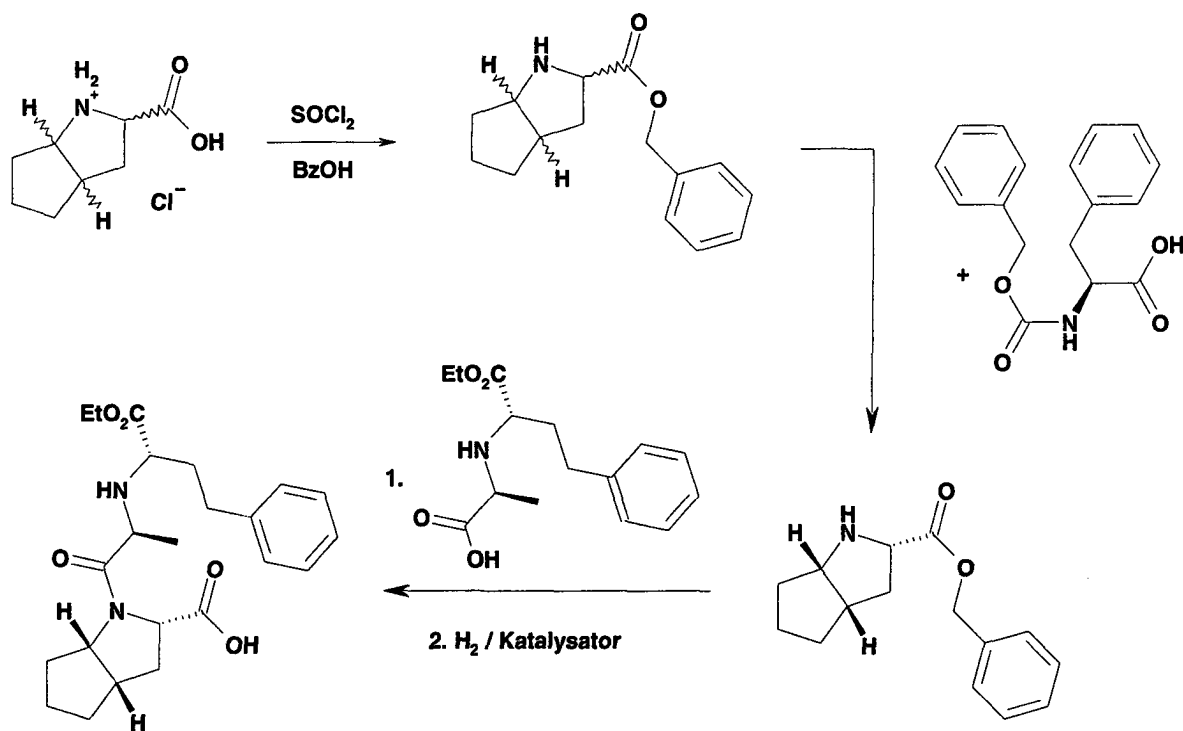
Schema 1:



[0005] Die 2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure wird vorwiegend in der cis-endo-Konformation gebildet, d.h. es entsteht überwiegend ein Gemisch der RRR- und SSS-Verbindungen. Zur Racematspaltung wird die Carbonsäure in einen Ester, vorzugsweise den Benzylester überführt. Dieser wird durch Salzbildung mit einer chiralen Säure in die diastereomerenreinen Bicyclen gespalten. Als chirale Säuren sind O,O-Diacyl-weinsäuren (DE3345355), optisch aktive N-Acylaminosäuren (EP115345), Mandelsäure (J. Martens, S. Lübber, Journal f. prakt. Chemie, 332, 1111–1117 (1990)) beschrieben.

[0006] Um eine selektive Abspaltung der Estergruppe im fertigen Wirkstoff Ramipril zu ermöglichen, wird für die Kopplung und daher vorzugsweise auch für die Racematspaltung der Benzylester eingesetzt.

[0007] Beim bevorzugten Verfahren (Kleemann Engel, V. Teetz, R. Geiger, H. Gaul, Tetrahedron Letters, 25, 4479-82 (1984)) führt man die Racematspaltung des Benzylesters mit Hilfe von N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin (Z-L-Phe-OH) durch. Die Kopplung des SSS-Benzylesters mit N-(1-(S)-Etoxy-carbonyl-3-phenylpropyl)-(S)-alanin (NEPA) und nachfolgende Abhydrierung des Benzylesters liefert schließlich Ramipril (Schema 2).

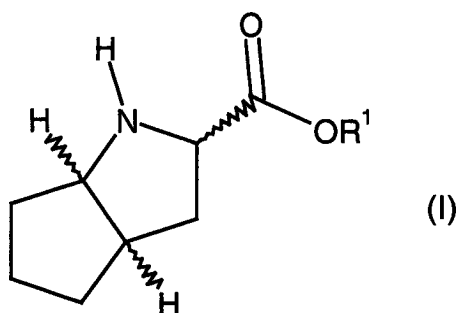


Aufgabenstellung

[0008] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein gegenüber dem Stand der Technik verbessertes Verfahren zur Herstellung von Intermediaten der allgemeinen Formel (I) bereitzustellen. Insbesondere ist es wichtig, dass das Verfahren vorteilhaft im technischen Maßstab durchzuführen ist und vom ökonomischen wie ökologischen Standpunkt aus gesehen den Verfahren des Standes der Technik überlegen ist.

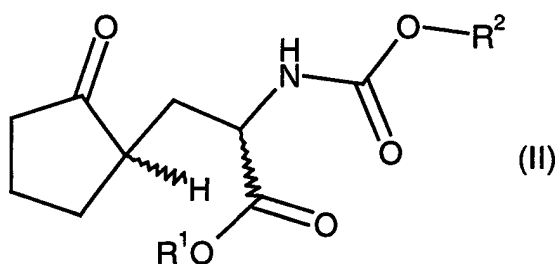
[0009] Die Aufgabe wird anspruchsgemäß gelöst. Ansprüche 1 bis 4 sind auf ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gerichtet. Anspruch 4 schützt neue Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel (II). Ansprüche 5 bis 7 umfassen ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

[0010] Dadurch, dass man in einem Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren Salze,



worin

R¹ bedeutet H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl, eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),



in der

R¹ wie oben angegeben ausgebildet ist und

R² eine hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe ist, in Gegenwart eines Katalysators hydriert, gelangt man überaus vorteilhaft aber dafür nicht minder naheliegend zur Lösung der gestellten Aufgabe. Dadurch, dass in der Verbindung der allgemeinen Formel (II) der Rest R² eine hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe ist, gelangt der Fachmann in überraschend einfacher Art und Weise in einem Schritt zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welche sofort in die nachfolgende klassische Racematspaltung eingesetzt werden können, ohne weitere Umsatzschritte oder Veresterungen durchführen zu müssen. Es war so vor dem Hintergrund des Standes der Technik nicht vorhersehbar, dass die drei chemischen Schritte (Abspaltung der N-Schutzgruppe, Zyklisierung und Hydrierung) derart vorteilhaft in einem Prozessschritt ablaufen können.

[0011] Der Fachmann ist im Rahmen der oben angegebenen Variationsbreite der Reste frei solche zu wählen, die vom Kosten/Nutzen-Verhältnis her gesehen besonders vorteilhaft erscheinen. Als Rest R¹ werden vorteilhaft H oder (C₁-C₈)-Alkyl eingesetzt, R² kann ggf. ringsubstituiertes Benzyl sein. Bevorzugt ist ein Rest R¹ wie Methyl oder Ethyl. Als R² ist bevorzugt Benzyl einzusetzen.

[0012] Für das erfindungsgemäße Verfahren kann der Fachmann verschiedene ihm in Frage kommende organische Lösungsmittel verwenden. Vorteilhafte organische Lösungsmittel sind solche, die die eingesetzten Produkte in ausreichendem Maße lösen und sich ansonsten gegenüber der Reaktion als inert erweisen. Bevorzugte organische Lösungsmittel sind demnach solche ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkoholen, wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, Ethern, wie z.B. Disopropylether, Methyl-tert.-butylether, Dimethoxyethan, THF, Aromaten, wie z.B. Toluol, Xylol, Carbonsäureester wie z.B. Ethylacetat, Isopropylacetat,

n-Butylacetat, sekundäre Amide wie z.B. DMF, NMP. Ganz besonders bevorzugt ist der Einsatz von Alkoholen, welche dem Rest R^1 entsprechen. Äußerst bevorzugt ist somit Ethanol oder Methanol als Lösungsmittel.

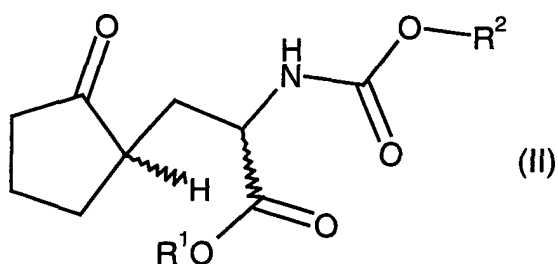
[0013] Das gegenständliche Verfahren kann analog fachmännischem Wissen durchgeführt werden. Als Katalysator werden vorzugsweise solche Katalysatoren eingesetzt, die die Hydrierung von C=C- bzw. C=N-Doppelbindungen und die hydrogenolytische Abspaltung der oben angegebenen Reste zu bewerkstelligen im Stande sind. Als Katalysatoren kommen sowohl heterogene als auch homogene Katalysatoren, insbesondere solche ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Palladium, Platin, Rhodium, Nickel, Cobalt oder die in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 4/1c, Seite 14–480, Thieme Verlag Stuttgart, 1974, für diesen Zweck genannten Katalysatoren in Betracht.

[0014] Die Hydrierung wird vorteilhaft bei einer Temperatur von 0–100°C, vorzugsweise 10–80°C, besonders bevorzugt bei 20–30°C durchgeführt.

[0015] Der Wasserstoffdruck kann während der Reaktion gemäß dem Fachmann in Frage kommenden Werten eingestellt werden. Der Druck liegt bevorzugt bei 1 bis 50 bar, vorzugsweise 1 bis 30 bar, mehr bevorzugt bei 1 bis 20 bar.

[0016] Die erfindungsgemäße Hydrierung kann klassisch mit elementarem Wasserstoff durchgeführt werden. Sie kann jedoch auch vom Prinzip her nach der dem Fachmann bekannten Art und Weise in Form der Transferhydrierung betrieben werden (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 4/1c, Seite 67–76, Thieme Verlag Stuttgart, 1974).

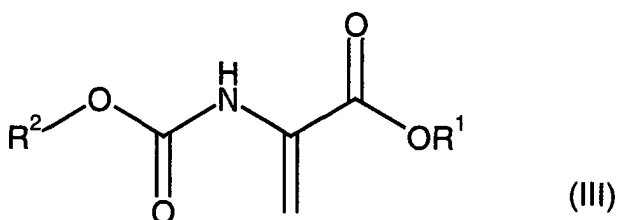
[0017] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ebenfalls eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) oder im Falle $R^1 = H$ deren Salzen



worin

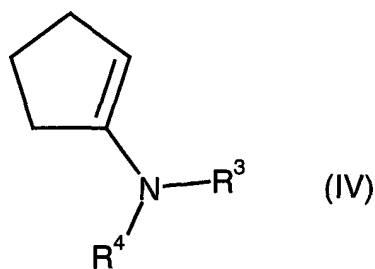
R^1 bedeutet H, (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_6 - C_{18})-Aryl, (C_7 - C_{19})-Aralkyl, (C_1 - C_8)-Alkyl-(C_6 - C_{18})-Aryl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_1 - C_8)-Alkyl-(C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl-(C_1 - C_8)-Alkyl und R^2 eine hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe ist. Diese hier angegebenen Verbindungen stellen vorteilhafte Intermediate zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) dar. Die oben angegebenen bevorzugten Ausführungsformen für die Reste R^1 und R^2 gelten hier sinngemäß.

[0018] In einer letzten Ausgestaltung befasst sich die vorliegende Erfindung mit der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II). Diese werden vorteilhafter Weise in einem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt, bei dem man Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung annehmen, mit Enaminen der allgemeinen Formel (IV)



worin

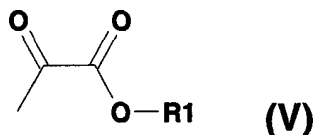
R^3 und R^4 unabhängig voneinander bedeuten können (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_6 - C_{18})-Aryl, (C_7 - C_{19})-Aralkyl, (C_1 - C_8)-Alkyl-(C_6 - C_{18})-Aryl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_1 - C_8)-Alkyl-(C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl-(C_1 - C_8)-Alkyl oder R^3 und R^4 bilden zusammen eine ggf. Heteroatome aufweisende (C_2 - C_5)-Alkylenbrücke,

umsetzt. Auch hier gelten wieder die eben schon angesprochenen bevorzugten Ausführungsformen für die Reste R^1 und R^2 . Bevorzugte Ausführungsformen für die Reste R^3 und R^4 sind solche ausgewählt aus der Gruppe, in der die Reste R^3 und R^4 mit dem Stickstoffatom einen fünf oder sechsgliedrigen Heterozyklus ausbilden. Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (IV) in denen die Reste R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom für Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin stehen.

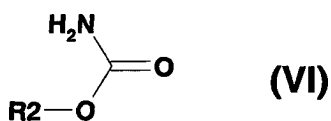
[0019] Vorteilhafterweise wird das hier angesprochene erfindungsgemäße Verfahren in organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Als solche kommen bevorzugt in Frage: Ether, wie z.B. Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, Dimethoxyethan, THF, Aromaten, wie z.B. Toluol, Xylol, Carbonsäureester wie z.B. Ethylacetat, Isopropylacetat, n-Butylacetat, sekundäre Amide wie z.B. DMF, NMP, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform, Methylenchlorid. Ganz besonders bevorzugt sind halogenierte organische Lösungsmittel in diesem Zusammenhang. Äußerst bevorzugt wird Chloroform oder Methylenchlorid eingesetzt.

[0020] Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (III) kann bevorzugt bei Temperaturen zwischen 0–100°C, vorzugsweise 10–50°C, ganz besonders bevorzugt zwischen 15–30°C durchgeführt werden.

[0021] Erfindungsgemäß geht man bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bevorzugt wie folgt vor. In Analogie zu N-Acylderivaten (M. Bergmann, K. Grafe, Hoppe-Seylers Zeitschrift Physiologische Chem. 187, 187 (1930)), können die Urethane der Formel (III) aus den einfach zugänglichen Verbindungen der Formel (V)



und den ebenfalls einfach zugänglichen Urethanen der Formel (VI)



hergestellt werden. Für die Reste R^1 und R^2 gelten mithin die oben angegebenen Definitionen. Äußerst bevorzugt ist der Einsatz von Brenztraubensäureethylester und Benzylurethan in diesem Zusammenhang. Die Umsetzung wird vorzugsweise derart durchgeführt, dass das entstehende Reaktionswasser durch azeotrope Destillation entfernt wird. Ein dafür besonders geeignetes Lösungsmittel ist Toluol. Der Fachmann kennt jedoch weitere geeignete Lösungsmittel für diesen Fall.

[0022] Die Verbindungen der Formel (III) können ohne weitere Aufreinigung in einer für die Folgereaktionen ausreichenden Reinheit erhalten werden. Um eine ungewollte Polymerisation der Acrylsäurederivate der Formel (III) zu vermeiden, werden Radikalfänger, vorzugsweise Hydrochinone, zugesetzt.

[0023] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) können anschließend wie beschrieben in einer Michael-Reaktion an Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II) addiert werden. In der anschließenden Hydrierung spaltet sich die N-Schutzgruppe ab und die Verbindung zyklisiert zu (I).

[0024] Im Gegensatz zu dem in der EP79022 beschriebenen Verfahren ist für die Reaktion der Zusatz von starken Säuren nicht erforderlich. Die Abspaltung der N-Schutzgruppe erfolgt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren in situ durch katalytische Hydrierung. Die dadurch entstehenden, in freier Form sehr unbeständigen Intermediate der Formel (II) in denen R² für H steht, zyklisieren spontan. Ein Einsatz von starken Säuren, wie nach dem Stand der Technik (EP 79022) gefordert, ist nicht nötig.

[0025] Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, dass die Produkte der Formel (I) in denen R¹ nicht für H steht, direkt einer Racematspaltung mit optisch aktiven Säuren wie z.B. N-Benzoyloxycarbonyl-L-phenylalanin unterworfen werden können, da die Estergruppe erhalten bleibt. Eine erneute Veresterung, wie in der EP 79022 beschrieben, entfällt. Wenn die Hydrierung darüber hinaus ohne Zusatz von Säuren durchgeführt wird, fallen die Ester der Formel (I) als freie Basen an und können ohne weitere Aufreinigung direkt mit optisch aktiven Säuren umgesetzt werden.

[0026] Die so erhaltenen diastereomerenreinen Salze der nach dieser Erfindung hergestellten 2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäuren können in bekannter Art und Weise in ihre Komponenten zerlegt werden. Die dadurch erhaltenen enantiomerenangereicherten 2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureester können durch saure Verseifung in die entsprechende freie Säure überführt werden. Die Freisetzung wird bevorzugt so durchgeführt, dass der (S)-cis-endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureester bei sauren pH-Werten in Wasser gelöst und die erhaltene optisch aktive Hilfssäure mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert und rezykliert wird. Durch Erhitzen der sauren wässrigen Lösung kann dann der Ester gespalten werden. Die 2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure kann durch Eindampfen der Reaktionslösung vorzugsweise als inneres Salz, vorzugsweise jedoch als Hydrochlorid isoliert werden. Die (S)-cis-endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure kann nach bekannten Methoden (s.o.) mit N-(1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenyl-propoyl)-(S)-alanin (NEPA) zum Ramipril[®] umgesetzt werden.

[0027] Das gegenständliche Verfahren hilft somit, die Synthese des bioaktiven Wirkstoffes Ramipril[®] für den technischen Maßstab erheblich zu vereinfachen. Diese Vereinfachung war vor dem Hintergründe Standes der Technik nicht ohne weiteres zu erwarten, sind doch die während der Reaktion gebildeten Intermediate sehr reaktive Zwischenverbindungen die vielen Nebenreaktionen, wie z. B. die Polymerisation, einzugehen im Stande sind. Mithin kann es als überraschend gelten, dass trotz dieser Gefahr die beschriebene Zusammenfassung von drei chemischen Reaktionsschritten in einem Prozessschritt möglich ist.

[0028] Als (C₁-C₈)-Alkylreste sind anzusehen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl samt aller ihrer Bindungsisomeren.

[0029] Der Rest (C₁-C₈)-Alkoxy entspricht dem Rest (C₁-C₈)-Alkyl mit der Maßgabe, dass dieser über ein Sauerstoffatom an das Molekül gebunden ist.

[0030] Als (C₂-C₈)-Alkoxyalkyl sind Reste gemeint, bei denen die Alkylkette durch mindestens eine Sauerstofffunktion unterbrochen ist, wobei nicht zwei Sauerstoffatome miteinander verbunden sein können. Die Anzahl der Kohlenstoffatome gibt die Gesamtzahl der im Rest enthaltenen Kohlenstoffatome an.

[0031] Eine (C₃-C₅)-Alkylenbrücke ist eine Kohlenstoffkette mit drei bis fünf C-Atomen, wobei diese Kette über zwei verschiedene C-Atome an das betrachtete Molekül gebunden ist.

[0032] Die in den vorangehenden Absätzen beschriebenen Reste können einfach oder mehrfach mit Halogenen und/oder N-, O-, P-, S-, Si-atomhaltigen Resten substituiert sein. Dies sind insbesondere Alkylreste der oben genannten Art, welche eines oder mehrere dieser Heteroatome in ihrer Kette aufweisen bzw. welche über eines dieser Heteroatome an das Molekül gebunden sind.

[0033] Unter (C₃-C₈)-Cycloalkyl versteht man Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bzw. Cycloheptylreste etc. Diese können mit einem oder mehreren Halogenen und/oder N-, O-, P-, S-, Si-atomhaltige Reste substituiert sein und/oder N-, O-, P-, S-Atome im Ring aufweisen, wie z. B. 1-, 2-, 3-, 4-Piperidyl, 1-, 2-, 3-Pyrrolidiny, 2-, 3-Tetrahydrofuryl, 2-, 3-, 4-Morpholinyl.

[0034] Ein (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkylrest bezeichnet einen wie oben dargestellten Cycloalkylrest, welcher über einen wie oben angegebenen Alkylrest an das Molekül gebunden ist.

[0035] (C₁-C₈)-Acyloxy bedeutet im Rahmen der Erfindung einen wie oben definierten Alkylrest mit max. 8 C-Atomen, welcher über eine COO-Funktion an das Molekül gebunden ist.

[0036] (C₁-C₈)-Acyl bedeutet im Rahmen der Erfindung einen wie oben definierten Alkylrest mit max. 8 C-Atomen, welcher über eine CO-Funktion an das Molekül gebunden ist.

[0037] Unter einem (C₆-C₁₈)-Arylrest wird ein aromatischer Rest mit 6 bis 18 C-Atomen verstanden. Insbesondere zählen hierzu Verbindungen wie Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl-, Biphenylreste oder an das betreffende Molekül annelierte Systeme der vorbeschriebenen Art, wie z.B. Indenylsysteme, welche ggf. mit Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, NH₂, NH(C₁-C₈)-Alkyl, N((C₁-C₈)-Alkyl)₂, OH, CF₃, NH(C₁-C₈)-Acyl, N((C₁-C₈)-Acyl)₂, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Acyloxy substituiert sein können.

[0038] Ein (C₇-C₁₉)-Aralkylrest ist ein über einen (C₁-C₈)-Alkylrest an das Molekül gebundener (C₆-C₁₈)-Arylrest.

[0039] Ein (C₃-C₁₈)-Heteroarylrest bezeichnet im Rahmen der Erfindung ein fünf-, sechs- oder siebengliedriges aromatisches Ringsystem aus 3 bis 18 C-Atomen, welches Heteroatome wie z. B. Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel im Ring aufweist. Als solche Heteroaromaten werden insbesondere Reste angesehen, wie 1-, 2-, 3-Furyl, wie 1-, 2-, 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 3-Thienyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-Indolyl, 3-, 4-, 5-Pyrazolyl, 2-, 4-, 5-Imidazolyl, Acridinyl, Chinolinyl, Phenanthridinyl, 2-, 4-, 5-, 6-Pyrimidinyl. Dieser Rest kann mit den gleichen Resten substituiert sein wie der oben genannte Arylrest.

[0040] Unter einem (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl wird ein dem (C₇-C₁₉)-Aralkylrest entsprechendes heteroaromatisches System verstanden.

[0041] Als Halogene (Hal) kommen Fluor, Chlor, Brom und Iod in Frage.

[0042] Unter N-Schutzgruppen sind Schutzgruppen zu verstehen, die allgemein üblich in der Aminosäurechemie für den Schutz von Stickstoffatomen eingesetzt werden. Als solche sind besonders zu nennen: Formyl, Acetyl, Moc, Eoc, Phthalyl, Boc, Alloc, Z, Fmoc, etc.

[0043] Eine hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe ist bevorzugt eine solche N-Schutzgruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus ggf. ringsubstituiertem Benzyl. Als ringsubstituierte Varianten kommt vorzugsweise 4 substituierte Halogen-, Nitro-, Alkyl- oder Alkoxy-derivate in Frage (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1, Seite 69, Thieme Verlag Stuttgart, 1974).

[0044] Unter dem Begriff enantiomerenangereichert oder Enantiomerenüberschuss wird im Rahmen der Erfindung der Anteil eines Enantiomers im Gemisch mit seiner optischen Antipode in einem Bereich von >50 % und <100 % verstanden. Der ee-Wert berechnet sich wie folgt:

$$([\text{Enantiomer1}] - [\text{Enantiomer2}]) / ([\text{Enantiomer1}] + [\text{Enantiomer2}]) = \text{ee - Wert}$$

[0045] Die Nennung der im Text auftauchenden chemischen Verbindungen beinhaltet im Rahmen der Erfindung alle möglichen Diastereomere, wobei auch die beiden optischen Antipoden eines jeweiligen Diastereomeren benannt sein sollen.

[0046] Die in dieser Schrift genannten Literaturstellen gelten als in der Offenbarung enthalten.

Beispiele

N-Benzyloxycarbonyl-2-aminoacrylsäureethylester

[0047] 288 g Brenztraubensäureethylester, 250 g Benzylurethan, 2,5 g p-Toluolsulfonsäure und 1 g Hydrochinon werden in 2,5 l Toluol vorgelegt und 9 h am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird danach über Kieselgel filtriert und mit 500 ml Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 1 g Hydrochinon versetzt und am Rotationsverdampfer weitestgehend einrotiert. Man erhält 376 g N-Benzyloxycarbonyl-2-aminoacrylsäureethylester als Öl, das nach HPLC einen Gehalt von ca. 90 % aufweist
 1H-NMR (DMSO-D₆): 1,23 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,61 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 8,86 (s, 1H).

2-N-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-oxo-cyclopentyl)propionsäureethylester

[0048] 366 g N-Benzyloxycarbonyl-2-aminoacrylsäureethylester (ca. 90 %-ig) und 191 g Cyclopentenopyr-

olidin werden in CH_2Cl_2 gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend mit 350 ml Essigsäure und 1 l Wasser versetzt und 15 min intensiv gerührt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase nochmals mit einer Mischung aus 180 ml Essigsäure und 1 l Wasser extrahiert und anschließend mit 500 ml Wasser gewaschen. Danach wird die Lösung über Kieselgel filtriert und anschließend im Vakuum vollständig eingedampft. Man erhält 463 g 2-N-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-oxo-cyclopentyl)propionsäureethylester als Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): 1,17 (m, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,09 (m, 5H), 4,09 (m, 2H), 4,24 (m, 1H, Hauptrotamer), 5,05 (s, 2H, Hauptrotamer), 7,34 (m, 5H), 7,75 (d, 1H, Hauptrotamer).

cis-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureethylester

[0049] 200 g 2-N-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-oxo-cyclopentyl)propionsäureethylester wird in 1000 ml Ethanol gelöst, mit 5 g Katalysator (5% Palladium auf A-Kohle) versetzt und anschließend bei 5 hydriert. Nach 4 Stunden ist per HPLC kein Edukt mehr nachweisbar. Der Katalysator wird filtriert und das Filtrat weitestgehend einrotiert. Man erhält 103 g cis-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureethylester als gelblich gefärbtes Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird. Nach dem $^1\text{H-NMR}$ Spektrum beträgt der Anteil an cis-endo-Isomerem 78 mol-%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , Hauptisomer): 1,18 (t, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,51 (m, 6H), 2,19 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,07 (dq, 2H).

(S)-cis-endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureethylester Z-L-Phenylalanin Salz

[0050] 100 g des in Beispiel 3 hergestellten cis-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureethylesters werden mit einer heiß bereiteten Lösung aus 84 g N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin in 200 ml Ethylacetat versetzt. Zu der klaren Lösung wird 1 l MTBE zugegeben. Nach Animpfen wird 4 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt wobei die Suspension dünnflüssiger wird.

[0051] Das Produkt wird abfiltriert und mit 2 mal 100 ml MTBE nachgewaschen. Nach Trocknen bei 50 °C im Vakuum erhält man 66,4 g (S)-cis-endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureethylester-Z-L-phenylalanin Salz.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): 1,18 (t, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,54 (m, 5H), 2,21 (m, 1H), 2,94 (ddd, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,08 (dq, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,46 (d, 1H).

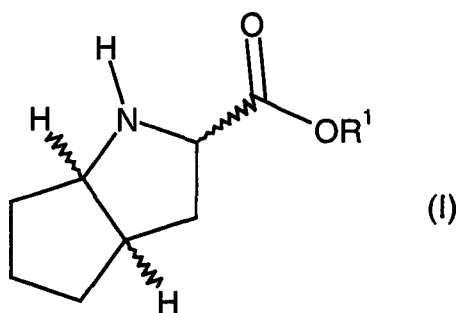
(S)-cis-endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure Hydrochlorid

[0052] 3,0 g (S)-cis-endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureethylester-Z-L-phenylalanin Salz werden in 20 ml Wasser und 40 ml MtBE suspendiert. Nach Zugabe von 1 ml 37%-ige Salzsäure wird solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Die wässrige Phase wird abgetrennt und nochmals mit 40 ml MtBE extrahiert. Danach wird sie kurz i.Vak. angestrippt, mit 14 ml 37%-iger Salzsäure versetzt und 14 Stunden auf 100–105°C erhitzt. Danach wird i.Vak. eingedampft, der Rückstand mit 10 ml Essigsäure versetzt und erneut eingedampft. Der Rückstand wird dann in 10 ml Essigsäure gelöst und durch Zugabe von MtBE kristallisiert. Man erhält 0,95 g (S)-cis-endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure Hydrochlorid.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): 1,45 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 8,70 (s, breit, 1H), 10,60 (s, breit, 1H), 13,80 (s, breit, 1H).

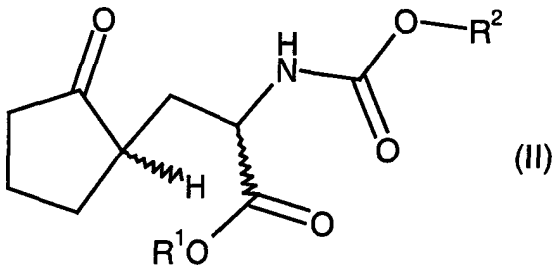
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren Salze,



worin

R¹ bedeutet H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl, **dadurch gekennzeichnet**, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),



in der

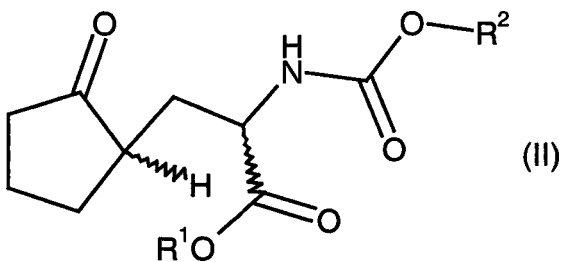
R¹ wie oben angegeben ausgebildet ist und

R² eine hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe ist, in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass R¹ H oder (C₁-C₈)-Alkyl, R² ggf. ringsubstituiertes Benzyl ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und/oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Hydrierung in einem Alkohol als Lösungsmittel durchführt.

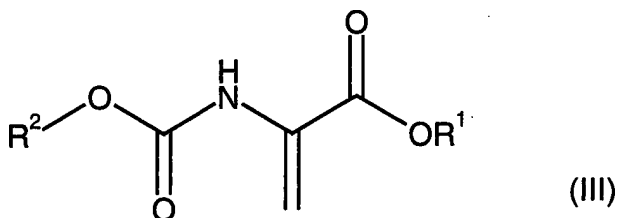
4. Verbindung der allgemeinen Formel (II) oder im Falle von R¹ = H deren Salzen



worin

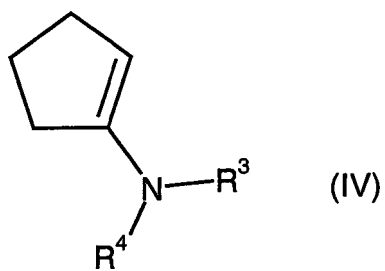
R¹ bedeutet H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl und R² eine hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe ist.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



worin

R¹ und R² die in Anspruch 6 angegebene Bedeutung annehmen, mit Enaminen der allgemeinen Formel (IV)



worin

R^3 und R^4 unabhängig voneinander bedeuten können (C_1-C_8) -Alkyl, (C_1-C_{18}) -Aryl, (C_7-C_{19}) -Aralkyl, (C_1-C_8) -Alkyl- (C_6-C_{18}) -Aryl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_8) -Alkyl- (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -Alkyl oder R^3 und R^4 bilden zusammen eine (C_2-C_5) -Alkylenbrücke, umgesetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in halogenierten organischen Lösungsmitteln durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 6 und/oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei 20–100°C durchführt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen