

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 807 A5



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz der DDR vom 27.10.1983 in Übereinstimmung mit den entsprechenden Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 C 237/24
A 61 K 31/16

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 328 909 7	(22)	25.05.89	(44)	24.10.90
(31)	8812597.6	(32)	27.05.88	(33)	GB

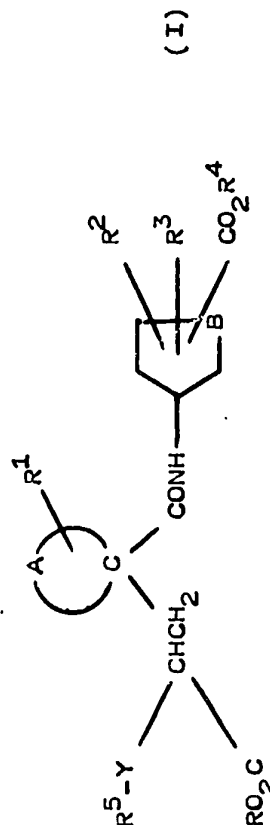
(71) siehe (73)
 (72) Keith, James; Danilewicz, John Ch., GB
 (73) PFIZER INC., New York, N. Y. 10017, US
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Cycloalkyl-substituierten Glutaramid-Derivaten

(55) Herstellungsverfahren; Glutaramide; Therapeutika; Endopeptidase-Inhibitoren; Diuretika

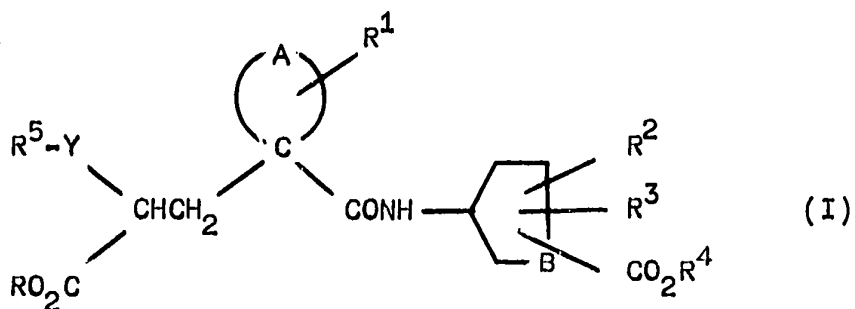
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cycloalkyl-substituierten Glutaramid-Derivaten.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen mit der Formel (I) hergestellt, worin A, B, Y, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in der Beschreibung und in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben. Formel (I)



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Cycloalkyl-substituierten Glutaramid-Derivaten mit der Formel:

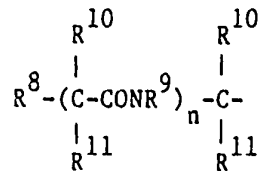


worin

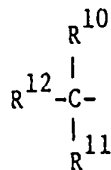
A einen 4- bis 7gliedrigen carbocyclischen Ring vervollständigt, der gesättigt oder einfach ungesättigt sein kann und der fakultativ mit einem weiteren gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6gliedrigen

carbocyclischen Ring kondensiert sein kann,
 B (CH₂)_m bedeutet, wobei m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist,
 R und R⁴ jeweils unabhängig voneinander H,
 C₁-C₆-Alkyl, Benzyl oder eine alternative biolabile esterbildende Gruppe sind,
 R¹ H oder C₁-C₄-Alkyl ist,
 R² und R³ jeweils unabhängig voneinander H, OH, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy sind oder R² und R³ verknüpft sind und (CH₂)_r bedeuten, wobei r eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist,
 Y eine fakultative Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, die gerad- oder verzweigtkettig sein kann,

und R⁵ R⁶CONR⁹-, R⁶SO₂NR⁹-, R⁶CO₂-,
 R⁶CO-, R⁶SO_q-, R⁷NR⁹CO-, R⁷NR⁹SO₂- oder R⁷OCO- ist,
 worin R⁶ eine Gruppe mit der Formel:



ist und R⁷ eine Gruppe mit der Formel



ist
 und R⁹ H, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl(C₁-C₆-alkyl) oder Heterocyclyl-(C₁-C₆-alkyl) ist,
 worin R⁸ R⁹CONR⁹, R⁹SO₂NR⁹, R¹³R¹⁴N-(CH₂)_p- oder R⁹O- ist, wobei R⁹ jeweils die weiter oben

angegebene Definition besitzt, R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig voneinander H oder C_1-C_6 -Alkyl sind oder R^{10} H bedeutet und R^{11} C_1-C_6 -Alkyl bedeutet, welches mit OH, SH, SCH_3 , NH_2 , Aryl(C_1-C_6 -alkyl)OCONH-, NH_2CO -, CO_2H , Guanidino, Aryl oder Heterocyclyl substituiert ist, oder die beiden Gruppen R^{10} und R^{11} miteinander verknüpft sind, wobei sie mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden, der gesättigt oder einfach ungesättigt sein kann und der fakultativ mit C_1-C_4 -Alkyl substituiert oder mit einem weiteren 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring kondensiert sein kann,

oder R^{10} H ist, n gleich 0 ist und R^8 und R^{11} miteinander verknüpft sind und eine 2-(N-COR⁹-4-amino-pyrrolidinyI)-Gruppe bilden,

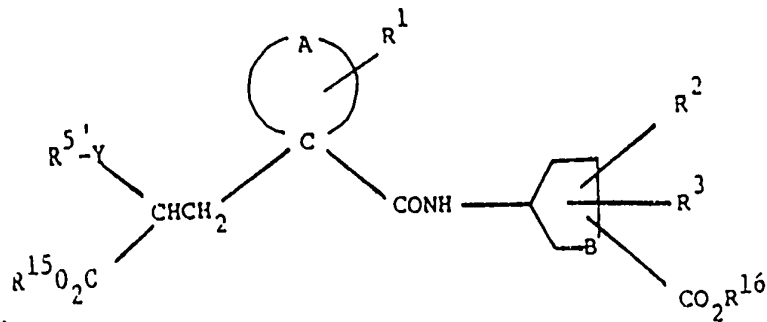
R^{12} R^{13} R^{14} NCO-, R^9 OCO-, R^9 OCH₂- oder Heterocyclyl ist, wobei R^9 die oben angegebene Definition besitzt, R^{13} und R^{14} jeweils unabhängig voneinander H, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Aryl, Aryl(C_1-C_6 -alkyl), C_2-C_6 -Alkoxyalkyl, Amino(C_1-C_6 -alkyl), Heterocyclyl oder Heterocyclyl(C_1-C_6 -alkyl) bedeuten oder die beiden Gruppen R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine PyrrolidinyI-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl-, N-(C_1-C_4 -Alkyl)-piperazinyl, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl- oder Triazolylgruppe bilden,

n gleich 0 oder 1 ist,

p gleich 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist

und q gleich 0, 1 oder 2 ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung mit der Formel



worin R¹⁵ und R¹⁶ dieselbe Definition, die weiter oben für R und R⁴ angegeben ist, mit Ausnahme von H, besitzen, oder worin sie herkömmliche Carbonsäure-Schutzgruppen sind, und R^{5'} dieselbe Definition wie R⁵ besitzt, wobei alle eventuell vorhandenen reaktiven Gruppen darin fakultativ geschützt sind,

einer Schutzgruppen-Entfernung und/oder Hydrolyse und/oder Hydrierung oder einer anderen schutzgruppenentfernenden Reaktion unterwirft, um jegliche in R^{5'} vorhandenen Schutzgruppen zu entfernen und eine oder beide der Gruppen R¹⁵ und R¹⁶ zu entfernen, wobei man den entsprechenden Monoester oder die Dicarbonsäure mit der Formel (I) enthält, worin eine oder beide der Gruppen R und R⁴ Wasserstoff bedeuten,

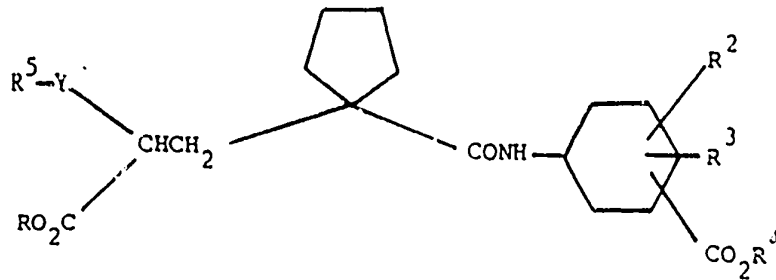
und fakultativ ein pharmazeutisch annehmbares Salz des Produktes bildet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹⁵ t-Butyl ist und diese Gruppe durch Behandeln mit Trifluoressigsäure entfernt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹⁶ C₁-C₄-Alkyl ist und diese Gruppe durch Behandeln mit wäßrigem Alkali entfernt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die in R⁵ vorliegende Schutzgruppe eine die Aminogruppe schützende Benzyloxycarbonylgruppe ist und diese Gruppe durch katalytisches Hydrieren entfernt wird.

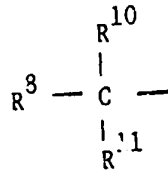
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung die Formel



besitzt, worin R, R², R³, R⁴ und R⁵ wie oben definiert sind.

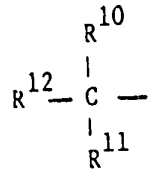
6. Verfahren nach einem beliebigen der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R⁵ R⁶CONR⁹- oder R⁷NR⁹CO- ist, wobei R⁶, R⁷ und R⁹ die oben angeführten Definitionen besitzen.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß R⁵ R⁶CONR⁹- ist, R⁹ H ist und R⁶ eine Gruppe mit der Formel



ist, worin R⁸ (C₁-C₆-Alkyl)CONH-, ArylCONH- oder (C₁-C₆-Alkyl)SO₂NH- ist, R¹⁰ H ist und R¹¹ C₁-C₄-Alkyl, Benzyl oder Amino(C₁-C₆-alkyl) ist.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß $R^5 R^7 NR^9 CO-$ bedeutet, worin $R^9 H$ ist und R^7 eine Gruppe mit der Formel



ist, worin $R^{12} HO_2C, (C_1-C_6-Alkyl)NHCO-, (C_1-C_6-Alkyl)_2NCO-, ArylNHCO-$ oder 1-Pyrrolidinoyl bedeutet, $R^{10} H$ ist und R^{11} Benzyl oder Amino($C_1-C_6-Alkyl$) ist.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß $R^5 N^2$ -Acetyl-L-lysyl-amino-, N^2 -Benzoyl-L-lysyl-amino-, N^2 -Naphthoyl-L-lysyl-amino- oder N^2 -Methansulfonamido-L-lysyl-amino- ist.

10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung
 2-(N^2 -Acetyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[cis-4-carboxycyclohexyl]carbamoyl}cyclopentyl}-propansäure,
 2-(N^2 -Benzoyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[cis-4-carboxycyclohexyl]carbamoyl}cyclopentyl}-propansäure,
 2-(N^2 -Naphthoyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[cis-4-carboxycyclohexyl]carbamoyl}cyclopentyl}-propansäure,
 2-(N^2 -Acetyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[cis-4-carboxy-cis-3-butyl-cyclohexyl]carbamoyl}cyclopentyl}-propansäure,
 2-(N^2 -Acetyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[cis-4-carboxy-trans-3-butyl-cyclohexyl]carbamoyl}cyclopentyl}-propansäure,
 2-(N^2 -Methansulfonyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[cis-4-carboxy-cis-3-(3-methylbutyl)-cyclohexyl]carbamoyl}cyclopentyl}-propansäure oder
 2-(N^2 -Methansulfonyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[cis-4-carboxy-cis-3-butyl-cyclohexyl]carbamoyl}cyclopentyl}-propansäure ist.

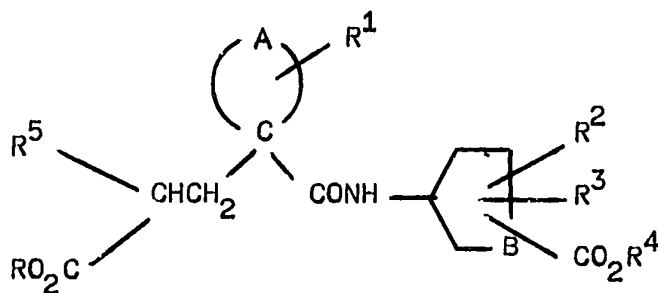
Verfahren zur Herstellung von Cycloalkyl-substituierten Glutaramid-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Herstellen einer Reihe von cycloalkylsubstituierten Glutaramid-Derivaten, die als Diuretika wirken und für eine Reihe von therapeutischen Bereichen Wert besitzen, einschließlich der Behandlung verschiedener Herz-Kreislaufferkrankungen, z. B. Bluthochdruck, Herzineuffizienz und Niereninsuffizienz.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus der europäischen Patentanmeldung O 274 234 ist eine Reihe spiro-substituierter Glutaramid-derivate der Formel



bekannt.

Ziel der Erfindung

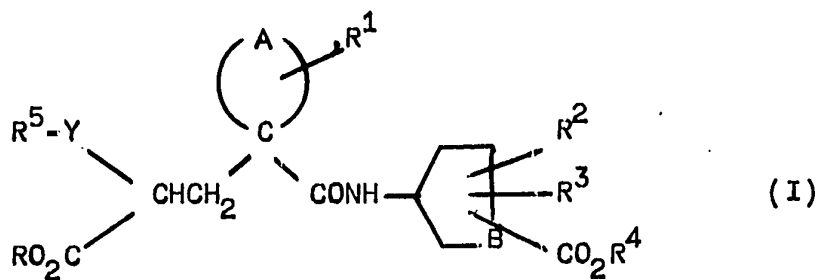
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Glutaramid-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, die

insbesondere als Diuretika angewandt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

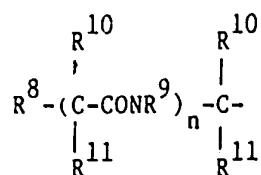
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Cycloalkyl-substituierte Glutaramid-Derivate der Formel

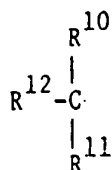


hergestellt,

worin A einen 4- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring vervollständigt, der gesättigt oder einfach ungesättigt sein kann und der fakultativ mit einem weiteren gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring kondensiert sein kann,
 B $(\text{CH}_2)_m$ bedeutet, wobei m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist,
 R und R^4 jeweils unabhängig voneinander H, C_1 - C_6 -Alkyl, Benzyl oder eine alternative biolabile esterbildende Gruppe sind,
 R^1 H oder C_1 - C_4 -Alkyl ist,
 R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander H, OH, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy sind oder R^2 und R^3 verknüpft sind und $(\text{CH}_2)_r$ bedeuten, wobei r eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist,
 Y eine fakultative Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, die gerad- oder verzweigtkettig sein kann,
 und R^5 R^6 CONR^9 -, R^6 SO_2NR^9 -, R^6 CO_2 -,
 R^6 CO -, R^6 SO_q -, R^7 NR^9CO -, R^7 NR^9SO_2 - oder R^7 OCO - ist,
 worin R^6 eine Gruppe mit der Formel:



ist und R^7 eine Gruppe mit der Formel



ist
 und R^9 H, C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl,
 Heterocyclyl, Aryl(C_1 - C_6 -alkyl) oder Heterocyclyl-
 (C_1 - C_6 -alkyl) ist,
 worin $R^{81} R^{96} CONR^9$, $R^9 SO_2 NR^9$, $R^{13} R^{14} N-(CH_2)_p$ -
 oder $R^9 O-$ ist, wobei R^9 jeweils die weiter oben
 angegebene Definition besitzt, R^{10} und R^{11} jeweils
 unabhängig voneinander H oder C_1 - C_6 -Alkyl sind oder
 R^{10} H bedeutet und R^{11} C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet, welches
 mit OH, SH, SCH_3 , NH_2 , Aryl(C_1 - C_6 -alkyl)OCONH-,
 $NH_2 CO-$, $CO_2 H$, Guanidino, Aryl oder Heterocyclyl
 substituiert ist, oder die beiden Gruppen R^{10} und R^{11}
 miteinander verknüpft sind, wobei sie mit dem
 Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-
 oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden, der
 gesättigt oder einfach ungesättigt sein kann und der
 fakultativ mit C_1 - C_4 -Alkyl substituiert oder mit
 einem weiteren 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder
 ungesättigten carbocyclischen Ring kondensiert sein
 kann,
 oder R^{10} H ist, n gleich 0 ist und R^8 und R^{11}
 miteinander verknüpft sind und eine 2-(N-COR⁹-4-amino-
 pyrrolidiny1)-Gruppe bilden,
 $R^{12} R^{13} R^{14} NCO-$, $R^9 OCO-$, $R^9 OCH_2-$ oder Heterocyclyl
 ist, wobei R^9 die oben angegebene Definition besitzt,
 R^{13} und R^{14} jeweils unabhängig voneinander H,
 C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, Aryl;
 Aryl(C_1 - C_6 -alkyl), C_2 - C_6 -Alkoxyalkyl,
 Amino(C_1 - C_6 -alkyl), Heterocyclyl oder
 Heterocyclyl(C_1 - C_6 -alkyl) bedeuten oder die beiden
 Gruppen R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom,
 an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidiny1-,
 Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl-,
 N-(C_1 - C_4 -Alkyl)-piperazinyl, Pyrrolyl-, Imidazolyl-,
 Pyrazolyl- oder Triazolylgruppe bilden,

n gleich 0 oder 1 ist,
p gleich 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist
und q gleich 0, 1 oder 2 ist,
oder sind deren pharmazeutisch annehmbare Salze oder Biovorläufer dafür.

In der obigen Definition können, sofern nichts anderes angegeben ist, die Alkylgruppen mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen gerad- oder verzweigt-kettig sein. Der Ausdruck "Aryl" bedeutet, so wie er hier verwendet wird, eine aromatische Kohlenwasserstoffgruppe, z.B. Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, die fakultativ substituiert sein kann, beispielsweise mit einer oder mehreren der Gruppen OH, CN, CF_3 , C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogen, Carbamoyl, Aminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di(C_1-C_4 -alkyl)amino oder (C_1-C_4 -Alkanoyl)amino. Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

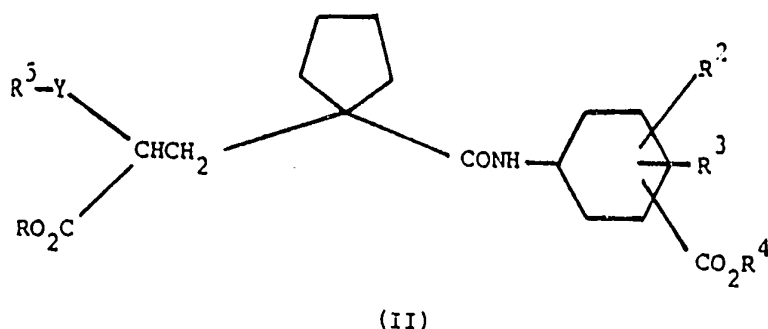
Der Ausdruck "Heterocyclyl" bedeutet eine 5- oder 6-gliedrige, Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthaltende heterocyclische Gruppe, die, sofern nichts anderes vermerkt ist, gesättigt oder ungesättigt sein kann und die fakultativ ein weiteres Sauerstoffatom oder ein bis drei Stickstoffatome im Ring enthalten kann, und die fakultativ benzokondensiert oder mit zum Beispiel einem oder mehreren Halogenatomen, C_1-C_4 -Alkyl-, Hydroxy-, Carbamoyl-, Benzyl-, Oxo-, Amino- oder Mono- oder Di(C_1-C_4 -alkyl)amino- oder (C_1-C_4 -Alkanoyl)-aminogruppen substituiert sein kann. Besondere Beispiele für Heterocyclen umfassen Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl, Dioxanyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Chinoxalyl, Chinazolyl und Benzimidazolyl, die jeweils fakultativ wie oben definiert substituiert sind.

Die Verbindungen mit der Formel (I) können verschiedene asymmetrische Zentren enthalten und demgemäß in Form von Enantiomeren und Diastereomeren existieren. Die Erfindung umfaßt sowohl Mischungen als auch einzelne, aufgetrennte Isomere. Die Substituenten R^2 , R^3 und CO_2R^4 können bezüglich ihrer Bindung an das Amid relative cis- oder trans-Geometrie besitzen.

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen mit der Formel (I), welche ein acides Zentrum besitzen, sind solche, die mit nicht-toxischen Salze bildenden Basen erhalten werden. Beispiele umfassen die Alkalimetallsalze, beispielsweise die Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze, oder Salze mit Aminen wie Diethylamin. Verbindungen mit einem basischen Zentrum können ebenfalls Säure-Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren bilden. Beispiele umfassen die Hydrochlorid-, Hydrobromid-, Sulfat- oder Hydrogensulfat-, Phosphat- oder Hydrogenphosphat-, Acetat-, Citrat-, Fumarat-, Gluconat-, Lactat-, Maleat-, Succinat-, und Tartratsalze.

Der Ausdruck "Biovorläufer" in der obigen Definition bedeutet ein pharmazeutisch annehmbares, biologisch abbaubares Derivat der Verbindung mit der Formel (I), welches nach Verabreichung an Tier oder Mensch im Körper in eine Verbindung mit der Formel (I) umgewandelt wird.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen mit der Formel (I) ist diejenige, worin A $(CH_2)_4$ bedeutet, R^1 H ist und B $(CH_2)_2$ ist, d.h. Verbindungen mit der unten dargestellten Formel (II), worin R, R^2 , R^3 , R^4 , Y und R^5 die voranstehend für Formel (I) definierten Bedeutungen besitzen:



Ebenfalls bevorzugt sind diejenigen Verbindungen mit den Formeln (I) und (II), worin R und R⁴ jeweils H bedeuten (Disäuren), sowie deren biolabile Mono- und Diesterderivate, in welchen eine oder beide der Gruppen R und R⁴ (eine) biolabile, esterbildende Gruppe(n) ist/sind.

Der Ausdruck biolabile, esterbildende Gruppe ist in der Technik gut bekannt und bezeichnet eine Gruppe, die einen Ester bildet, der im Körper leicht unter Freisetzung der entsprechenden Disäure mit der Formel (I), worin R und R⁴ beide H bedeuten, gespalten werden kann. Eine Anzahl solcher Estergruppen ist gut bekannt, beispielsweise auf dem Penicillingebiet oder im Falle der blutdrucksenkend wirkenden ACE-Inhibitoren.

Im Falle der Verbindungen mit den Formeln (I) und (II) sind solche biolabilen Medikamenten-Vorläufer mit Estergruppe besonders vorteilhaft, wenn Verbindungen mit der Formel (I) vorgesehen sind, die sich für die orale Verabreichung eignen. Ob sich bestimmte esterbildende Gruppen eignen, kann man durch konventionelle Tierstudien oder in vitro durchgeführte Enzymstudien über die Hydrolyse feststellen. So sollte, wünschenswert für optimale Wirkung, der Ester erst nach der Absorption hydrolysiert werden, und dementsprechend sollte der Ester vor der Absorption gegenüber Hydrolyse durch Verdauungsenzyme stabil sein, sollte sich jedoch beispielsweise durch Leberenzyme leicht hydrolysieren lassen. Auf diese

Weise wird die aktive Disäure in der Folge der oralen Absorption in den Blutstrom freigesetzt.

Neben den Niederalkylestern (insbesondere dem Ethylester) und den Benzylestern umfassen geeignete biolabile Ester Alkanoyloxyalkylester einschließlich deren alkyl-, cycloalkyl- und arylsubstituierter Derivate, Aryloxyalkylester, Aroyloxyalkylester, Aralkyloxyalkylester, Arylester, Aralkylester und Halogenalkylester, worin die Alkanoyl- oder Alkylgruppen 1 bis 8 Kohlenstoffatome aufweisen und gerad- oder verzweigtkettig sind und die Arylgruppen Phenyl, Naphthyl oder Indanyl sind, die fakultativ mit einer oder mehreren C_1-C_4 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxygruppen oder einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind.

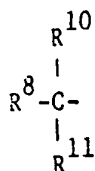
So umfassen Beispiele für R und R⁴, sofern diese andere biolabile esterbildende Gruppen als Ethyl und Benzyl darstellen, 1-(2,2-Diethylbutyryloxy)ethyl, 2-Ethylpropionyloxymethyl, 1-(2-Ethylpropionyloxy)ethyl, 1-(2,4-Dimethylbenzoyloxy)ethyl, alpha-Benzoyloxybenzyl, 1-(Benzoyloxy)ethyl, 2-Methyl-1-propionyloxypropyl, 2,4,6-Trimethylbenzoyloxymethyl, 1-(2,4,6-Trimethylbenzoyloxy)ethyl, Pivaloyloxymethyl, Phenethyl, Phenpropyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2,4-Dimethylphenyl, 4-t-Butylphenyl, 5-(4-Methyl-1,3-dioxalanyl-2-onyl)methyl und 5-Indanyl.

Besonders bevorzugte biolabile esterbildende Gruppen sind Ethyl, Benzyl, 2,4-Dimethylphenyl, 4-t-Butylphenyl und 5-Indanyl.

Verbindungen mit den Formeln (I) und (II), in denen eine oder beide der Gruppen R und R⁴ C_1-C_6 -Alkyl, insbesondere Ethyl oder Benzyl sind, sind auch kraft ihrer in vivo erfolgenden Hydrolyse wirksam und zusätzlich wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung der Disäuren, in denen sowohl R als auch R⁴ H bedeuten.

In einer weiteren Gruppe von bevorzugten Verbindungen mit der Formel (II) sind R, R² und R⁴ jeweils H. R³ ist vorzugsweise H oder C₄-C₆-Alkyl, insbesondere n-Butyl. Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, in denen die Carboxygruppe COOR⁴ in 3- oder 4-Stellung am Cyclohexanring gebunden ist, und am meisten diejenigen Verbindungen, die relativ zur Amidgruppe stereochemisch in cis-Stellung angeordnet sind.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist R⁵ R⁶CONR⁹ oder R⁷NR⁹CO-, wobei R⁹ H ist und R⁶ eine Gruppe mit der Formel



bedeutet, wobei bevorzugt R⁸ (C₁-C₆-Alkyl)CONH-, ArylCONH oder (C₁-C₆-Alkyl)SO₂NH-, R¹⁰ H und R¹¹ C₁-C₄-Alkyl, Benzyl oder Amino(C₁-C₆-alkyl) bedeuten.

In einer weiteren besonders zu nennenden und bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind Y Methylen und R⁵ N²-substituiertes-L-lysyl-amino, insbesondere, wenn dieser Substituent N²-Acetyl, N²-Benzoyl, N²-Naphthoyl oder N²-Methansulfonyl bedeutet; demzufolge sind bevorzugte Verbindungen.

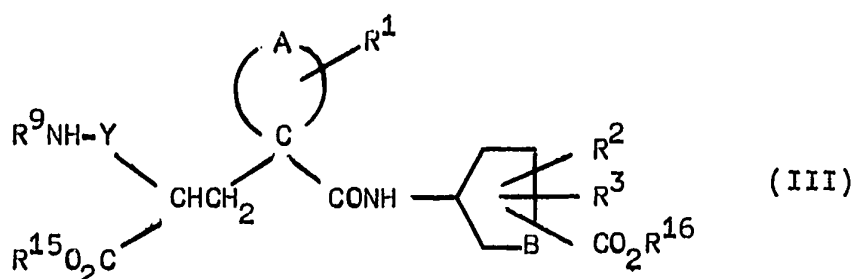
2-(N²-Acetyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[(cis-4-carboxycyclohexyl)carbamoyl]cyclopentyl}-propansäure,
 2-(N²-Benzoyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[(cis-4-carboxycyclohexyl)carbamoyl]cyclopentyl}-propansäure,
 2-(N²-Naphthoyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[(cis-4-carboxycyclohexyl)carbamoyl]cyclopentyl}-propansäure,
 2-(N²-Acetyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-1-[(cis-4-carboxy-cis-3-butyl-cyclohexyl)carbamoyl]cyclopentyl}-propansäure,
 2-(N²-Acetyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[(cis-4-carboxy-trans-3-butyl-cyclohexyl)carbamoyl]cyclopentyl}-propansäure,

2-(N²-Methansulfonyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-/(cis-4-carboxy-cis-3-(3-methylbutyl)-cyclohexyl)carbamoyl/cyclopentyl} -propansäure oder
2-(N²-Methansulfonyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-/(cis-4-carboxy-cis-3-butyl-cyclohexyl)carbamoyl/cyclopentyl} -propan-
säure.

Die Verbindungen sind Inhibitoren der zinkabhängigen, neutralen Endopeptidase E.C.3.4.24.11. Dieses Enzym ist am Abbau verschiedener Peptidhormone beteiligt, so auch am atrialen natriuretischen Faktor (ANF), der vom Herzen sezerniert wird und starke vasodilatatorische, diuretische und natriuretische Wirkung besitzt. Demzufolge können die erfindungsgemäßen Verbindungen die biologische Wirkung von ANF verstärken, indem sie die neutrale Endopeptidase E.C.3.4.24.11 inhibieren; und im besonderen sind die Verbindungen Diuretika, die bei der Behandlung einer Anzahl von Krankheiten, einschließlich von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Niereninsuffizienz, prämenstruellem Syndrom, zyklischem Ödem, Menierescher Krankheit, Hyperaldosteronismus (primär und sekundär), Lungenödem, Ascites und Hyperkalziurie verwendbar sind. Zusätzlich sind die Verbindungen ihrer Fähigkeit wegen, die Wirkung von ANF zu verstärken, bei der Behandlung des Glaukoms von Wert. Als weiteres Resultat ihrer Fähigkeit, die neutrale Endopeptidase E.C.3.4.24.11 zu inhibieren, können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch Wirkungen auf anderen therapeutischen Gebieten zeigen, beispielsweise einschließlich der Behandlung von Asthma, Entzündungen, Schmerzen, Epilepsie, psychischen Erkrankungen, Demenz und altersbedingter Verwirrung, Obesitas und gastrointestinalen Krankheiten (insbesondere Diarrhoe und Syndrom des irriterbaren Darms), der Regulation der Magensäuresekretion und der Behandlung von Hyperreninämie und Leukämie.

Die Verbindungen mit der Formel (I) werden erfindungsgemäß nach einer Reihe von verschiedenen Verfahren hergestellt:

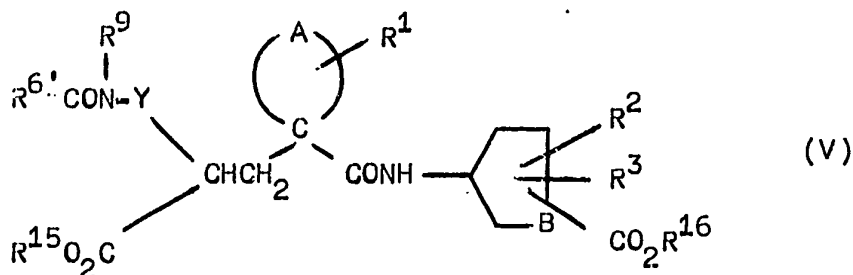
(a) Bei einem Verfahren werden die Verbindungen mit der Formel (I), in denen $R^5 R^6 CONR^9$ bedeutet, durch ein Verfahren hergestellt, welches das Acylieren eines Amins mit der Formel



worin A, B, Y, R^1 , R^2 , R^3 und R^9 wie voranstehend definiert sind und R^{15} und R^{16} die voranstehende Definition wie R und R^4 unter Ausschluß von H besitzen oder konventionelle Carbonsäure-Schutzgruppen sind, durch Umsetzen mit einer Säure mit der Formel



worin R^6 wie voranstehend definiert ist und worin alle in diesem Rest vorhandenen reaktiven Gruppen fakultativ geschützt sind, wobei eine Verbindung mit der Formel



erzeugt wird, worin $R^{6'}$ die voranstehend für R^6 angegebene Definition besitzt, wobei alle in diesem Rest vorhandenen reaktiven Gruppen fakultativ geschützt sind, und anschließendes Entfernen der Schutzgruppen, falls solche vorhanden sind, und auf Wunsch Hydrolysieren der Esterprodukte einschließt, wobei die Carbonsäuren erzeugt werden, in denen R und R^4 H bedeuten.

Die Umsetzung der Verbindungen mit der Formel (III) und (IV) wird mit Hilfe üblicher Amid-Verknüpfungstechniken erreicht. So wird in einem Verfahren die Umsetzung bewirkt, während die Reaktionspartner in einem organischen Solvens gelöst sind, zum Beispiel in Dichlormethan, wobei man ein Carbodiimid, zum Beispiel 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid oder N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, vorteilhaft in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol und einer organischen Base, z.B. N-Methylmorpholin, einsetzt. Die Umsetzung ist bei Raumtemperatur im allgemeinen nach einem Zeitraum vom 12 bis 24 Stunden vollständig, und dann wird das Produkt nach üblichen Methoden isoliert, d.h. durch Waschen mit Wasser oder Filtrieren, um das Harnstoff-Nebenprodukt zu entfernen, und Eindampfen des Solvens'. Das Produkt kann, falls nötig, durch Kristallisieren oder Chromatographieren weiter gereinigt werden. Die Verbindungen mit der Formel (V) umfassen Verbindungen mit der Formel (I), worin R und R^4 C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl sind.

Die Diester mit der Formel (V) können weiter zu den Monoestern oder Disäure-Derivaten mit der Formel (I) umgesetzt werden, in denen eine oder beide der Gruppen R und R^4 H ist/sind. Die dabei anzuwendenden Bedingungen hängen von der

genauen Natur der Gruppen R^{15} und R^{16} ab, die in der Verbindung mit der Formel (V) vorliegen, und hier gibt es eine ganze Reihe von Möglichkeiten. So führt beispielsweise dann, wenn R^{15} und R^{16} beide Benzyl bedeuten, die Hydrierung des Produkts zur Disäure mit der Formel (I), worin R und R^4 beide H sind. Alternativ liefert dann, wenn R^{15} Benzyl ist und R^{16} Alkyl ist, die Hydrierung ein Monoester-Produkt. Dies kann dann auf Wunsch hydrolysiert werden, wobei wieder das Disäure-Produkt anfällt. Wenn eine der Gruppen R^{15} und R^{16} t-Butyl ist, liefert die Behandlung der Verbindung mit der Formel (V) mit Trifluoressigsäure die entsprechende Säure. Das Diester-Produkt, in welchem R^{15} und R^{16} Benzyl oder niederes Alkyl sind, kann ferner mit Trimethylsilyliodid behandelt werden, um das Dicarbonsäure-Produkt zu erzeugen. Wenn eine andere Carbonsäure-Schutzgruppe für R^{15} und R^{16} eingesetzt wird, sind selbstverständlich in der letzten Stufe geeignete Bedingungen für deren Entfernung zu wählen, damit der Ester oder das Disäure-Produkt mit der Formel (I) entsteht. Für den Fall, daß der Ring A oder der Substituent R^5 ungesättigt ist, muß die Schutzgruppenentfernung unter Zuhilfenahme nicht-reduktiver Methoden erfolgen; so können zum Beispiel, wenn beide Gruppen R und R^4 Benzyl sind, diese durch Behandeln mit Trimethylsilyliodid entfernt werden.

Schließlich werden die Schutzgruppen, die in R^6 vorhanden sein können, nach Verfahren entfernt, die für die jeweils verwendete Gruppe geeignet sind. So kann zum Beispiel, falls eine Aminogruppe in R^6 vorliegt, diese in Form der Benzyloxycarbonylaminogruppe geschützt werden, wobei die Benzyloxycarbonylgruppe in der letzten Stufe durch katalytisches Hydrieren entfernt wird.

Verbindungen mit der Formel (I), worin eine oder beide der Gruppen R und R^4 biolabile, esterbildende Gruppen sind, werden nach ähnlichen Verfahren hergestellt, wobei man von einer Verbindung mit der Formel (III) ausgeht, worin R^{15}

und/oder R^{16} biolabile esterbildende Gruppen sind.

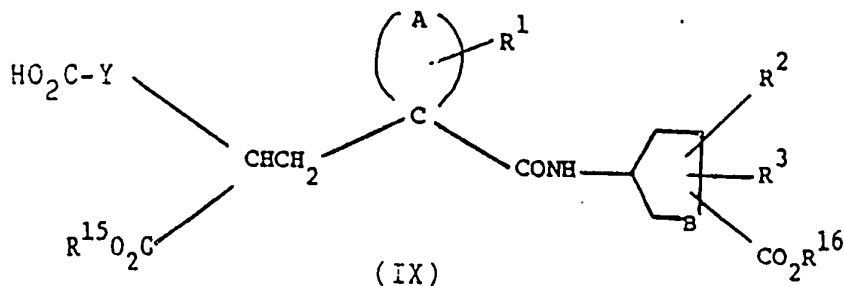
In jedem Fall kann das Produkt in Form der freien Carbonsäure gewonnen werden, oder es kann mit einer geeigneten Base neutralisiert und in Salzform isoliert werden.

Die als Ausgangsverbindungen dienenden cycloalkyl-substituierten Glutarsäure-monoester mit der Formel (III) können nach einer Anzahl verschiedener Verfahren hergestellt werden, wie sie in unserer europäischen Patentanmeldung Nr. 0274234 beschrieben sind.

Die Säuren mit der Formel IV sind allgemein bekannte Verbindungen, die entweder im Handel erhältlich sind oder nach in der Literatur veröffentlichten Angaben hergestellt werden können.

(b) In einem weiteren Verfahren werden Verbindungen mit der Formel (I), worin $R^5 R^6 SO_2 NR^9$ - ist, nach einer im wesentlichen analogen Methode durch Umsetzen eines Sulfonylhalogenids mit der Formel $R^6 SO_2$ -Hal mit dem Amin mit der Formel (III) hergestellt.

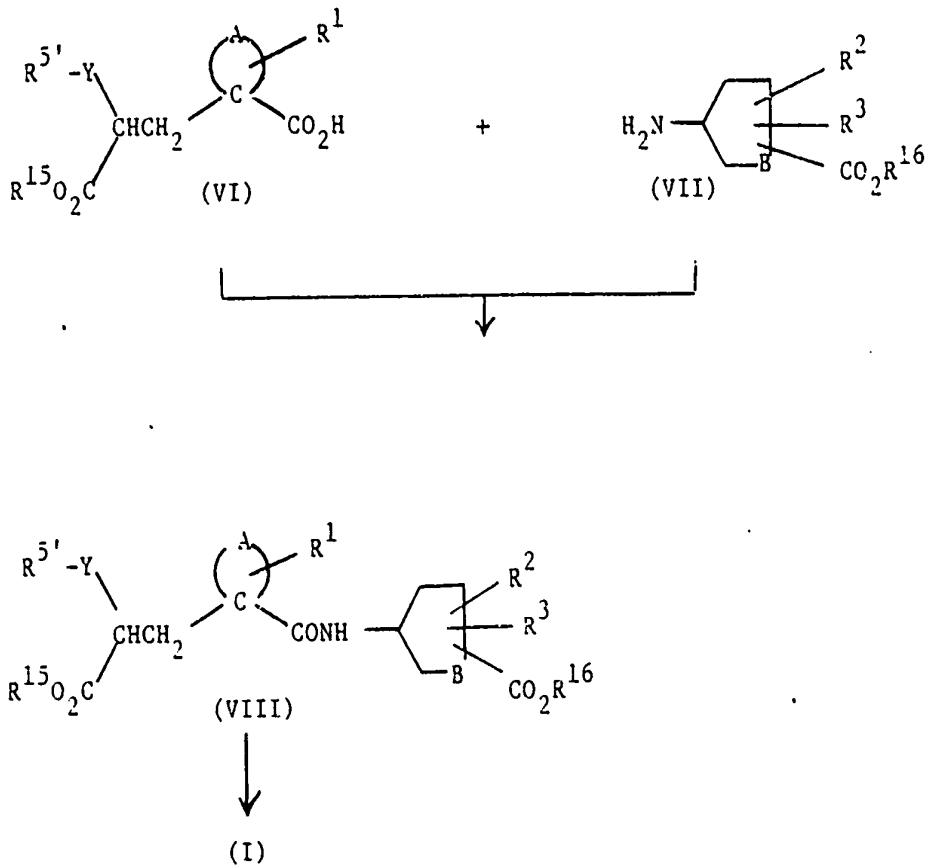
(c) Verbindungen mit der Formel (I), worin $R^5 R^7 NR^9 CO$ - ist, werden durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel



worin A, B, Y, R¹, R², R³, R¹⁵ und R¹⁶ wie voranstehend definiert sind, mit einem Amin mit der Formel R⁷R⁹NH und anschließender Entfernung der Schutzgruppen, falls solche vorhanden sein sollten, und Hydrolyse des Ester-Produkts hergestellt, wobei die Carbonsäuren anfallen, in denen R und R⁴ H sind.

Die Umsetzung der Verbindung mit der Formel (IX) mit dem Amin kann unter Zuhilfenahme der Amidverknüpfungstechniken erreicht werden, die bereits unter Verfahren (a) oben beschrieben wurden. Die sich anschließenden Stufen erfolgen ebenfalls so wie oben beschrieben. Die Verbindungen mit der Formel (IX) werden den Verfahren, die in unserer europäischen Patentanmeldung 0274234 beschrieben sind, folgend hergestellt, wobei die entsprechenden Benzylester (in denen R⁵ C₆H₅CH₂OC_q- ist) zur Verfügung gestellt werden; katalytisches Hydrieren liefert dann die Carbonsäuren mit der Formel (IX). Die Amine mit der Formel R⁷R⁹NH sind im allgemeinen Derivate der natürlich auftretenden Aminosäuren, in denen die reaktiven Seitenketten in geeigneter Weise geschützt sind.

(d) In einem weiteren Verfahren werden Verbindungen mit der Formel (I), worin R⁵ R⁶CONR⁹ ist oder worin R⁵ R⁶CO₂-, R⁶CO-, R⁶SO_q-, R⁷NR⁹SO₂- oder R⁷OCO- ist, dem Syntheseverfahren folgend hergestellt, das in unserer europäischen Patentanmeldung Nr. 0274234 beschrieben ist, d.h. unter Einsatz des folgenden Reaktionsablaufs:



worin A, B, Y, R¹, R², R³, R¹⁵ und R¹⁶ wie voranstehend definiert sind und R^{5'} wie R⁵ definiert ist, wobei alle hierin vorhandenen reaktiven Gruppen fakultativ geschützt sind.

Die benötigten Schutzgruppen- und Verknüpfungstechniken sind die gleichen, die oben beschrieben wurden. Die Verbindungen mit den Formeln (VI) und (VII) können dem allgemeinen Verfahren folgend hergestellt werden, das in der oben erwähnten europäischen Patentanmeldung beschrieben ist.

Wie bereits erwähnt, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen starke Inhibitoren der neutralen Endopeptidase (E.C. 3.4.24.11). Dieses Enzym ist am Abbau einer Anzahl von Peptidhormonen beteiligt und ist insbesondere am Abbau des atrialen natriuretischen Faktors (ANF) beteiligt. Dieses Hormon besteht aus einer Familie von verwandten natriuretischen Pepti-

den, die vom Herzen sezerniert werden, von denen im Menschen anteilmäßig dominierender zirkulierender Form bekannt ist, daß es sich um das 28 Aminosäuren enthaltende Peptid handelt, das als alpha-hANP bezeichnet wird (siehe beispielsweise G.A. Sagnella und G.A. MacGreggor, *Nature*, 1984, 309, 666 und S.A. Atlas et al., *Nature*, 1984, 309, 717-725). Demzufolge können die erfindungsgemäßen Verbindungen, indem sie den Abbau von ANF durch die Endopeptidase E.C.3.4.24.11 blockieren, dessen biologische Wirkung verstärken, und die Verbindungen sind deshalb diuretische und natriuretische Mittel, die für eine Reihe von Krankheiten, wie bereits weiter vorstehend beschrieben, von Wert sind.

Die Aktivität gegen die neutrale Endopeptidase E.C.3.4.24.11. wird mit Hilfe eines Verfahrens bestimmt, das auf dem von J.T. Gafford, R.A. Skidgel, E.G. Erdos und L.B. Hersh in Biochemistry, 1983, 32, 3265-3271 beschriebenen Testverfahren beruht. Das Verfahren umfaßt die Bestimmung der Konzentration an Verbindung, die benötigt wird, um die Freisetzungsgeschwindigkeit von radiomarkierter Hippursäure aus Hippuryl-L-phenylalanyl-L-arginin durch eine neutrale Endopeptidase enthaltende Präparation aus Rattenniere um 50 % zu senken.

Die Wirksamkeit der Verbindungen als Diuretika wird bestimmt, indem man ihre Fähigkeit mißt, die Urinausscheidung und Natriumionen-Ausscheidung in salzbelasteten Mäusen, die bei Bewußtsein sind, zu steigern. In diesem Test werden männliche Mäuse (Charles River CD1, 22-28 g) akklimatisiert und man läßt sie über Nacht in Stoffwechsellkäfigen hungern. Den Mäusen wird intravenös über die Schwanzvene die Testverbindung verabreicht, die in einem Volumen Salzlösung gelöst ist, welches 2,5 % des Körpergewichtes entspricht. Zwei Stunden lang werden stündlich Urinproben in vorgewogenen Röhrchen gesammelt und auf die Elektrolytenkonzentration untersucht. Das Urinvolumen und die Natriumionenkonzentration der Test-Tiere wird mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, die nur Salz-

lösung erhielt.

Für die Darreichung an Menschen während der Heilbehandlung oder der vorbeugenden Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz werden im allgemeinen die oralen Dosierungen im Bereich von 4-800 mg täglich für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg) liegen. So werden die einzelnen Tabletten oder Kapseln für einen typischen erwachsenen Patienten 2 bis 400 mg an aktiver Verbindung in einem geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Vehikel oder Träger für die einzelne oder in mehrfachen Dosen gestaffelte, tägliche oder mehrfach tägliche Verabreichung enthalten. Dosierungen für die intravenöse Darreichung würden typischerweise im Bereich von 1 bis 400 mg pro Einzeldosis liegen, je nach Bedarf. In der Praxis wird der behandelnde Arzt die tatsächliche Dosierung festlegen, die für den einzelnen Patienten am besten geeignet ist, und diese wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des jeweiligen Patienten schwanken. Die oben angesprochenen Dosierungen sind beispielhaft für den durchschnittlichen Fall; es können natürlich jedoch einzelne Fälle auftreten, in denen höhere oder niedrigere Dosierungsbereiche angebracht sind, und diese befinden sich innerhalb des Rahmens dieser Erfindung.

Werden die Verbindungen mit der Formel (I) beim Menschen eingesetzt, können sie allein verabreicht werden, sie werden jedoch im allgemeinen in Mischung mit einem pharmazeutischen Träger gegeben werden, der in Hinblick auf den vorgesehenen Darreichungsweg und pharmazeutische Standardpraxis gewählt wird. Beispielsweise können sie oral in Form von Tabletten, die Träger wie z.B. Stärke oder Lactose enthalten, oder in Kapseln oder Ovula, entweder allein oder in Mischung mit Trägern, oder in Form von Elixieren oder Suspensionen verabreicht werden, die aromatisierende oder färbende Stoffe enthalten. Sie können parenteral injiziert werden, zum Beispiel intravenös, intramuskulär oder subkutan. Für die parenterale

Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen wäßrigen Lösung verwendet, die andere Substanzen enthalten kann, beispielsweise ausreichend Salze oder Glucose, um die Lösung mit Blut isotonisch zu machen.

Die Verbindungen können allein verabreicht werden, sie können jedoch auch zusammen mit solchen anderen Mitteln verabreicht werden, die der Arzt verordnen wird, um die Kontrolle des Blutdrucks zu optimieren oder um Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder andere Krankheiten gemäß üblicher medizinischer Praxis bei einzelnen Patienten zu behandeln. So können die Verbindungen zusammen mit einer Vielzahl von Herz-Kreislaufmitteln verabreicht werden, zum Beispiel mit einem ACE-Inhibitor wie Captopril oder Enalapril, um die Kontrolle des Blutdrucks bei der Behandlung von Bluthochdruck zu erleichtern, oder mit Digitalis oder einem anderen Herz-Stimulans oder mit einem ACE-Inhibitor für die Behandlung von Herzinsuffizienz. Andere Möglichkeiten umfassen die gemeinsame Verabreichung mit einem Calcium-Antagonisten (z.B. Nifedipin, Amlodipin oder Diltiazem), einem Beta-Blocker (z.B. Atenolol) oder einem Alpha-Blocker (z.B. Prazosin oder Doxazosin), wie dies jeweils vom Arzt als geeignet für die Behandlung des jeweiligen Patienten oder des diesbezüglichen Zustands festgelegt werden wird.

Zusätzlich zu dem oben Gesagten können die Verbindungen auch in Verbindung mit exogenem ANF oder einem Derivat oder verwandten Peptid oder Peptidfragment davon, das diuretische/natriuretische Aktivität besitzt, oder mit anderen dem ANF-Gen verwandten Peptiden verabreicht werden (z.B. wie von D.L. Vesely et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 1987, 143, 186 beschrieben).

Dementsprechend stellt die Erfindung weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, die eine Verbindung mit der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz

davon oder einen Biovorläufer dafür zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

Die Erfindung umfaßt auch eine Verbindung mit der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oder einen Biovorläufer dafür für die Verwendung in der Medizin, insbesondere für die Verwendung als Diuretikum für die Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz in einem Menschen, zur Verfügung.

Die Erfindung umfaßt weiterhin die Verwendung einer Verbindung mit der Formel (I) für die Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung von Bluthochdruck, Herzversagen, Angina pectoris, Niereninsuffizienz, prämenstruellem Syndrom, zyklischem Ödem, Menièrescher Krankheit, Hyperaldosteronismus (primär und sekundär), Lungenödem, Ascites und Hyperkalzurie, Glaukom, Asthma, Entzündungen, Schmerzen, Epilepsie, psychischen Erkrankungen, Demenz und altersbedingter Verwirrung, Obesitas, gastrointestinalen Krankheiten (einschließlich Diarrhoe), die Behandlung von Hyperreninämie, Leukämie und die Regulation der Magensäuresekretion.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird anhand der folgenden experimentellen Beispiele nun mehr in die Einzelheiten gehend erläutert werden. Die Reinheit der Verbindungen wurde routinemäßig mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie geprüft, wofür man Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ Platten verwendete. Spektren der magnetischen ¹H-Kernresonanz wurden mit einem Nicolet QE-300 Spektrometer aufgezeichnet und waren in allen Fällen mit den vorgeschlagenen Strukturen konsistent.

AusführungsbeispieleBEISPIEL 1

2-(N²-Acetyl-N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysyl-amino-
methyl)-3-{1-[(cis-4-ethoxycarbonyl-cyclohexyl) carbamoyl]-
cyclopentyl} -propansäure-t-butylester

1-Hydroxybenzotriazol (207 mg, 1,53 mmol) und N-Methylmorpholin (235 mg, 2,36 mmol) wurden unter Rühren bei 0°C zu einer Lösung von 2-(N²-Acetyl-N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysin (456 mg, 1,41 mmol) in trockenem Dichlormethan gegeben, worauf 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (361 mg) zugesetzt wurde. Man ließ die Lösung bei 0°C 20 Minuten lang rühren und gab dann auf einmal 3-{1-[(cis-4-Ethoxycarbonyl-cyclohexyl) carbamoyl]cyclopentyl}-2-(aminomethyl)propansäure-t-butylester (500 mg, 1,18 mmol) in Dichlormethan (10 ml) hinzu, ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufwärmen und 16 Stunden lang rühren. Die Lösung wurde im Vakuum auf ein Volumen von 10 ml eingeeengt und zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 50 ml), 2M Salzsäure (50 ml, 2 x 25 ml), Natriumbicarbonat-Lösung (2 x 25 ml) und Salzlösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄), und das Solvens wurde abgezogen. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat als Elutionsmittel über Silicagel chromatographiert, und man erhielt die Titelverbindung (610 mg, 71%).

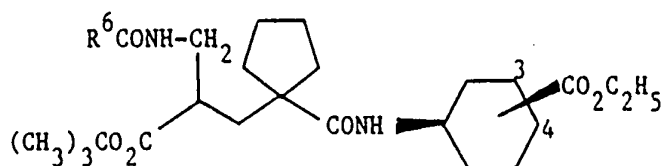
Gefunden: C 63,34, H 8,61, N 7,45 %

Für C₃₉H₆₀N₄O₄ (0,25 H₂O)

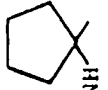

berechnet: C 63,48, H 8,33, N 7,59 %

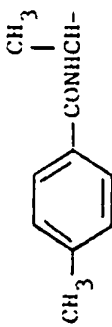
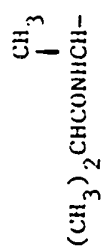
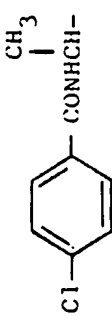
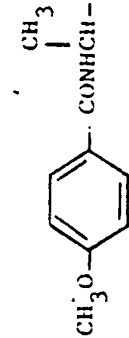
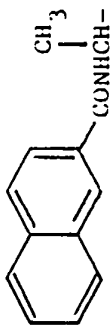
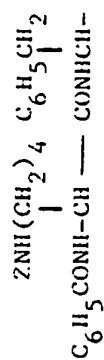
BEISPIELE 2-27

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 1 hergestellt, wobei man als Ausgangssubstanzen entweder 3-{1-[(cis-4-Ethoxycarbonylcyclohexyl)carbamoyl]cyclopentyl}-2-(aminomethyl)propansäure-t-butylester (siehe Herstellungsbeispiel 1) oder das 3-Ethoxycarbonyl-Iso-mere (siehe Herstellungsbeispiel 2) einsetzte und mit der entsprechenden Säure mit der Formel IV anstelle von 2-(N²-Acetyl-N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysin umsetzte.



Beispiel	R ⁶	-CO ₂ C ₂ H ₅ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
			C	H	N
2	$\begin{array}{c} \# \text{ZnH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH-} \end{array}$	4	66.59 (66.81)	7.81 7.90	7.23 7.08
3	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHCH-} \end{array}$	4	66.00 (66.53)	8.38 8.38	6.86 6.85
4	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH-} \end{array}$	4	69.06 (69.31)	8.16 7.90	6.18 6.22
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHCH-} \end{array}$	4	61.57 (62.54)	8.64 8.81	7.69 7.82
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH-} \end{array}$	4	64.57 (66.08)	8.21 8.24	6.68 7.01
7	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{Cu} \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHCH-} \end{array}$	4	63.57 (63.69)	9.11 9.09	7.26 7.43

Beispiel	R ⁶	-CO ₂ C ₂ H ₅ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern) C H N
8	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHC}- \end{array}$	4	66.15 8.67 6.85 (66.96 8.51 6.69)
9	 CH_3CONH	3	64.69 8.94 7.27 (64.44 8.90 7.27)
10	 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$	3	67.71 8.24 6.34 (67.58 8.35 6.57)
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHC}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3	62.59 8.80 7.63 (63.13 8.95 7.62)
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHC}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3	66.08 8.49 6.75 (66.53 8.38 6.85)

Beispiel	R ⁶	-(C ₂ H ₅) ₂ C Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)
			C H N
13		3	66.41 8.35 6.63 (66.53 8.38 6.85)
14		3	63.26 9.28 7.16 (63.69 9.09 7.43)
15		3	61.98 7.78 6.27 (62.23 7.68 6.40) (1)
16		3	64.67 8.28 6.59 (64.84 8.16 6.67)
17		3	67.94 7.81 6.38 (68.39 7.91 6.47)
18		3	67.02 7.57 7.20 (67.21 7.66 7.40) (2)

Beispiel	R ⁶	-CO ₂ C ₂ H ₅ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern) C H N
19	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CONH}-\text{CH} \quad \text{CONHCH}_2- \end{array}$	3	66.02 8.08 7.94 (65.80 7.94 7.99)
20	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CONH}-\text{CHCONH} \quad \text{CH}- \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	3	65.70 7.98 7.46 (65.57 8.09 7.50) (3)
21	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CONH}-\text{CH}- \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	3	64.47 8.21 7.22 (65.60 8.39 7.29)
22	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CONH}-\text{CH}- \\ \\ \text{Naphthalene} \end{array}$	3	68.27 7.77 6.56 (68.55 7.67 6.66)
23	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CONH}-\text{CH}- \\ \\ \text{Cyclopentane ring with } \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \end{array}$	3	63.84 8.13 7.37 (64.00 8.20 7.45) (2)
24	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}- \end{array}$	3	58.65 7.84 7.17 (59.66 7.91 7.32)

Beispiel	R ⁶	-CO ₂ C ₂ H ₅ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)
			C . H . N
25	$\begin{array}{c} \text{ZNH} \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{-CH-} \end{array}$	3	63.29 7.73 6.49 (63.29 7.59 6.49) (4)
26	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONH-CH-} \end{array}$	3	63.65 8.39 7.63 (64.26 8.30 7.69)
27	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONH-CH-} \end{array}$	3	66.95 7.95 6.75 (66.81 7.90 7.08)

Z = C₆H₅CH₂OCO-

(1) 0.25 mol CH₃CO₂C₂H₅

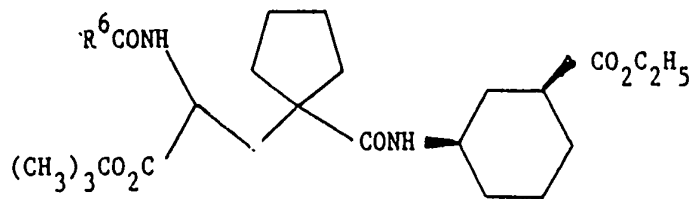
(2) 0.5 H₂O

(3) 1.0 H₂O

(4) 0.5 mol CH₂Cl₂

BEISPIELE 28-29

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 1 hergestellt, wobei man als Ausgangssubstanz 3-{1-[(cis-3-Ethoxycarbonyl-cyclohexyl)carbamoyl]cyclopentyl}-2-aminopropansäure verwendete und mit der entsprechenden Säure mit der Formel IV umsetzte.

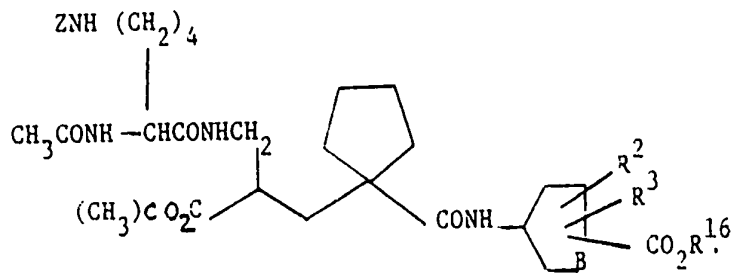


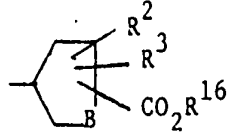
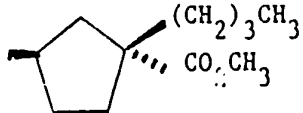
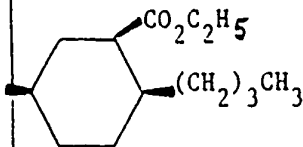
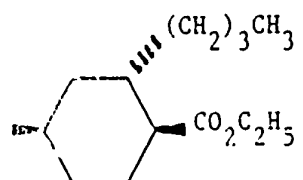
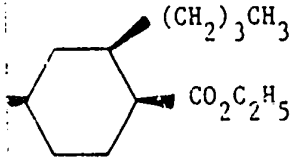
Beispiel	R ⁶	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
		C	H	N
28		64.17 (64.10)	7.71 7.69	8.79 8.90) ¹
29		67.73 (68.00)	7.62 7.53	6.16 6.34)

(1) Semihydrat

BEISPIELE 30-33

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 1 hergestellt, wobei man das passende Amin mit der Formel (III) einsetzte und mit 2-(N²-Acetyl-N⁶-benzyl-oxycarbonyl-L-lysin verknüpfte.



Beispiel		Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
		C	H	N
30	 R, S	64.82 (64.60)	8.83 8.66	7.18 7.18 ⁽¹⁾
31		63.69 (63.59)	8.43 8.81	6.94 6.90 ⁽²⁾
32	 Diastereoisomere	65.95 (65.79)	8.90 8.73	6.83 7.14
		64.52 (64.31)	8.33 8.78	6.43 6.97 ⁽³⁾
33		65.94 (65.79)	8.83 8.73	7.14 7.14

(1) Semihydrat

(2) 1.5 hydrat

(3) hydrat

BEISPIEL 34

N-/4-{1-[(cis-3-t-Butoxycarbonylcyclohexyl)-carbamoyl]-
cyclopentyl}-3-(t-butoxycarbonyl)butanoyl/phenylalanin-
t-butylester

Man gab 1-Hydroxybenzotriazol (76 mg, 0,576 mmol) und N-Methylmorpholin (0,5 ml, 4,5 mmol) unter Rühren bei 0°C zu einer Lösung aus 3-{1-[(cis-3-t-Butoxycarbonylcyclohexyl)-carbamoyl]cyclopentyl}-2-(carboxymethyl)propansäure-t-butylester (219,6 mg, 0,457 mmol) in trockenem Dichlormethan (20 ml) und fügte dann 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimid (94 mg) hinzu. Die Lösung wurde 20 Minuten lang bei 0°C gerührt, und dann gab man auf einmal Phenylalanin-t-butylester (128 mg, 0,5 mmol) in trockenem Dichlormethan (5 ml) zu und ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufwärmen und 16 Stunden lang rühren. Die Lösung wurde im Vakuum auf ein Volumen von 10 ml eingeengt und zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 25 ml), 2 M Salzsäure (2 x 10 ml), Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 10 ml) und Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄), und das Solvens wurde entfernt, wobei die Titelverbindung in Form eines Öls (325 mg, 100%) anfiel.

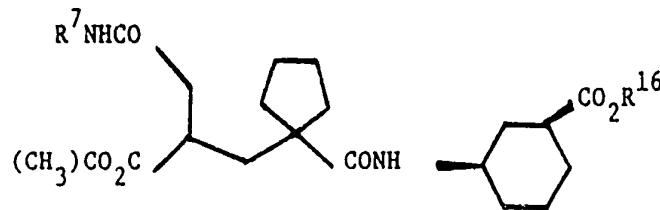
Gefunden: C 66,59, H 8,92, N 4,25 %

Für C₃₉H₆₀N₂O₈ x H₂O

berechnet: C 66,63, H 8,89, N 3,49 %

BEISPIELE 35-38

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem Verfahren des Beispiels 34 hergestellt, wobei als Ausgangssubstanz der entsprechende 3-{1-[(cis-3-Alkoxy-carbonyl-cyclohexyl) carbamoyl]-cyclopentyl}-2-carboxymethyl-propansäure-t-butylester verwendet und mit dem entsprechenden Amin mit der Formel R^7R^9NH umgesetzt wurde.



Beispiel	R^7	R^{16}	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
			C	H	N
35	$\begin{array}{c} (CH_3)_2NCO \\ \\ ZNH(CH_2)_4CH- \end{array}$	$-C(CH_3)_3$	63.39 (63.39)	8.38 (8.38)	6.95 (6.98) ⁽¹⁾
36	$\begin{array}{c} (CH_3)_2CHNHCO \\ \\ ZNH(CH_2)_4CH- \end{array}$	$-C_2H_5$	63.83 (63.96)	8.40 (8.59)	7.01 (6.63)
37	$\begin{array}{c} \text{Cyclopentyl-NCO} \\ \\ ZNH(CH_2)_4CH- \end{array}$	$-C_2H_5$	65.17 (65.60)	8.39 (8.39)	7.10 (7.29)
38	$\begin{array}{c} \text{CONH-Pyridine} \\ \\ ZNH(CH_2)_4CH- \end{array}$	$-C_2H_5$	63.17 (63.11)	7.73 (7.54)	8.28 (8.48)

(1) 0.4 mol CH_2Cl_2

BEISPIEL 39

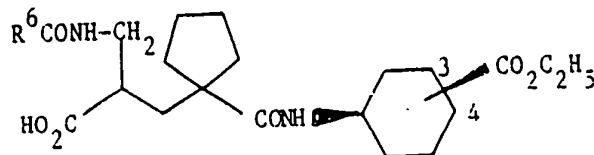
2-(N²-Acetyl-N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysyl-amino-
methyl)-3-{1-[(cis-4-ethoxycarbonyl-cyclohexyl)carbamoyl]-
cyclopentyl}-propansäure

Der t-Butylester des Beispiels 1 (571 mg, 0,783 mmol) wurde in einer Mischung aus Trifluoressigsäure (2 ml) und Dichlormethan (1 ml) gelöst. Die Lösung wurde über Nacht bei 4°C gehalten und dann unter Vakuum zur Trockne eingeengt, und der Rückstand wurde sechsmal mit Dichlormethan azeotropiert. Das entstandene Rohprodukt wurde dann in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen, bis die Waschlaugen neutral reagierten. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingedampft, wobei die Titelverbindung in Form eines weißen Schaumes (442 mg, 84%) anfiel.

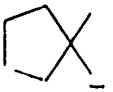

Gefunden: C 61,89, H 7,76, N 7,93 %
Für C₃₅H₅₂N₄O₉ (0,5 H₂O)
berechnet: C 61,65, H 7,69, N 8,22 %

BEISPIELE 40 BIS 65

Die folgenden Verbindungen wurden dem Verfahren des Beispiels 39 folgend hergestellt, wobei jedoch als Ausgangssubstanz jeweils der entsprechende t-Butylester der Beispiele 2 bis 27 eingesetzt wurde.



Beispiel	R ⁶	-CO ₂ C ₂ H ₅ Steilung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
			C	H	N
40	$\begin{array}{c} \text{ZnH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH} - \end{array}$	4	65.02 (65.37)	7.33 7.41	7.60 7.61)
41	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHCH} - \end{array}$	4	64.18 (64.61)	7.54 7.77	7.63 7.54)
42	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH} - \end{array}$	4	66.94 (67.83)	7.34 7.32	6.65 6.78)
43	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHCH} - \end{array}$	4	49.96 (49.69)	6.49 6.26	6.50 6.44) (1)
44	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH} - \end{array}$	4	63.67 (64.07)	7.80 7.60	7.52 7.73)
45	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHCH} - \end{array}$	4	60.89 (61.27)	8.58 8.50	8.14 8.25)

Beispiel	R ⁶	-CO ₂ C ₂ H ₅ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern) C . H . N
46	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH} \end{array}$	4	64.88 7.95 7.34 (65.12 7.93 7.35)
47	 CH_3CONH	3	62.11 8.44 7.95 (62.16 8.31 8.06)
48	 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$	3	65.49 7.80 6.99 (65.85 7.77 7.20)
49	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONH}-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3	60.20 8.46 8.30 (60.58 8.34 8.48)
50	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3	64.86 7.91 7.24 (64.61 7.77 7.54)

Beispiel	R ⁶	-CO ₂ C ₂ H ₅ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern) C . H . N
51	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CONHCH}_2 \end{array}$	3	64.61 7.96 7.33 (64.61 7.77 7.54)
52	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_2\text{CHCONHCH}_2 \end{array}$	3	61.08 8.52 7.91 (61.27 8.50 8.25)
53	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CONHCH}_2 \end{array}$	3	60.24 7.19 6.90 (60.25 6.97 7.27)
54	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CONHCH}_2 \end{array}$	3	62.19 7.59 7.15 (62.32 7.58 7.27) (2)
55	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \\ \text{CONHCH}_2 \end{array}$	3	66.10 7.21 6.97 (66.09 7.33 7.01) (3)
56	$\begin{array}{c} \text{ZnH}(\text{CH}_2)_4 \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2 \end{array}$	3	63.70 6.87 7.53 (63.65 6.98 7.56) (4)

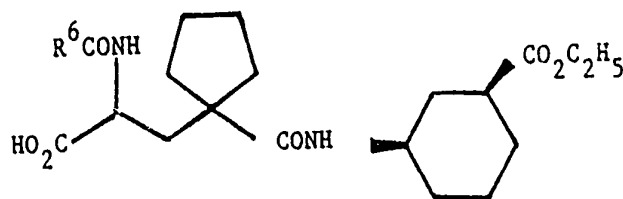
Beispiel	R ⁶	-CO ₂ C ₂ H ₅ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern) C H N
57	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHCH} - \text{CONH-CH-} \end{array}$	3	63.83 7.59 8.32 (63.75 7.54 8.45) (5)
58	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{CONHCH} - \text{CONH-CH-} \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$	3	65.41 7.66 8.01 (65.63 7.62 8.14)
59	$\begin{array}{c} \text{ZNH}-(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CONH-CH-} \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$	3	62.16 7.95 7.62 (64.02 7.92 7.80)
60	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CONH-CH-} \\ \\ \text{Naphthalene ring} \end{array}$	3 (8)	Gummi Rf 0,33 (Silica)
61	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{Cyclopentane ring with S} \\ \\ \text{N-COC}_6\text{H}_5 \end{array}$	3	58.34 7.38 8.60 (58.25 7.41 8.77) (6)

Beispiel	R ⁶	-CO ₂ C ₂ H ₅ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern) C H N
62	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}- \end{array}$	3	57.40 7.48 7.89 (57.61 7.40 7.90)
63	$\begin{array}{c} \text{ZNH} \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4-\text{CH} \end{array}$	3	63.20 7.47 7.23 (63.02 7.25 7.13)
64	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONH}-\text{CH}- \end{array}$	3	60.54 7.81 7.94 (60.79 7.63 8.07)
65	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}-\text{CH}- \end{array}$	3	64.53 7.29 7.36 (64.79 7.35 7.54) (9)

- (1) 1.5 mol CF₃CO₂H
 (2) 0.25 mol H₂O
 (3) 0.33 mol H₂O
 (4) 0.5 mol CH₂Cl₂
 (5) 0.5 mol H₂O
- (6) unter Verwendung von HCl in CH₂Cl₂ bei 0°C 3 Stunden lang
 anstelle von Trifluoressigsäure. Produkt als .HCl.H₂O isoliert
- (7) 0,1 mol CH₂Cl₂
 (8) aus Beispiel 106

BEISPIELE 66-67

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 39 hergestellt, wobei als Ausgangssubstanz der jeweils passende t-Butylester der Beispiele 28 und 29 eingesetzt wurde.

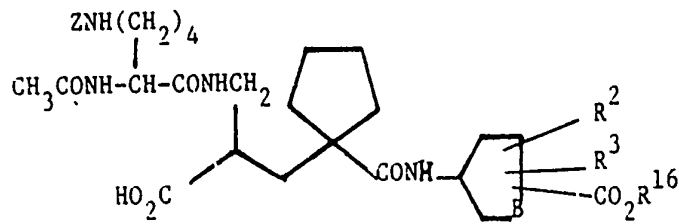


Beispiel	R ⁶	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
		C	H	N
66		61.79 (62.07)	7.19 (7.20)	9.39 (9.52) ⁽¹⁾
67				Schaum

(1) 0.75 H₂O

BEISPIELE 68-71

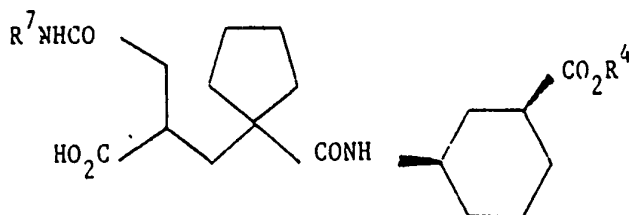
Die folgenden Verbindungen wurden nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 39 hergestellt, wobei man die entsprechenden t-Butylester der Beispiele 30 bis 33 einsetzte.



Reispiel		Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
		C	H	N
68		60.74 (61.05)	7.97 (7.85)	7.42 (7.40) ⁽¹⁾
69		62.64 (62.71)	8.22 (8.37)	7.47 (7.50)
70		zwei Diastereoisomere als Gummi isoliert		
71		Gummi		

BEISPIELE 72-76

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 39 hergestellt, wobei man die entsprechenden t-Butylester der Beispiele 34 bis 38 einsetzte.



Beispiel	R ⁷	R ⁴	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
			C	H	N
72	$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-CH-} \end{array}$	H	61.49 (62.13)	7.29 (7.19)	4.64 (4.28) ⁽¹⁾
73	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{NCO} \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{-CH-} \end{array}$	H	60.98 (60.95)	7.47 (7.71)	7.86 (8.36) ⁽²⁾
74	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CHNHCO} \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{-CH-} \end{array}$	C ₂ H ₅	59.78 (59.79)	7.65 (7.53)	7.14 (7.40)
75		C ₂ H ₅	60.58 (60.70)	7.55 (7.55)	7.23 (7.33)
76		C ₂ H ₅	62.01 (61.81)	7.01 (7.08)	8.86 (9.16)

(1) 0.5 mol CH₃CO₂C₂H₅ (2) 0.6 H₂O

BEISPIEL 77

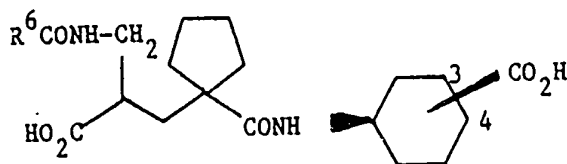
2-(N²-Acetyl-N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysyl-amino-
methyl)-3-{1-[(cis-4-carboxycyclohexyl) carbamoyl]-
cyclopentyl}-propansäure

Der Ethylester aus Beispiel 39 (404 mg, 0,600 mmol) wurde in 2M Natriumhydroxid-Lösung (10 ml) gelöst, und man hielt die entstandene Lösung über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde auf 30 ml verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 2M Salzsäure auf pH 1 angesäuert und mit Ethylacetat (3 x 25 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt, wobei die Titelverbindung in Form eines weißen Schaumes (375 mg, 97%) anfiel.


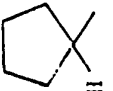
Gefunden: C 58,30, H 7,24, N 8,20 %
Für C₃₃H₄₈N₄O₉ (0,25 CH₂Cl₂, 1,25 H₂O)
berechnet: C 58,00, H 7,17, N 8,14 %

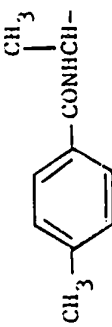

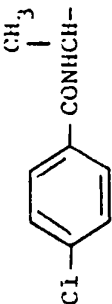
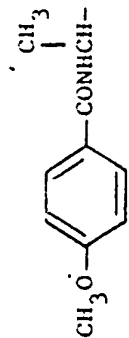
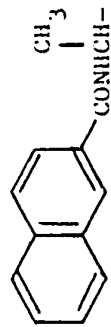
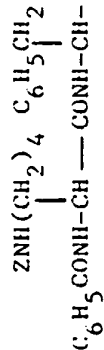
BEISPIELE 78-96

Die folgenden Verbindungen wurden dem Verfahren des Beispiels 77 folgend hergestellt, wobei jedoch als Ausgangssubstanz der jeweils passende Ethylester der Beispiele 40 bis 58 eingesetzt wurde.



Beispiel	R ⁶	-CO ₂ H Stellung der Gruppe	Theoretische Werte in Klammern C H N	Analyse % Werte in Klammern C H N
78	$\begin{array}{c} 2\text{NH}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2- \end{array}$	4	63.42 (63.94)	7.16 7.34 7.68 (1)
79	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHCH}_2- \end{array}$	4	61.34 (61.50)	7.47 7.39 7.65 (2)
80	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2- \end{array}$	4	65.39 (65.49)	6.84 7.08 6.92 6.94 (3)
81	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHCH}_2- \end{array}$	4	52.87 (52.67)	6.66 6.97 8.34 8.01 (4)
82	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2- \end{array}$	4	60.78 (60.82)	7.19 7.11 7.73 7.82 (5)
83	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CONHCH}_2- \end{array}$	4	58.16 (58.16)	8.03 8.08 8.18 8.43 (6)

Beispiel	R ⁶	-CO ₂ H Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische C H N werte in Klammern)
84	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}- \end{array}$	4	63.30 7.75 7.17 (63.49 7.70 7.25) (7)
85	 CH_3CONH	3	59.52 8.04 8.07 (59.74 8.02 8.36) (1)
86	 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$	3	64.68 7.62 7.15 (64.84 7.44 7.56)
87	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3	55.66 7.71 8.31 (56.09 7.80 8.44) (8)
88	$\begin{array}{c} \text{CH}_3- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3	62.77 7.57 7.31 (63.13 7.63 7.44) (9)

Beispiel	R ⁶	-CO ₂ H Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)
			C H N
89		3	62.38 (62.43) 7.47 (7.49) 7.60 (7.80) (1)
90		3	58.73 (58.75) 8.21 (8.22) 8.32 (8.57) (1)
91		3	57.76 (58.00) 6.66 (6.67) 7.30 (7.52) (1)
92		3	60.81 (60.63) 7.25 (7.27) 7.57 (7.58) (1)
93		3	64.52 (64.48) 7.15 (7.08) 6.98 (7.09) (10)
94		3	65.12 (65.41) 7.07 (7.01) 7.88 (8.12) (1)

Beispiel	R ⁶	-CO ₂ H Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern) C H N
95	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONH}-\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}- \end{array}$	3	63.19 7.27 8.11 (62.98 7.30 8.74) (1)
96	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4 \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ \text{CONH}-\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}- \\ \text{◇} \end{array}$	3	64.24 7.42 8.11 (64.26 7.43 8.33) (1)

- (1) 0.5 mol H₂O;
- (2) 0.125 mol CH₂Cl₂; 0.5 mol H₂O;
- (3) 0.75 mol H₂O;
- (4) 0.5 mol CH₂Cl₂; 0.25 mol CF₃CO₂H;
- (5) 0.2 mol CH₂Cl₂; 0.25 mol H₂O;
- (6) 0.125 mol CH₂Cl₂; 0.33 mol H₂O;
- (7) 0.4 mol CH₃CO₂C₂H₅;
- (8) 0.25 mol CH₂Cl₂; 0.5 mol H₂O;
- (9) 0.28 mol CH₃CO₂C₂H₅; 0.14 mol H₂O;
- (10) 0.2 mol CH₃CO₂C₂H₅; 0.5 mol H₂O.

BEISPIEL 97

2-(N²-Acetyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-
{1-[(cis-4-carboxycyclohexyl)carbamoyl]cyclopentyl}propansäure

Eine Lösung aus dem Produkt des Beispiels 77 (200 mg, 0,31 mmol) in einer Mischung aus Ethanol (27 ml) und Wasser (3 ml) wurde über 10% Palladium auf Aktivkohle (20 mg) unter 50 p.s.i. (3,46 bar) Wasserstoff 1 1/2 Stunden lang reduziert. Die Lösung wurde filtriert, das Solvens wurde unter Vakuum abgezogen, und der Rückstand wurde mit Dichlormethan (6 x) azeotropiert, wobei die Titelverbindung (161 mg, 100%) in Form eines weißen Feststoffs anfiel, Smp. 161-163°C.

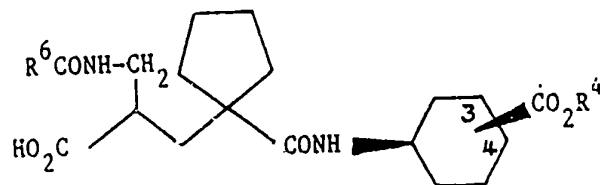
Gefunden: C 56,80, H 8,49, N 9,22 %

Für C₂₅H₄₂N₄O₇ x H₂O

berechnet: C 56,80, H 8,39, N 10,60 %

BEISPIELE 98-110

Die folgenden Verbindungen wurden dem Verfahren des Beispiels 97 folgend hergestellt, wobei jedoch als Ausgangssubstanzen die jeweiligen aminogeschützten Ethylester oder Säuren eingesetzt wurden.



Beispiel	R ⁶	-CO ₂ R ⁴ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern) C H N
98	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONH}-\text{CH}- \end{array}$	4-CO ₂ H	60.64 7.84 8.77 (60.58 7.79 9.42) (1)
99	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH} \quad \text{--- CONH}-\text{CH}- \end{array}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	64.48 7.96 8.21 (64.29 7.76 9.14) (1)
100	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH} \quad \text{--- CONH}-\text{CH}- \end{array}$	3-CO ₂ H	63.57 7.68 8.46 (63.48 7.51 9.49) (1)
101	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3\text{CONHCH} \quad \text{--- CONH}-\text{CH}- \end{array}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	61.74 8.27 9.20 (61.43 8.16 9.95) (1)
102	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3\text{CONHCH} \quad \text{--- CONH}-\text{CH}- \end{array}$	3-CO ₂ H	60.54 7.93 9.97 (60.42 7.91 10.36) (1)
103	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CONHCH} \quad \text{--- CONH}-\text{CH}- \\ \diamond \end{array}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	64.03 8.41 8.48 (64.13 8.21 9.59) (2)

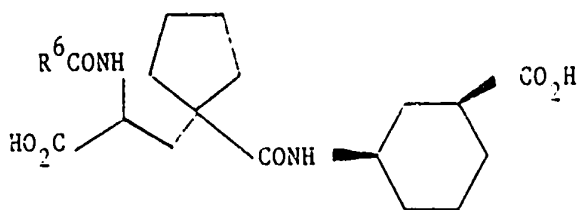
Beispiel	R ⁶	-CO ₂ R ⁴ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern) C H N
104		3-CO ₂ H	62.16 8.08 9.58 (62.08 8.03 9.78) (1)
105		3-CO ₂ C ₂ H ₅	58.87 8.50 8.88 (60.88 8.53 9.41) (3)
106		3-CO ₂ C ₂ H ₅	gum
107		3-CO ₂ C ₂ H ₅	51.75 8.07 8.83 (52.50 7.89 9.33) (4)
108		3-CO ₂ C ₂ H ₅	57.07 8.85 10.12 (59.15 8.84 10.99) (5)
109		3-CO ₂ C ₂ H ₅	55.63 8.42 9.27 (57.32 8.73 9.91) (6)

Beispiel	R ⁶	-CO ₂ R ⁴ Stellung der Gruppe	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern) C H N
110	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}-\text{CH}- \end{array}$	3-CO ₂ C ₁ H ₅	62.46 8.17 8.65 (62.12 8.15 9.06) (1)

- (1) Hydrat
- (2) 0.25H₂O
- (3) 0.2 mol CH₂Cl₂
- (4) 0.25 mol H₂O, 0.25 mol CH₂Cl₂
- (5) 0.25 mol H₂O, 0.1 CH₂Cl₂
- (6) aus Beispiel 22, t-Butylester

BEISPIELE 111-112

Die folgenden Verbindungen wurden dem Verfahren des Beispiels 77 folgend durch Hydrolyse der Estergruppe und anschließend durch katalytische Hydrierung oder durch Behandeln mit HBr in Eisessig zur Entfernung der Benzylloxycarbonylgruppe aus den Produkten der Beispiele 66 und 67 hergestellt.

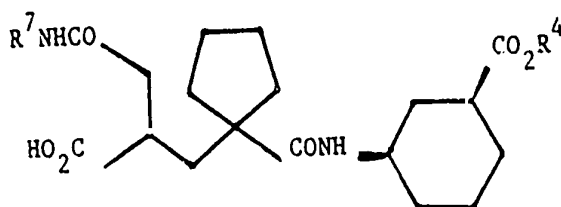


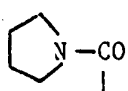
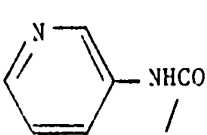
Beispiel	R ⁶	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
		C	H	N
111		59.24 (59.14)	7.62 7.44	12.15 12.32 ⁽¹⁾
112				Schaum

(1) 0.5 mol H₂O

BEISPIELE 113-119

Die folgenden Verbindungen wurden dem Verfahren des Beispiels 97 folgend durch katalytische Hydrierung und, sofern es sich um die Ethylester handelte, durch Hydrolyse nach dem Verfahren des Beispiels 77 aus den Produkten der Beispiele 73 bis 75 hergestellt. Die Disäuren wurden durch Ionenaustausch-Chromatographie isoliert, wobei man mit wäßrigem Pyridin eluierte.

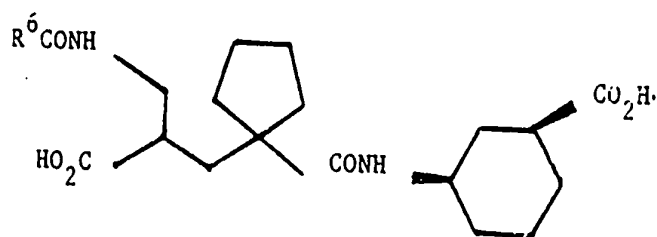


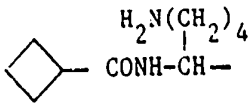
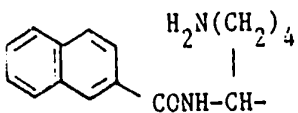
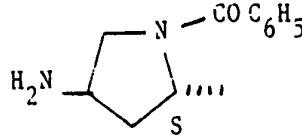
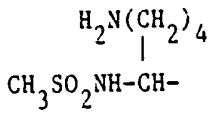
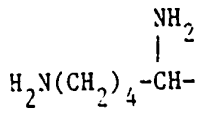
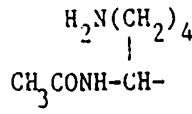
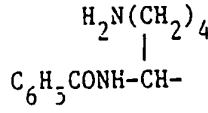
Beispiel	R ⁷	R ⁴	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
			C	H	N
113	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{NCO} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{-CH-} \end{array}$	H	55.62 (55.62)	8.37 9.57	7.95 7.95) ⁽¹⁾
114	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CHNHCO} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{-CH-} \end{array}$	C ₂ H ₅	60.10 (59.82)	8.71 8.79	8.34 8.67
115		H	56.27 (56.42)	8.37 8.77	9.79 9.74)
116	 $\begin{array}{c} \text{N-CO} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{-CH-} \end{array}$	C ₂ H ₅	59.52 (59.35)	8.51 8.76	8.53 8.92)
117		H	59.14 (58.97)	8.46 8.53	9.35 9.48
118	 $\begin{array}{c} \text{NHCO} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{-CH-} \end{array}$	C ₂ H ₅	59.02 (58.98)	7.81 7.75	10.55 10.33)
119		H	56.79 (60.72)	8.01 7.55	9.08 12.21)

(1) 3.3 mol C₂H₅OH, 1.5 mol H₂O

BEISPIELE 120-126

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem Verfahren des Beispiels 77 durch Hydrolyse der entsprechenden Ester der Beispiele 61 oder 105-110 hergestellt. Die Produkte wurden durch Ionenaustausch-Chromatographie isoliert, wobei man mit wäßrigem Pyridin eluierte.



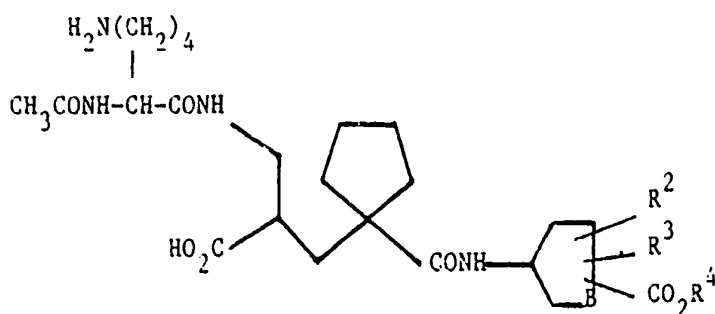
Beispiel	R ⁶	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
		C	H	N
120		57.36 (59.13)	8.29 8.51	9.28 9.85) ⁽¹⁾
121		64.43 (64.64)	7.60 7.50	8.95 8.87) ⁽²⁾
122		61.54 (61.58)	7.59 7.30	9.90 9.90) ⁽²⁾
123		50.32 (52.38)	7.86 7.77	9.04 10.18) ⁽³⁾
124		53.61 (57.30)	8.55 8.68	10.69 11.62) ⁽⁴⁾
125		56.57 (56.79)	8.55 8.39	10.19 10.60) ⁽¹⁾
126		60.85 (60.67)	7.96 8.05	8.69 9.13) ⁽⁵⁾

(1) Hydrat (2) 0.5 mol H₂O (3) 0.2 mol H₂O

(4) 0.75 mol H₂O (5) 1.0 mol H₂O 0.5 mol C₂H₅OH

BEISPIELE 127-134

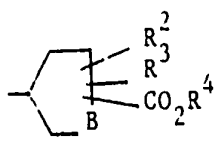
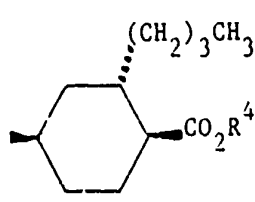
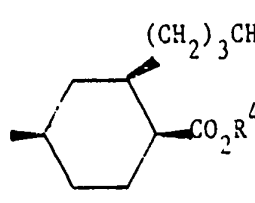
Die folgenden Verbindungen wurden aus den Produkten der Beispiele 68-71 durch katalytische Hydrierung nach dem Verfahren des Beispiels 97 hergestellt, wobei die Ester ($R^4 = CH_3$ oder C_2H_5) anfielen, die dann nach dem Verfahren des Beispiels 77 zu den entsprechenden Säuren ($R^4 = H$) hydrolysiert wurden.



Beispiel		R^4	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
			C	H	N
127		CH_3	59.19	8.93	8.62
			(58.85)	9.13	9.15) (1)
128		H	60.12	9.00	9.88
			(60.01)	8.94	9.65) (2)
129		C_2H_5	60.05	8.97	8.55
			(60.13)	8.81	8.93) (3)
130		H	58.59	8.97	8.85
			(58.54)	9.08	9.26) (4)

(1) 1.75 H_2O (2) 0.75 H_2O (3) 0.4 mol CH_2Cl_2

(4) 1.5 H_2O , 0.25 C_2H_5OH

Beispiel		R ⁴	Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
			C	H	N
131		C ₂ H ₅	als Gummi		
132			erhaltene Produkte		
			(I)	60.40	8.80
		(II)	60.64	8.87	9.80 ⁽¹⁾
			(60.50	8.93	9.73)
	zwei Diastereoisomere				
133		C ₂ H ₅	Gummi		
134				60.29	9.11
		H	(60.50	8.93	9.73) ⁽¹⁾

(1) 0.5 H₂O

BEISPIEL 135

2-(N²-Methansulfonyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[cis-4-carboxy-cis-3-butylcyclohexyl]carbamoyl}-cyclopentyl}-propansäure

1. 3-(1-Carboxycyclopentyl)-2-aminopropansäure-t-butylester

3-(1-Carboxycyclopentyl)-2-dibenzylaminomethyl)propansäure-t-butylester-Hydrochlorid (2,0 g, 41 mmol) in Ethanol (160 ml) und Triethylamin (20 ml) wurde über Palladium (aus 20% Pd(OH)₂/C; 20 g) bei 60 p.s.i. (4,1 bar) hydriert. Nach achtzehn Stunden wurde die Mischung durch Arbicel filtriert, das Solvens wurde abgezogen, und der Rückstand wurde durch Azeotropieren mit Toluol getrocknet. Das gewünschte primäre Aminosäure-Triethylamin-Salz, das ein Moläquivalent Triethylamin-Hydrochlorid enthielt, wurde so als weißer Feststoff (16,21 g) isoliert.

2.

2-(N²-Benzyloxycarbonyl-N⁶-t-butoxycarbonyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-[1-(1-carboxycyclopentyl)]propansäure-t-butylester (diastereomer)

Das obige Produkt (8,24 g, 20,1 mmol) und N²-Benzyloxycarbonyl-N⁶-t-butoxycarbonyl-L-lysin-4-nitrophenylester (9,50 g, 18,9 mmol) wurden in trockenem Methylenchlorid (70 ml) gelöst. Die Lösung wurde gerührt, und nach Abkühlen auf 10°C wurde Triethylamin (2,64 ml, 18,9 mmol) zugesetzt. Nach einer halben Stunde wurde die Mischung homogen, und man ließ sie über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wurde dann mit 1M Zitronensäure und dann mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographieren über Silicagel (500 g) gereinigt, wobei man mit steigenden Anteilen an Ethylacetat in Hexan (2:1 bis

4:1) und schließlich mit Ethylacetat, Hexan, Essigsäure (4:1:0.05) eluierte. Die gewünschte Diastereomeren-Mischung wurde so in Form eines farblosen Gummis (10,5 g) erhalten. Die Isomeren wurden dann durch Chromatographieren über Silicagel (1 kg) getrennt, wobei man mit einer Mischung aus Toluol, Isopropanol und Diethylamin (10:2:1) eluierte. Das Diethylamin-Salz des gesuchten stärker polaren Diastereomeren erhielt man in Form eines orangefarbenen Schaumes (3,01 g), der in Ethylacetat gelöst und mit 1M Zitronensäure und Salzlösung gewaschen wurde. Trocknen über $MgSO_4$ und Eindampfen führte zur freien Säure in Form eines gelben Schaumes (2,81 g).

Gefunden:	C 62,89,	H 8,29,	N 6,69 %
Für $C_{33}H_{51}N_3O_9$			
berechnet:	C 62,54,	H 8,11,	N 6,63 %

Zusätzliches Chromatographieren einer kleinen Probe über Silicagel mit steigenden Anteilen an Ethylacetat in Hexan (2:3 bis 17:3) als Elutionsmittel erbrachte ein cremefarbenes Pulver $[\alpha]_D^{25} -2,8^\circ$, $[\alpha]_{365}^{25} -3,6^\circ$ ($c = 0,5$, Ethanol).

3. 2-(N²-Benzyloxycarbonyl-N⁶-t-butoxycarbonyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[(cis-ethoxycarbonyl-cis-3-butyl-cyclohexyl)-carbamoyl]cyclopentyl}propansäure-t-butylester

Das Verknüpfen des obigen Produkts aus Stufe 2 (650 mg, 1,03 mmol) mit c-4-Amino-c-2-butyl-r-1-cyclohexancarbonsäureethyl-ester-Hydrochlorid (271 mg, 1,03 mmol) nach der Vorschrift des Beispiels 1 und anschließendes Chromatographieren über Silicagel mit ansteigenden Anteilen an Ethylacetat in Hexan (7:3 bis 4:6) als Elutionsmittel erbrachte das erwünschte Produkt in Form eines hellen Schaums (630 mg, 73%).

Gefunden: C 64,37, H 8,98, N 6,81 %
 Für $C_{46}H_{74}N_4O_{10}$ (0,75 H_2O)
 berechnet: C 64,50, H 8,88, N 6,54 %

4. 2-(N²-Methansulfonyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-
 [(cis-4-carboxy-cis-3-butylcyclohexyl)carbamoyl]-
 cyclopentyl}propansäure

i) Das obige Produkt aus Stufe 3 (620 mg, 0,735 mmol) in Ethanol (18 ml) und Wasser (2 ml) wurde über 5% Palladium auf Kohle (200 mg) bei 50 p.s.i. (3,5 bar) hydriert. Nach drei Stunden wurde die Mischung durch Arbicel filtriert und zur Trockne eingeeengt, wobei man einen weißen Schaum (520 mg, 95%) erhielt.

ii) Methansulfonylchlorid (0,11 ml, 1,41 mmol) wurde tropfenweise unter Rühren zu einer eiskalten Lösung des obigen Produkts (500 mg, 0,67 mmol) und N-Methylmorpholin (0,16 ml, 1,4 mmol) in trockenem Methylenchlorid (15 ml) gegeben. Nach drei Stunden wurde weiteres Methansulfonylchlorid (0,03 ml) und N-Methylmorpholin (0,04 ml) zugesetzt, und die Mischung wurde über Nacht auf 0°C gehalten. Die Mischung wurde dann nacheinander mit Wasser, gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zum Rohprodukt eingeeengt, das über Silicagel chromatographiert wurde. Eluieren mit steigenden Anteilen an Ethylacetat in Hexan (4:6 bis 1:9) erbrachte das gewünschte Methansulfonyl-Derivat in Form eines farblosen Schaumes (460 mg, 87%). R_f 0,15 (Ethylacetat, Hexan 1:1).

iii) Behandeln des obigen Produkts (440 mg, 0,56 mmol) mit Trifluoressigsäure, wie in Beispiel 39 beschrieben, und anschließende 65-stündige Hydrolyse mit 1N Natriumhydroxid (4,5 ml) bei 50-55°C und Adsorption am Ionenaustauscherharz 50W-X8 unter nachfolgendem Eluieren mit 10 %igem wäßrigem Pyridin lieferte die gewünschte Disäure in Form eines

Schaumes. Ausröhren mit Acetonitril ergab ein weißes Pulver (245 mg, 73%).

Gefunden: C 54,92, H 8,29, N 9,12 %

Für $C_{28}H_{50}N_4O_8S$ (0,5 H_2O)

berechnet: C 54,97, H 8,40, N 9,16 %

BEISPIEL 136

2-(N²-Methansulfonyl-L-lysyl-aminomethyl)-3-{1-[(cis-4-carboxy-cis-3-(3-methylbutyl)cyclohexyl)carbamoyl]-cyclopentyl}propansäure

Diese Verbindung wurde nach dem Verfahren des Beispiels 135 hergestellt, wobei jedoch in Stufe 3 c-4-Amino-c-2-(3-methylbutyl)-r-1-cyclohexancarbonsäure verwendet wurde. Das Produkt wurde in Form eines cremefarbenen Pulvers isoliert.

Gefunden: C 56,07, H 8,22, N 8,95 %

Für $C_{29}H_{52}N_4O_8S$

berechnet: C 56,47, H 8,50, N 9,08 %

HERSTELLUNGSBEISPIEL 13-{1-[(cis-4-Ethoxycarbonylcyclohexyl) carbamoyl]cyclopentyl}-
2-(aminomethyl)propansäure-t-butylester

(a) Eine Lösung aus 2-(Brommethyl)propensäure-t-butylester (20 g, 90,5 mmol) in trockenem Acetonitril (360 ml), die auf 0°C gekühlt worden war, wurde mit festem Kaliumcarbonat (15,63 g, 113 mmol) und dann mit einer Lösung aus Dibenzylamin (17,83 g, 90,5 mmol) in trockenem Acetonitril (600 ml) versetzt, was zu einem Temperaturanstieg von 10°C führte. Die Reaktionsmischung wurde 0,5 Stunden lang bei 0°C und dann 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und darauf zwischen Wasser und Diethylether aufgetrennt. Die Etherphase wurde wiederum mit Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und zum Rohprodukt (31 g) eingeeengt, das durch ein Silicagel-Kissen filtriert wurde. Man eluierte mit Hexan/CH₂Cl₂ (1:1) und erhielt 2-(Dibenzylaminomethyl)propensäure-t-butylester (23,8 g, 78 %) in Form eines Feststoffs, Smp. 62-63°C.

Gefunden: C 78,09, H 8,20, N 4,18 %

Für C₂₂H₂₇NO₂

berechnet: C 78,3, H 8,06, N 4,15 %

(b) Unter Rühren wurde zu einer unter Stickstoff auf -30°C gekühlten Lösung aus Diisopropylamin (14,98 g, 20,75 ml, 148 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (250 ml) tropfenweise n-Butyllithium (59,3 ml einer 2,5 M Lösung, 148 mmol) gegeben, wobei man die Temperatur unterhalb von -20°C hielt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei -20°C gerührt, dann auf -30°C heruntergekühlt, und man fügte tropfenweise Cyclopentancarbonsäure (8,05 g, 7,65 ml, 70,6 mmol) in einer kleinen Menge an trockenem Tetrahydrofuran hinzu. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C zwei Stunden lang gerührt, und in dieser Zeit bildete sich ein weißer Niederschlag. Die Lösung wurde dann auf -70°C abgekühlt, und eine Lösung aus 2-(Dibenzylaminomethyl)-propensäure-t-butylester (23,8 g,

70,6 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (35 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Man beließ die Reaktionsmischung über Nacht (unterhalb von -40°C), goß sie dann in geeiste Salzsäure (4,2 Äqu., End-pH = 2) und extrahierte das Produkt in Diethylether hinein. Die Etherschicht wurde mit Salzsäure und Wasser (2 x) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zum Rohprodukt (40 g) eingeengt. Dieses wurde über Silicagel (500 g) chromatographiert, wobei man mit Dichlormethan, das Methanol (0 bis 5%) enthielt, eluierte, und man erhielt nach Eindampfen der reinen Fraktionen 3-(1-Carboxycyclopentyl)-2-(dibenzylaminomethyl)propansäure-t-butylester in Form eines Öls (18,3 g, 57%).

Gefunden:	C 74,38, H 8,41, N 2,91 %
Für $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$	
berechnet:	C 74,47, H 8,26, N 3,10 %

(c) Der t-Butylester aus Stufe (b) oben (11,97 g, 26,54 mmol) wurde in trockenem Dichlormethan (200 ml) unter Stickstoff mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (10,19 g, 53 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (3,94 g, 29 mmol), Triethylamin (16,08 g, 22,15 ml, 159 mmol) und cis-4-Aminocyclohexan-carbonsäureethylester-Hydrochlorid (6,04 g, 20 mmol) versetzt. Nachdem man über Nacht bei Raumtemperatur hatte rühren lassen, wurde das Solvens abgezogen und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit verdünnter Salzsäure (2 x), verdünntem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zum Rohprodukt (15,5 g) eingeengt. Dieses wurde über Silicagel (400 g) chromatographiert, wobei mit 1 bis 10% Diethylether in Dichlormethan eluiert wurde. Eindampfen der gewünschten Fraktionen ergab 3-{1-[(cis-4-Ethoxycarbonyl-cyclohexyl)carbamoyl]-cyclopentyl}-2-(dibenzylaminomethyl)propansäure-t-butylester in Form eines Öls (11,43 g, 71%).

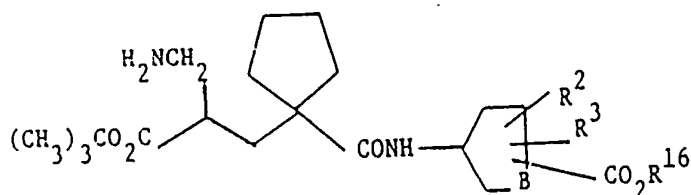
Gefunden:	C 73,38, H 8,87, N 4,42 %
Für $C_{37}H_{52}N_2O_5$	
berechnet:	C 73,48, H 8,67, N 4,68 %

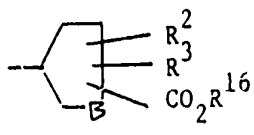
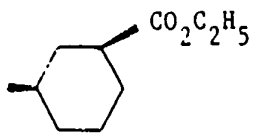
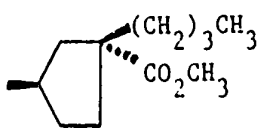
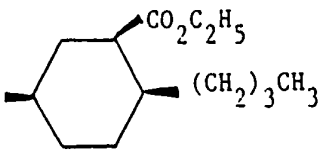
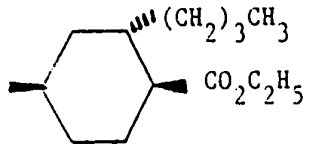
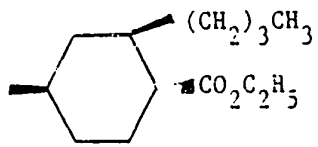
(d) Das Produkt aus Stufe (c) oben (4,6 g, 7,62 mmol) in Ethanol (75 ml) wurde in einer Wasserstoffatmosphäre (50 p s.i., 3,46 bar) über Palladium auf Aktivkohle (200 mg) bei Raumtemperatur über Nacht hydriert. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Solkaflok-Kissen filtriert, und das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt, wobei man das Rohprodukt in Form eines Öls erhielt. Dieses wurde in Diethylether gelöst und in verdünnte Salzsäure (pH 2) (2 x) hineinextrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit Diethylether, dann mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und eingeeengt, wobei man das Titel-Amin in Form eines Öls erhielt (2,91 g, 90%).

Gefunden:	C 64,80, H 9,28, N 6,76 %
Für $C_{23}H_{40}N_2O_5$	
berechnet:	C 65,06, H 9,50, N 6,60 %

HERSTELLUNGSBEISPIELE 2-6

Die folgenden Verbindungen wurden dem Verfahren des Herstellungsbeispiels 1 folgend hergestellt, wobei anstelle von cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure-ethylester in Stufe (c) der entsprechende Amino-cycloalkan-carbonsäureester verwendet wurde. Die Amin-Ausgangsverbindungen sind in der englischen Patentanmeldung Nr. 8903740.2 beschrieben.



Herstellungs- beispiel		Analyse % (Theoretische Werte in Klammern)		
		C	H	N
2		60.46 (61.88)	9.11 (9.05)	6.09 (6.19)
3		66.34 (66.28)	10.02 (9.95)	5.67 (5.95) ⁽¹⁾
4		Gummi Rf 0.69 (silica; CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H, 90:10:1)		
5		67.10 (67.46)	10.09 (10.06)	5.69 (5.83)
6		67.07 (67.46)	10.06 (10.06)	5.71 (5.83)

(1) 0.5 mol H₂O