

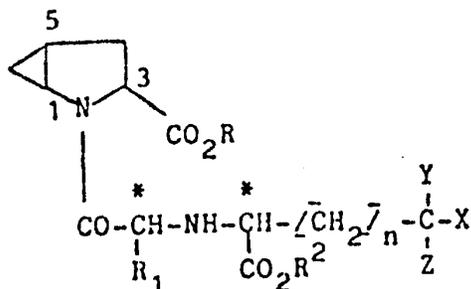


71 Anmelder:  
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

72 Erfinder:  
Urbach, Hansjörg, Dr., 6243 Kronberg, DE; Henning,  
Rainer, Dr., 6234 Hattersheim, DE; Becker, Reinhard,  
Dr., 6200 Wiesbaden, DE

54 Derivate der 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-Derivate als Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

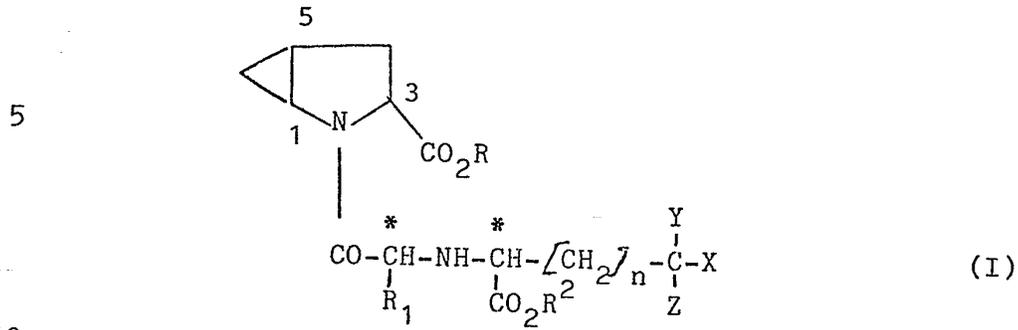


durch Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Acylamino, Alkylamino, Dialkylamino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, oder Indol-3-yl bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-Derivate als Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung.

n = 0 oder 1, R = Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aralkyl, R<sup>1</sup> = Wasserstoff oder Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Acylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch Alkyl, Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, Aralkyl oder Aroylalkyl, die beide wie vorstehend definiert im Arylrest substituiert sein können, ein mono- bzw. bicyclischer S- oder O- und/oder N-Heterocyclen-Rest oder eine Seitenkette einer Aminosäure, R<sup>2</sup> = Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aralkyl, Y = Wasserstoff oder Hydroxy, Z = Wasserstoff oder Y und Z = zusammen Sauerstoff, X = Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, das

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verbindung der Formel I,



in der die Wasserstoffatome an den Brückenknopf-C-Atomen zueinander cis- konfiguriert sind und die COOR-Gruppe am C-Atom 3 exo- oder endoständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist, in der

15 n= 0 oder 1,

R = Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

R<sup>1</sup> = Wasserstoff oder (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>)-Acylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann, (C<sub>2</sub> bis C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>5</sub> bis C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>5</sub> bis C<sub>9</sub>)- Cycloalkenyl, (C<sub>5</sub> bis C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub> bis C<sub>12</sub>)-Aryl oder teilhydriertes (C<sub>6</sub> bis C<sub>12</sub>)-Aryl, das jeweils durch (C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub> oder C<sub>2</sub>)-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, (C<sub>6</sub> bis C<sub>12</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>)-alkyl oder (C<sub>7</sub> bis C<sub>13</sub>)-Aroyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl die beide wie vorstehend definiert im Arylrest substituiert sein können, ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, oder eine gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α-Aminosäure R<sup>1</sup>-CH(NH<sub>2</sub>)-COOH,

20

25

30

-2-

$R^2$  = Wasserstoff ( $C_1-C_6$ -Alkyl, ( $C_2-C_6$ )-Alkenyl oder ( $C_6-C_{12}$ )-Aryl-( $C_1-C_4$ )-alkyl,

Y = Wasserstoff oder Hydroxy,

5 Z = Wasserstoff oder

Y und Z = zusammen Sauerstoff,

10 X = ( $C_1-C_6$ )-Alkyl, ( $C_2-C_6$ )-Alkenyl, ( $C_5-C_9$ )-Cycloalkyl, ( $C_6-C_{12}$ )-Aryl, das durch ( $C_1-C_4$ )-Alkyl, ( $C_1-C_4$ )-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Acylamino, ( $C_1-C_4$ )-Alkylamino, Di-( $C_1-C_4$ )-alkyl-amino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann,

oder Indol-3-yl bedeuten,

15 sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das C-Atom in Position 3 des bicyclischen Ringsystems sowie die mit einem Stern markierten C-Atome der Seitenkette jeweils S-Konfiguration aufweisen.

20

3. Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, in welcher

25 n = 1 ist,

$R^1$  = Wasserstoff, Allyl, Vinyl oder eine gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet und

30 R,  $R^2$ , Y, Z und X die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben.

4. Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, in welcher

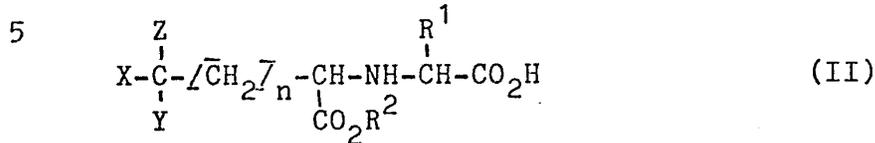
35

n = 1,

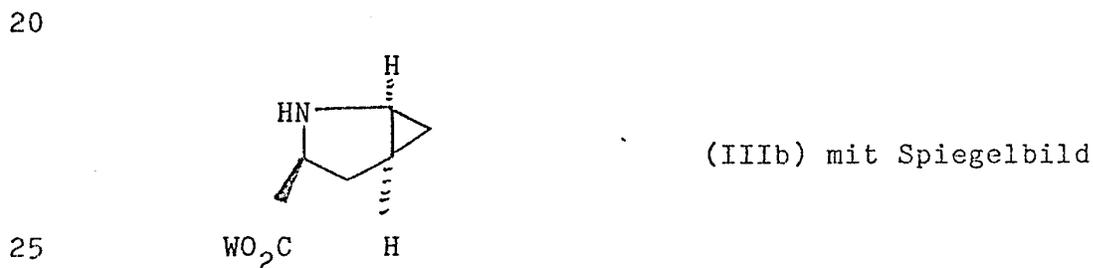
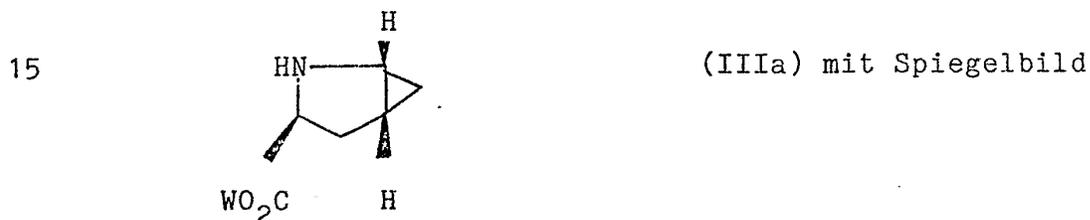
R = Wasserstoff

- $R^1$  = Methyl, die gegebenenfalls acylierte Seitenkette von Lysin oder die O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylierte Seitenkette des Tyrosin,
- 5  $R^2$  = Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl oder tert. Butyl
- X = Phenyl oder mit Fluor und/oder Chlor mono- oder disubstituiertes Phenyl,
- 10 Y = Wasserstoff oder Hydroxy  
Z = Wasserstoff oder  
Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten.
- 15 5. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-2-azabicyclo-  
/3.1.0/hexan-endo-3-S-carbonsäure
6. N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-2-azabicyclo-  
/3.1.0/hexan-endo-3-S-carbonsäure
- 20 7. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis-2-azabi-  
cyclo/3.1.0/hexan-endo-3-S-carbonsäure
8. N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis-2-azabicyclo-  
/3.1.0/hexan-endo-3-S-carbonsäure
9. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-cis-  
2-azabicyclo/3.1.0/hexan-endo-3-S-carbonsäure
- 25 10. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-cis-  
2-azabicyclo/3.1.0/hexan-endo-3-S-carbonsäure
11. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-2-azabi-  
cyclo/3.1.0/hexan-exo-3-S-carbonsäure
12. N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-2-azabicyclo-  
30 /3.1.0/hexan-exo-3-S-carbonsäure
13. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis-2-azabicyclo-  
/3.1.0/hexan-exo-3-S-carbonsäure
14. N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis-2-azabicyclo-  
/3.1.0/hexan-endo-3-S-carbonsäure
- 35 15. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-cis-  
2-azabicyclo/3.1.0/hexan-exo-3-S-carbonsäure
16. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-cis-  
2-azabicyclo/3.1.0/hexan-exo-3-S-carbonsäure

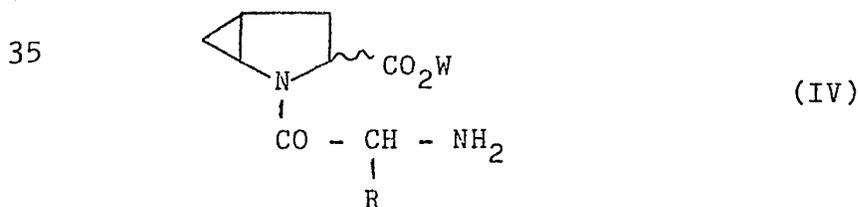
17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet,  
a) daß man eine Verbindung der Formel II



- 10 in der n, X, Y, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 definierten Bedeutungen mit Ausnahme von R<sup>2</sup> = Wasserstoff haben, mit einer Verbindung der Formeln IIIa oder IIIb oder dem Stereoisomerenmisch



- in denen W eine Carboxy veresternde Gruppe bedeutet, umgesetzt und anschließend das Produkt hydriert oder mit einer Säure oder einer Base behandelt, oder
- 30 b) daß man zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten,  
b<sup>1</sup>) eine Verbindung der Formel IV



# Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

## Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

## Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

## Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

## API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

## LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

## FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

## E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.