

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 772 A5



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

5(51) A 61 K 31/19
A 61 K 31/24

DEUTSCHES PATENTAMT

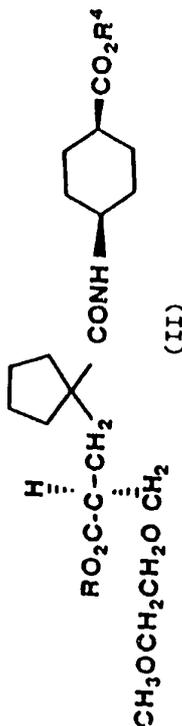
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 323 675 2	(22)	17.05.89	(44)	24.10.90
(31)	8811873.2	(32)	19.05.88	(33)	GB

(71) siehe (73)
 (72) Danilewicz, John CH.; Williams, Michael T., GB
 (73) Pfizer Inc., New York, US
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von enantiomeren Glutaramid-Verbindungen, die diuretisch wirken

(55) spiro-substituierte Glutaramid-derivate; S-enantiomere Form; biologisch aktiv; Inhibierung der neutralen Endopeptidase E.C.3.4.24.11; Potenzierung der Wirkungen von ANF; diuretisch; natriuretisch
 (57) S-enantiomere diuretische Mittel der Formel (II), worin R und R⁴ jeweils H sind oder einer der Substituenten R und R⁴ H und der andere eine biolabile Estergruppe ist, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und Zwischenstufen dafür. Formel (II)

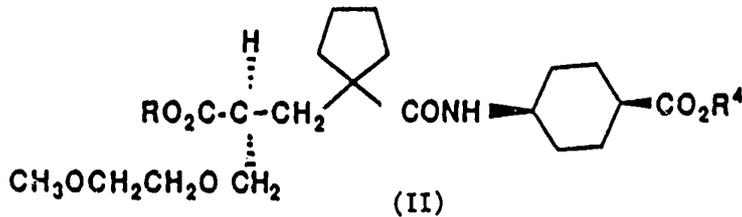


PLC 469 (SPC 7387)

PFIZER INC.
235 East 42nd Street
New York, N.Y. 10017
U S A

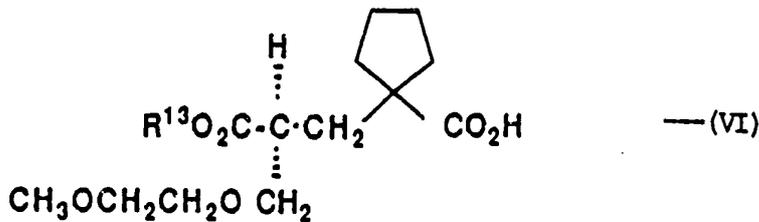
PATENTANSPRÜCHE

1.- Verfahren zur Herstellung einer S-enantiomeren Verbindung der Formel

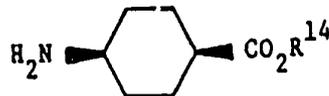


und pharmazeutisch annehmbarer Salze derselben, worin R und R⁴ jeweils H sind oder einer der Substituenten R und R⁴ H und der andere eine biolabile Estergruppe ist, wobei dieses Enantiomer im wesentlichen vom R-Enantiomer frei ist, gekennzeichnet durch die Stufen

(a) des Kuppelns einer S-enantiomeren Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel



worin R¹³ und R¹⁴ die gleiche Definition wie R und R⁴ mit Ausnahme von H haben oder selektiv entfernbare Carbonsäureschutzgruppen sind, und

(b) der Entfernung eines oder beider Substituenten R¹³ und R¹⁴ zur Bildung des Monoester- oder Dicarbonsäureproduktes der Formel (II), oder

(c) der Entfernung von R^{13} , des Veresterns des Produktes zur Bildung einer biolabilen Estergruppe und Entfernung von R^{14} zur Bildung des Produktes der Formel (II), worin R^4 H ist und R eine biolabile Estergruppe ist.

2.- Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^{13} einen N-Acetyl-(1R,2S)-ephedrinester bildet und R^{14} Ethyl ist und die Estergruppen durch Hydrierung entfernt werden, gefolgt von einer Hydrolyse, um die Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher R und R^4 beide H sind.

3.- Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^{13} Indanyl ist und R^{14} Benzyl ist und die Benzylgruppe entfernt wird, um die Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher R 5-Indanyl ist und R^4 H ist.

4.- Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^{13} t-Butyl ist und R^{14} Benzyl ist und diese Gruppen entfernt werden, um die Verbindung der Formel (II) zu ergeben, in welcher R und R^4 beide H sind.

5.- Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^{13} t-Butyl ist und R^{14} Benzyl ist und die t-Butylgruppe entfernt wird, das Produkt zur Bildung einer biolabilen Estergruppe bei R verestert und die Benzylgruppe entfernt wird.

6.- Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß die biolabile Estergruppe

Ethyl

Benzyl

1-(2,2-Diethylbutyryloxy)ethyl

2-Ethylpropionyloxymethyl

1-(2-Ethylpropionyloxy)ethyl

1-(2,4-Dimethylbenzoyloxy)ethyl

α -Benzoyloxybenzyl

1-(Benzoyloxy)ethyl

2-Methyl-1-propionylcxy-1-propyl

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 oder
5-Indanyl ist.

7.- Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung
(S)-cis-4-{1-/2-Carboxy-3-(2-methoxyethoxy)-propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure
hergestellt wird.

8.- Verfahren nach Anspruch 1, 3 oder 5, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung
(S)-cis-4-{1-/2-(5-Indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure
hergestellt wird.

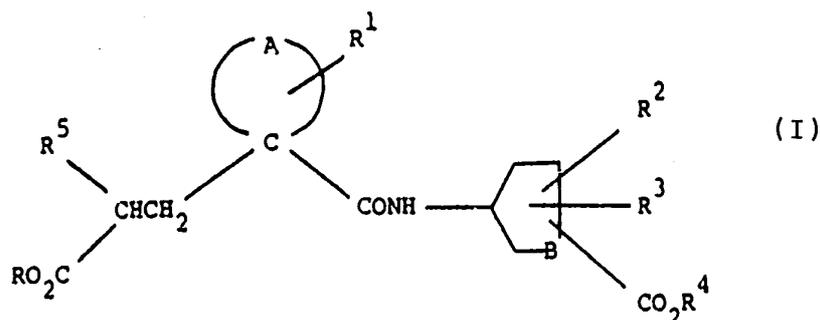
Verfahren zur Herstellung von enantiomeren Glutaramid-Verbindungen,
die diuretisch wirken

ANWENDUNGSGEBIET DER ERFINDUNG

Diese Erfindung bezieht sich auf bestimmte spiro-substituierte Glutaramid-derivate, die diuretische Mittel mit Eignung auf vielen verschiedenen therapeutischen Gebieten einschließlich der Behandlung verschiedener kardiovaskulärer Störungen, wie Hypertension und Herzversagen, sind.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Gemäß den Angaben in der europäischen Patentanmeldung 0274234 wird eine Reihe spiro-substituierter Glutaramid-derivate der Formel



beschrieben und beansprucht, worin

A einen 4- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring vervollständigt, der gesättigt oder monoungesättigt sein kann und nach Wunsch an einen weiteren gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring ankondensiert sein kann;

B $(\text{CH}_2)_m$ ist, worin m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist;

R und R⁴ jeweils unabhängig H, C₁-C₆-Alkyl, Benzyl oder eine alternative biolabile esterbildende Gruppe sind;

R¹ H oder C₁-C₄-Alkyl ist;

R² und R³ jeweils unabhängig H, OH, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy sind;

und

R⁵ C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Aryl(C₂-C₆-alkinyl), C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkenyl, C₁-C₆-Alkoxy, -NR⁶R⁷, -NR⁸COR⁹, -NR⁸SO₂R⁹ oder eine gesättigte heterocyclische Gruppe oder

C_1-C_6 -Alkyl, substituiert durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy, C_2-C_6 -Hydroxyalkoxy, C_1-C_6 -Alkoxy(C_1-C_6 -alkoxy), C_3-C_7 -Cycloalkyl, C_3-C_7 -Cycloalkenyl, Aryl, Aryloxy, Aryloxy(C_1-C_4 -alkoxy), Heterocyclyl, Heterocyclyloxy, $-NR^6R^7$, $-NR^8COR^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $-CONR^6R^7$, $-SH$, $-S(O)_pR^{10}$, $-COR^{11}$ oder $-CO_2R^{12}$,

ist; worin

R^6 und R^7 jeweils unabhängig H, C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl (nach Wunsch durch Hydroxy oder C_1-C_4 -Alkoxy substituiert), Aryl, Aryl(C_1-C_4 -alkyl), C_2-C_6 -Alkoxyalkyl oder Heterocyclyl sind, oder die beiden Gruppen R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoff, an welchen sie gebunden sind, eine Pyrrolidiny-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl- oder N-(C_1-C_4 -Alkyl)-piperazinylgruppe bilden;

R^8 H oder C_1-C_4 -Alkyl ist;

R^9 C_1-C_4 -Alkyl, CF_3 , Aryl, Aryl(C_1-C_4 -alkyl), Aryl(C_1-C_4 -alkoxy), Heterocyclyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder NR^6R^7 ist, worin R^6 und R^7 wie oben definiert sind;

R^{10} C_1-C_4 -Alkyl, Aryl, Heterocyclyl oder NR^6R^7 ist, worin R^6 und R^7 wie oben definiert sind;

R^{11} C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl ist;

R^{12} H oder C_1-C_4 -Alkyl ist; und

$p = 0, 1$ oder 2 ist;

und die pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben und Biovorläufer hierfür.

Die Verbindungen sind Inhibitoren der zinkabhängigen neutralen Endopeptidase E.C.3.4.24.11. Dieses Enzym ist beim Abbau verschiedener Peptidhormone einschließlich des atriellen natriuretischen Faktors (ANF) beteiligt, der vom Herzen sekretiert wird und eine potente vasodilatorische, diuretische und natriuretische Aktivität besitzt. Durch Inhibieren der neutralen Endopeptidase E.C.3.4.24.11 können die Verbindungen daher die biologischen Wirkungen von ANF potenzieren, und die Verbindungen sind insbesondere diuretische Mittel mit Eignung bei der Behandlung zahlreicher Störungen, einschließlich Hypertension, Herzversagen, Angina pectoris, Niereninsuffizienz, prämenstruelles Syndrom, zyklisches Ödem, Morbus Menière, Hyperaldo-

steronismus (primär und sekundär) und Hypercalciurie. Aufgrund ihrer Fähigkeit, die Wirkungen von ANF zu potenzieren, eignen sich die Verbindungen außerdem bei der Behandlung des Glaukoms. Als weiteres Ergebnis ihrer Fähigkeit, die neutrale Endopeptidase E.C.3.4.24.11 zu inhibieren, können die Verbindungen gemäß der Erfindung auch auf anderen therapeutischen Gebieten Aktivität haben, einschließlich z.B. der Behandlung von Asthma, Entzündungen, Schmerzen, Epilepsie, affektiven Störungen, Dementia und Alterverwirrtheit, Obesität und gastrointestinalen Störungen (insbesondere Diarrhoe und irritables Darmsyndrom), bei der Steuerung der Magensäuresekretion und der Behandlung von Hyperreninämie.

Besonders bevorzugte Verbindungen gemäß der europäischen Patentanmeldung 0274234 sind:

cis-4-{1-/2-Carboxy-3-(2-methoxyethoxy)-propyl}-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure und biolabile Esterderivate derselben einschließlich insbesondere der Indanylester; cis-4-{1-/2-(5-Indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl}-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure.

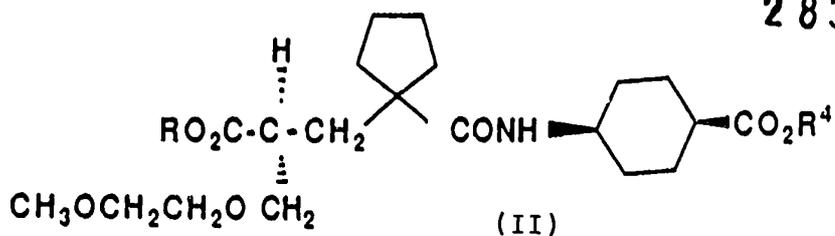
Es ist festzustellen, daß die beiden obigen Verbindungen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen und daher als R- und S-enantiomere Formen existieren.

ZIEL DER ERFINDUNG

Die Isomeren sind nun getrennt worden, und es wurde überraschenderweise gefunden, daß die biologische Aktivität ausschließlich im (+) Enantiomer der Disäure (II) ($R=R^4=H$) liegt, dem erfindungsgemäß die S-Konfiguration zugeschrieben wurde. Das R-Enantiomer ist praktisch inaktiv.

DARLEGUNG DES WESENS DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung stellt daher S-enantiomere Verbindungen der Formel:



bereit, worin R und R⁴ jeweils H ist oder ein Substituent von R und R⁴ H und der andere eine biolabile Estergruppe ist, wobei dieses Enantiomer vom R-Enantiomer im wesentlichen frei ist.

Unter 'vom R-Enantiomer im wesentlichen frei' wird verstanden, daß die Verbindungen der Formel (II) weniger als 10 %, vorzugsweise weniger als 5 %, des R-Enantiomers enthalten.

Die Bezeichnung 'biolabile esterbildende Gruppe' wird in der Technik gut verstanden und bedeutet eine Gruppe, die einen Ester liefert, der im Körper unter Freisetzung der entsprechenden Disäure der Formel (II), worin R und R⁴ beide H sind, leicht gespalten werden kann. Beispiele derartiger Ester umfassen insbesondere:

Ethyl

Benzyl

1-(2,2-Diethylbutyryloxy)ethyl

2-Ethylpropionyloxymethyl

1-(2-Ethylpropionyloxy)ethyl

1-(2,4-Dimethylbenzoyloxy)ethyl

α-Benzoyloxybenzyl

1-(Benzoyloxy)ethyl

2-Methyl-1-propionyloxy-1-propyl

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 und

5-Indanyl.

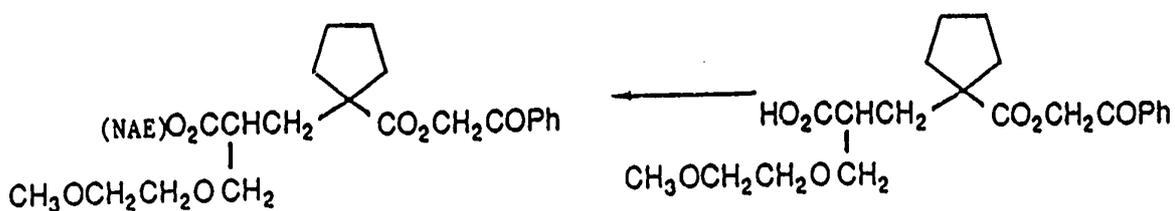
Eine besonders bevorzugte biolabile esterbildende Gruppe derselben ist 5-Indanyl.

Besonders bevorzugte Einzelverbindungen der Erfindung sind daher:
(S)-cis-4-{1-/2-Carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure und
(S)-cis-4-{1-/2-(5-Indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure.

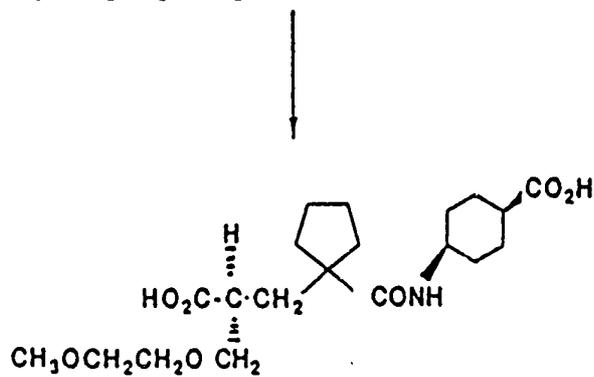
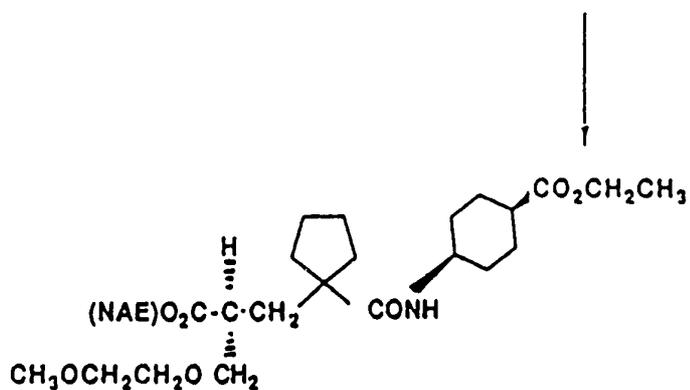
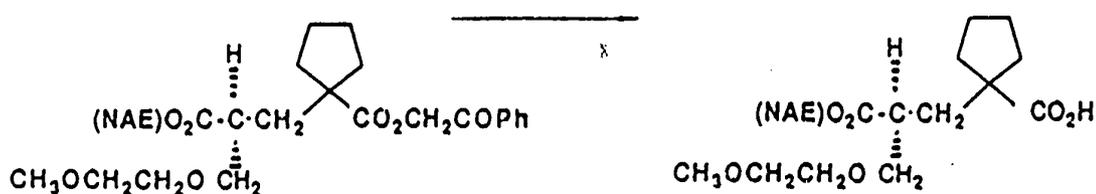
Die Verbindungen der Formel (II) werden im allgemeinen nach den bereits in der europäischen Patentanmeldung 0274234 beschriebenen Syntheseverfahren, jedoch unter Mitverwendung einer Auftrennstufe an irgendeinem zweckmäßigen Punkt in der Synthesefolge, hergestellt. Eine derartige Auftrennung kann nach bekannten Techniken, z.B. durch fraktionierte Kristallisation eines mit einer optisch aktiven Base gebildeten Salzes oder durch chromatographische Auftrennung eines diastereoisomeren Derivates, z.B. eines durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Alkohol gebildeten Esters, erreicht werden.

So kann bei einem Verfahren zur Herstellung der Bis-säure der Formel (II), worin R und R⁴ beide H sind, die folgende Syntheseweise angewendet werden, in welcher (NAE) den N-Acetyl-(1R, 2S)-ephedrin-ester bedeutet.

Schema 1



Auftrennung
↓

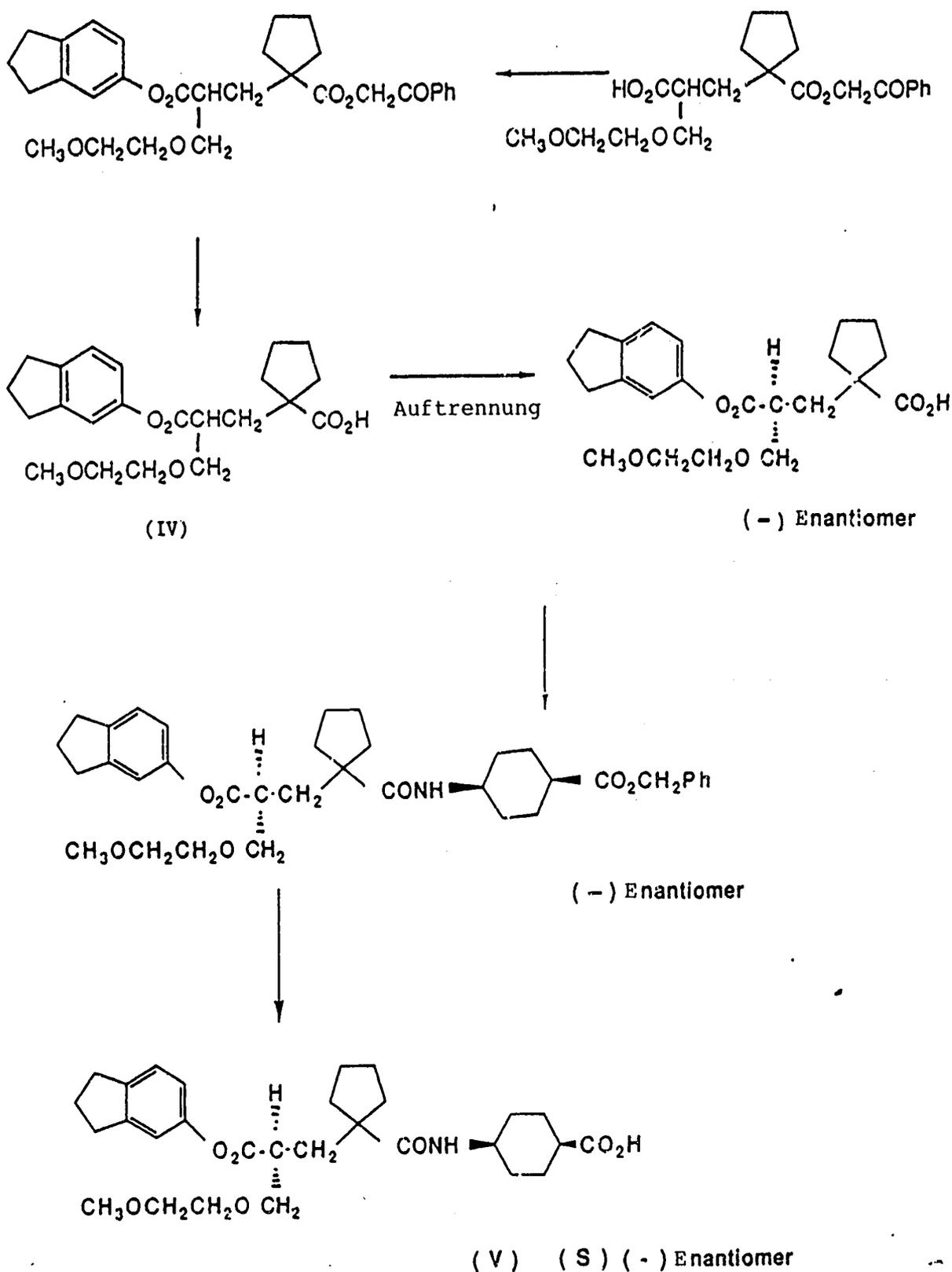


(III) (S) (+) Enantiomer

Bei diesem Verfahren wird N-Acetyl-(1R,2S)-ephedrin an 2-(2-Methoxyethoxymethyl)-3-[1-(phenacyloxycarbonyl)cyclopentyl]-propansäure (hergestellt, wie in der europäischen Patentanmeldung 0274234 beschrieben) z.B. unter Verwendung einer Carbodiimid-Kupplungsreaktion gekuppelt. Die Auftrennung des anfallenden Diesterproduktes kann durch Chromatographie an Siliciumdioxid erfolgen. Das geforderte abgetrennte Diastereoisomer wird mit Zink in Eisessig zur Entfernung der Phenacylestergruppe behandelt, und das Produkt wird mit cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure-ethylester, wiederum unter Verwendung einer Carbodiimid-Kupplungsreaktion, gekuppelt. Die Estergruppen werden schließlich durch katalytische Hydrierung entfernt, gefolgt von einer milden alkalischen Hydrolyse, um die Dicarbonsäure (III) als ihr rechtsdrehendes ϵ -Enantiomer zu ergeben.

Bei einem weiteren Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (II), worin R 5-Indanyl ist und R⁴ H ist, kann die folgende Synthesefolge eingesetzt werden:

Schema 2

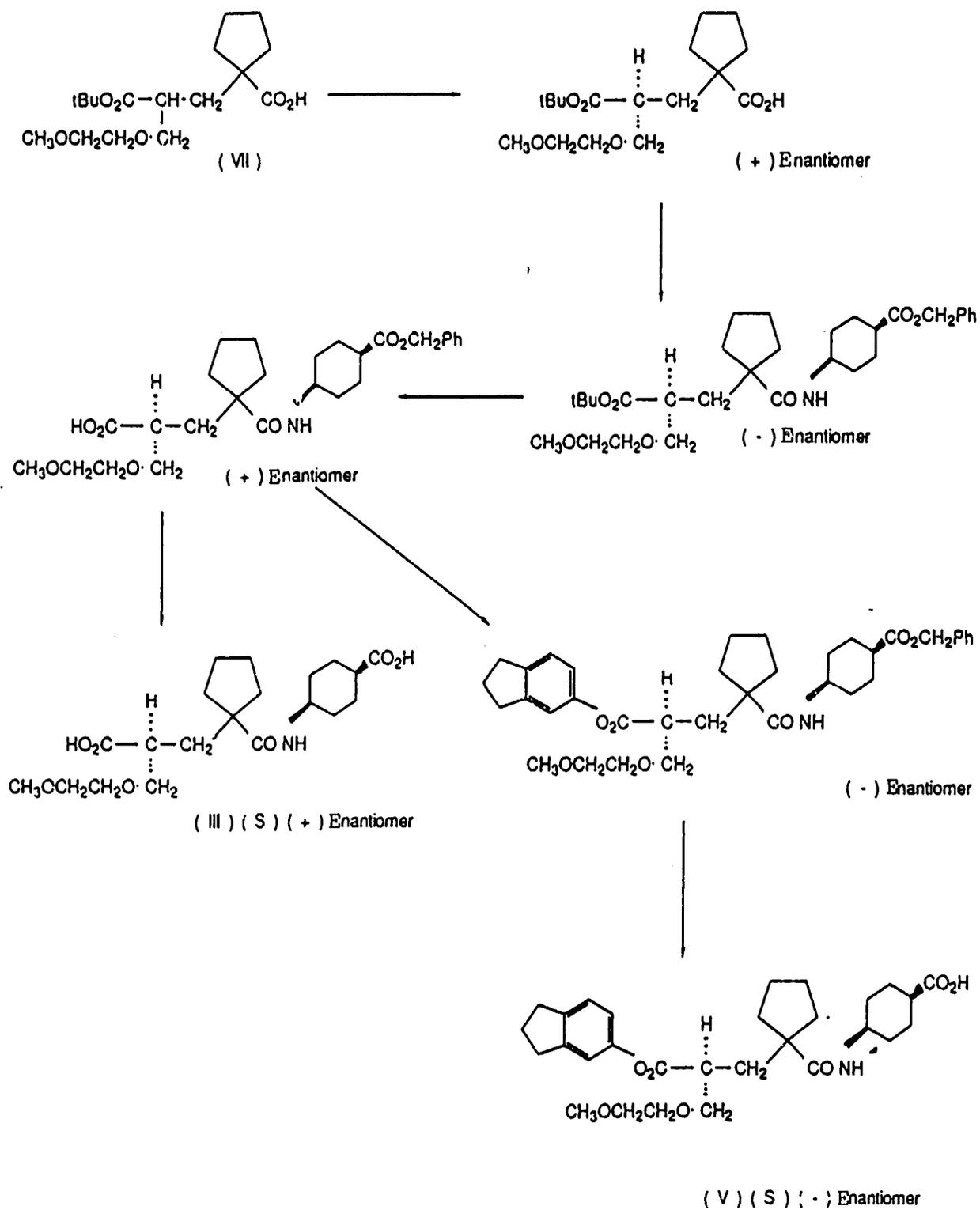


Bei diesem Verfahren wird eine ähnliche Folge eingehalten, der Indanylester (IV) wird jedoch durch fraktionierte Kristallisation seines (+) Pseudoephedrinsalzes aufgetrennt. Eine Lösung des abgetrennten Salzes wird angesäuert, und die freie Carbonsäure wird als das reine S(-) Enantiomer isoliert. Andere Salze, die als Auftrennmittel für diese Stufe verwendet werden können, sind z.B. Salze mit 1-Cinchonidin, 1-Ephedrin, S(-)- α -Methylbenzylamin, (S,S) (+)2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol, L-Phenylalaninol und Dehydroabietylamin. Die absolute Stereochemie wurde durch Vergleich mit einem durch asymmetrische Synthese hergestellten Material als S-Konfiguration bestimmt. Die optische Reinheit wurde durch chirale NMR-Untersuchung bestimmt. Dieses Produkt wird mit Benzyl-cis-4-amino-1-cyclohexancarboxylat wie oben beschrieben gekuppelt, und die Benzylgruppe wird anschließend durch katalytische Hydrierung unter Bildung des linksdrehenden S-enantiomeren Indanylesters (V) entfernt.

Die enzymatische Hydrolyse dieses Produktes ergab, wie nachgewiesen wurde, das rechtsdrehende S-Enantiomer der Disäure (III).

Ein anderes Verfahren zur Herstellung entweder der Dicarbonsäure der Formel (III) oder von deren Indanylester der Formel (V) wird in Schema 3 gezeigt. Bei diesem Verfahren wird 1-(2-t-Butoxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl-1-cyclopentancarbonsäure durch fraktionierte Kristallisation ihres (+)Pseudoephedrinsalzes aufgetrennt. Die oben angegebenen, alternativen Salze können in dieser Stufe ebenfalls verwendet werden. Dann wird das (+) Enantiomer an Benzyl-cis-4-aminocyclohexancarboxylat gekuppelt, indem man z.B. cyclisches Propanphosphonsäureanhydrid als Kondensierungsmittel verwendet. Die t-Butylestergruppe wird durch Behandlung mit Trifluoressigsäure entfernt und liefert den Monobenzylester. Dieser kann dann entweder einer katalytischen Hydrierung zur Bildung der Dicarbonsäure (III) unterworfen oder mit 5-Indanyl verestert werden, gefolgt von einer katalytischen Hydrierung, um den Indanylester (V) zu ergeben.

Schema 3



Die entsprechenden Reagenzien und Bedingungen für die oben beschriebenen verschiedenen Kupplungs- und Schutzgruppenentfernungsstufen sowie Verfahren zur Bestimmung der biologischen Aktivität der Produkte der Formel (II) und der entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzungen und Dosierungsbereiche für ihre Verwendung werden in der europäischen Patentanmeldung 0274234 beschrieben.

AUSFÜHRUNGSBEISPIELE

Die Erfindung wird mit Bezug auf die folgenden Versuchsbeispiele besonders veranschaulicht. Die Reinheit der Verbindungen wurde routinemäßig durch Dünnschicht-Chromatographie unter Verwendung von Merck Kieselgel 60 F₂₅₄-Platten überwacht. ¹H-NMR-Spektren wurden unter Verwendung eines Nicolet QE-300 Spektrometers aufgezeichnet und stimmen in allen Fällen mit den vorgeschlagenen Strukturen überein.

BEISPIEL 1

(2S)-(2-Methoxyethoxymethyl)-3- $\sqrt{1}$ -(phenacyloxycarbonyl)cyclopentyl/propansäure-N-acetyl-(1R,2S)-ephedrin-ester

N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (5,66 g, 24,5 mMol) wurde unter Rühren zu einer eiskalten Lösung von N-Acetyl-(1R,2S)-ephedrin (4,24 g, 20,46 mMol), 2-(2-Methoxyethoxymethyl)-3- $\sqrt{1}$ -(phenacyloxycarbonyl)cyclopentyl/propansäure (8,43 g, 21,48 mMol) und 4-Dimethylaminopyridin (1,23 g, 10 mMol) in trockenem Methylenchlorid (100 ml) zugefügt. Nach 1 h wurde die Lösung sich auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 2,5 d gerührt. Die Suspension wurde filtriert, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde nacheinander mit 0,5n Salzsäure, Wasser, gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen. Trocknen (MgSO₄) und Einengen ergab die rohe Mischung der Diastereoisomeren als Öl (12,5 g), das an Siliciumdioxid unter Eluieren mit Hexan, das ansteigende Verhältnisse von Ethylacetat (4:6 bis 1:9) enthielt, chromatographiert wurde. Die schneller wandernde

Komponente mit Rf 0,45 (Siliciumdioxid; Ethylacetat) war das gewünschte Diastereoisomer und wurde nach Einengen der relevanten Fraktionen als Harz erhalten (5,21 g, 44 %); $[\alpha]_D^{25}$ -34,1°; $[\alpha]_{365}^{25}$ -111,0° (c = 1,0, CH₂Cl₂).

Analyse für C₃₃H₄₃NO₈ ber.: C 68,14 H 7,45 N 2,41 %
gef.: C 68,19 H 7,59 N 2,46

Das andere Diastereoisomer hatte einen Rf-Wert von 0,35 (Siliciumdioxid; Ethylacetat); $[\alpha]_D^{25}$ -21,5°; $[\alpha]_{365}^{25}$ -67,3° (c = 1,0; CH₂Cl₂).

BEISPIEL 2

(2S)-(2-Methoxyethoxymethyl)-3-(1-carboxycyclopentyl)propansäure-N-acetyl-(1R,2S)-ephedrin-ester

Eine Lösung von (2S)-(2-Methoxyethoxymethyl)-3-/1-(phenacyloxy-carbonyl)cyclopentyl/propansäure-N-acetyl-(1R,2S)-ephedrin-ester (5,17 g, 8,89 mMol) in Eisessig (40 ml) wurde mit aktiviertem Zinkstaub (3,0 g, 47,7 mMol) bei Raumtemperatur 2 h unter Stickstoff gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei Spuren von Essigsäure durch Azeotropbildung mit Toluol entfernt wurden. Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst, und die Lösung wurde mit 1N Natriumhydroxidlösung (12 ml) extrahiert und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Extrakte wurden mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeengt und ergaben das Titelprodukt als dickes Öl (4,03 g, 98 %).

Analyse für C₂₅H₃₇NO₇ (0,3 H₂O) ber.: C 64,03 H 8,08 N 2,99 %
gef.: C 63,96 H 8,21 N 2,87
 $[\alpha]_D^{25}$ -34,9°; $[\alpha]_{365}^{25}$ -115,4° (c = 1,03; CH₂Cl₂).

BEISPIEL 3

3-{1-[(cis-4-Ethoxycarbonylcyclohexyl)carbamoyl/cyclopentyl]}-(2S)-(2-methoxyethoxymethyl)propansäure-N-acetyl-(1R,2S)-ephedrin-ester

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (3,32 g, 17,34 mMol) wurde unter Rühren zu einer eiskalten Mischung aus dem Produkt von Beispiel 2 (3,98 g, 8,58 mMol), cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure-ethylester-hydrochlorid (2,70 g, 13 mMol), 1-Hydroxybenzotriazol (1,17 g, 8,67 mMol) und N-Methylmorpholin (3,07 g, 30,34 mMol) in trockenem Methylenchlorid (30 ml) zugefügt. Nach 15 min wurde die Mischung sich auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abgedampft und der Rückstand zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser, 2n Salzsäure, Wasser, gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde abgedampft und ergab ein Harz, das unter Eluieren mit Ethylacetat an Siliciumdioxid chromatographiert wurde. Eine weitere Chromatographie der produkthaltigen Fraktionen an Siliciumdioxid unter Eluieren mit einer Mischung aus Hexan und Ethylacetat (15:85) ergab die Titelverbindung als Harz (4,65 g, 88 %). $[\alpha]_D^{25} -30,3^\circ$, $[\alpha]_{365}^{25} -101,3^\circ$ ($c = 1,01$; CH_2Cl_2).

Analyse für $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_8$ ber.: C 66,21 H 8,50 N 4,54 %
 gef.: C 66,16 H 8,66 N 4,45

BEISPIEL 4

(S)-cis-4-{1-[2-Carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl]-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure

Das Diesterprodukt von Beispiel 3 (4,52 g, 7,33 mMol) in einer Mischung von Ethanol (50 ml) und Wasser (50 ml) wurde über 10 % Palladium auf Tierkohle als Katalysator (2,5 g) bei 4,1 bar und Raumtemperatur 24 h hydriert. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen, und das Monoesterprodukt wurde in 1n Natriumhydroxid (30 ml) extrahiert, wobei der Ether mit Wasser (30 ml) gewaschen wurde. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit Diethylether gewaschen und bei Raumtemperatur 3 d stehen gelassen. Die Lösung wurde

mit Salz gesättigt, mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Umkristallisation aus einer Mischung von Hexan und Ethylacetat ergab das Titelprodukt als weißen Feststoff (2,32 g, 79 %); Fp. 107,5-108°C. $[\alpha]_D^{25} +2,7^\circ$, $[\alpha]_{365}^{25} +5,1^\circ$ ($c = 1,58$; CH_2Cl_2)

Analyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_7$ ber.: C 60,13 H 8,33 N 3,51 %
gef.: C 60,18 H 8,44 N 3,82

BEISPIEL 5

Phenacyl-1- α -(5-indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl- β -1-cyclopentancarboxylat

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (31,1 g, 0,1625 Mol) wurde unter Rühren zu einer Lösung von 2-(2-Methoxyethoxymethyl)-3- β -(phenacyloxycarbonyl)cyclopentylpropansäure (49 g, 0,125 Mol), 5-Indanol (83,6 g, 0,625 Mol), 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat (18,6 g, 0,1375 Mol) und N-Methylmorpholin (16,3 g, 0,1625 Mol) in Methylenchlorid (100 ml) zugefügt. Die Lösung wurde bei Umgebungstemperatur 18 h gerührt, mit weiterem Methylenchlorid (300 ml) verdünnt und nacheinander mit Wasser (2 x 100 ml), 2n Salzsäure (2 x 100 ml) und gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (2 x 100 ml) gewaschen. Trocknen (MgSO_4) und Einengen ergab ein Öl (129 g), das an Siliciumdioxid (1 kg) unter Eluieren mit Hexan, das ansteigende Verhältnisse von Ethylacetat (4:1 bis 2:1) enthielt, chromatographiert wurde, um den Titeldiester als blaßgelbes Öl zu ergeben (54,5 g; 86 %); Rf 0,54 (Siliciumdioxid; Hexan-Ethylacetat 2:1).

BEISPIEL 6

1- α -(5-Indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl- β -1-cyclopentancarbonsäure

Aktivierter Zinkstaub (36 g, 0,554 Mol) wurde portionsweise innerhalb von 45 min unter Rühren zu einer Lösung des Diesters

von Beispiel 5 (54 g, 0,106 Mol) in Eisessig (378 ml) zugefügt, wobei man die Temperatur auf 32°C ansteigen ließ. Nach 18-stündigem Rühren wurde ein weiterer Anteil aktivierter Zinkstaub (36 g, 0,554 Mol) zugefügt, und die Mischung wurde eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat zu einem Öl eingengt (46 g), das an Siliciumdioxid (500 g) unter Eluieren mit Hexan, das ansteigende Verhältnisse von Ethylacetat (4:1 bis 1:1) enthielt, chromatographiert wurde, um den Titlester als farbloses Öl zu ergeben (37,8 g, 9,5 %); Rf 0,23 (Siliciumdioxid; Hexan-Ethylacetat 2:1).

Dieses Produkt konnte weiter als sein Isopropylaminsalz, Fp. 76-8°C (Hexan), gekennzeichnet werden.

Analyse für $C_{23}H_{39}NO_6$	ber.:	C 66,79	H 8,75	N 3,12 %
	gef.:	C 66,19	H 8,64	N 3,04

BEISPIEL 7

(S)-1-/2-(5-Indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarbonsäure

Eine heiße Lösung von (+)Pseudoephedrin (1,98 g) in Ethylacetat (6 ml) wurde unter Rühren in eine gekühlte Lösung von 1-/2-(5-Indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarbonsäure (4,68 g) in Toluol (6 ml) eingeleitet, wobei die Temperatur auf 35°C ansteigen gelassen wurde. Die anfallende klare Lösung wurde zur Einleitung der Kristallisation abgekühlt und bei 5°C einige Stunden granuliert. Filtrieren und Trocknen ergaben das rohe (+)Pseudoephedrinsalz der (S)-Säure (4,0 g, 60 %) als weißen Feststoff; Fp. 98-102°C. Die Umkristallisation von 3,5 g dieses Materials aus einer Mischung von Toluol (10,5 ml) und Ethylacetat (10,5 ml) ergab das (+)-Pseudoephedrinsalz der Titelverbindung (2,2 g, 62,8 % Ausbeute) als weiße Kristalle; Fp. 111-3°C. $[\alpha]_D^{25} + 25,1^\circ$ (c=5; MeOH).

Analyse für $C_{32}H_{45}NO_7$	ber.:	C 69,16	H 8,16	N 2,51 %
	gef.:	C 69,19	H 8,20	N 2,38

Eine Probe dieses Salzes (2 g) wurde in einer Mischung von Hexan (5 ml), Ethylacetat (5 ml) und Wasser (10 ml) suspendiert, und konz. Salzsäure wurde zugetropft, um den pH der wässrigen Phase auf 1,5 einzustellen. Die beiden Phasen der Lösung wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit einer 1:1-Mischung von Ethylacetat:Hexan (10 ml) gewaschen. Einengen der vereinigten organischen Schichten ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (1,2 g, 85 % aus Salz); $[\alpha]_D^{20} -3,5^\circ$ (c=5; MeOH); Rf 0,41 (Siliciumdioxid; Toluol:Essigsäure 8:2).

Analyse für $C_{22}H_{30}O_6$ ber.: C 67,67 H 7,74 %
 gef.: C 67,25 H 7,77

Eine chirale NMR-Untersuchung dieses Produktes wies dieses als praktisch reines S-Enantiomer aus, das nur 4 % des R-Enantiomers enthielt.

BEISPIEL 8

(S)-Benzyl-cis-4-{1-/2-(5-indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarboxylat

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (337,5 mg, 1,76 mMol) wurde unter Rühren zu einer Lösung von (S)-1-/2-(5-Indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarbonsäure (625 mg, 1,6 mMol), Benzyl-cis-4-amino-1-cyclohexancarboxylat-p-toluolsulfonat (700 mg, 1,73 mMol), 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat (240 mg, 1,78 mMol) und N-Methylmorpholin (560 mg, 5,5 mMol) in Methylenchlorid (3,75 ml) zugefügt. Die Lösung wurde unter Umgebungstemperatur 18 h gerührt, unter Vakuum eingengt, und der Rückstand wurde zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Der organische Extrakt wurde nacheinander mit 1n Salzsäure, gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen. Trocknen ($MgSO_4$) und Einengen ergab ein Öl (0,9 g), das an Siliciumdioxid (25 g) unter Eluieren mit Hexan, das ansteigende Verhältnisse von Ethylacetat enthielt (4:1 bis 3:1), chromatographiert wurde, um den geforderten Diester als Öl zu ergeben (830 mg, 86 %); $[\alpha]_D^{20} -3,3^\circ$

(c=1; MeOH), Rf 0,52 (Siliciumdioxid; Ethylacetat).

Analyse für $C_{36}H_{47}NO_7$ (0,5 H_2O) ber.: C 70,33 H 7,87 N 2,28 %
gef.: C 70,32 H 7,74 N 2,19

BEISPIEL 9

(S)-cis-4-{1-/2-(5-Indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure

Eine Lösung von (S)-Benzyl-cis-4-{1-/2-(5-indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarboxylat (597 mg, 0,986 mMol) in 5-%igem wässrigem Ethanol (10 ml) wurde über 10 % Palladium auf Tierkohle als Katalysator (60 mg) bei 4,1 bar und Raumtemperatur 3,5 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Diethylether (50 ml) gelöst, und die Lösung wurde durch Filtrieren geklärt und auf ein geringes Volumen (etwa 5 ml) konzentriert, als die Kristallisation erfolgte. Nach Granulieren, Filtrieren und Trocknen erhielt man den Titelester (390 mg, 77 %) als weiße Kristalle; Fp. 107-9°C; $[\alpha]_D^{20}$ -5,8° (c=1; MeOH); Rf 0,40 (Siliciumdioxid; Toluol:Dioxan:Essigsäure 90:24:5).

Analyse für $C_{29}H_{41}NO_7$ ber.: C 67,55 H 8,01 N 2,72 %
gef.: C 67,45 H 8,18 N 2,63

BEISPIEL 10

(S)-1-/2-(t-Butoxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarbonsäure

Eine Lösung von 1-/2-(t-Butoxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarbonsäure (110,1 g, 0,333 Mol) in Hexan (550 ml) wurde mit (+) Pseudoephedrin (55,1 g, 0,333 Mol) behandelt, und die Mischung wurde zum Rückfluß erhitzt. Die anfallende Lösung wurde zum Einleiten der Kristallisation abgekühlt und 1 h bei 5°C zum Granulieren der Kristalle gerührt.

Nach Kühlen bei 5°C über Nacht, Filtrieren, Waschen mit Hexan (200 ml) und Trocknen erhielt man das rohe (+) Pseudoephedrin-

salz der (S)-Säure (89,9 g, 54,4 %) als weißen Feststoff; Fp. 76-80°C. Zweimaliges Umkristallisieren von 30 g dieses Materials aus Hexan (225 ml) ergab das (+)Pseudoephedrinsalz der Titelverbindung (21,45 g, 71,5 % Ausbeute) als weiße Kristalle; Fp. 86-7°C; $[\alpha]_D^{20} +34,9^\circ$ (c=1; MeOH).

Analyse für $C_{27}H_{45}NO_7$ ber.: C 65,42 H 9,15 N 2,82 %
gef.: C 65,21 H 9,23 N 2,91

Eine Probe dieses Salzes (10 g) wurde in Hexan (50 ml) suspendiert und mit 2n Salzsäure (15 ml) behandelt (der pH der wässrigen Phase betrug 1,5). Die beiden Phasen der Lösung wurden getrennt, und die Hexanphase wurde mit Wasser (15 ml) gewaschen. Eindampfen der organischen Schicht ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (6,3 g, 94 % aus dem Salz); $[\alpha]_D^{20} +2,9^\circ$ (c=2; MeOH); Rf 0,44 (Siliciumdioxid; Diethylether: Hexan:Essigsäure 75:25:1).

Analyse für $C_{17}H_{30}O_6$ ber.: C 61,79 H 9,15 %
gef.: C 61,41 H 9,17

Eine chirale NMR-Bestimmung dieses Produktes wies dieses als praktisch reines (S)-Enantiomer aus, das nur 3 % des (R)-Enantiomers enthielt.

BEISPIEL 11

(S)-Benzyl-cis-4-{1-/2-(t-butoxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl-/1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarboxylat

Eine Lösung von (S)-1-/2-(t-Butoxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl-/1-cyclopentancarbonsäure (6,61 g, 0,02 Mol) in Methylenchlorid (40 ml) wurde mit Benzyl-cis-4-amino-1-cyclohexancarboxylat-p-toluolsulfonat (8,11 g, 0,02 Mol) und Wasser (26 ml), mit 5n wässrigem Natriumhydroxid auf pH 8,5 eingestellt, behandelt. Zur Zwei-Phasen-Lösung wurde unter Rühren cyclisches Propanphosphonsäureanhydrid (17,8 g einer handelsüblichen, 50-%igen Gew./Gew.-Lösung in Methylenchlorid, 0,028 Mol) innerhalb von 45 min mit tropfenweiser Zugabe von 5n wässriger Natriumhydroxidlösung zwecks Aufrechterhaltung des pH bei 8,5

zugefügt. Die Mischung wurde 18 h gerührt und dann mit weiterem Benzyl-cis-4-amino-1-cyclohexancarboxylat-p-toluolsulfonat (2,03 g, 0,005 Mol) und cyclischem Propanphosphonsäureanhydrid (12,7 g einer 50-%igen Gew./Gew.-Lösung, 0,02 Mol) behandelt, wobei der pH der wässrigen Phase durch Zugabe von 5n wässriger Natriumhydroxidlösung auf 8,5 gehalten wurde. Nach Rühren für eine weitere Stunde wurden die Phasen getrennt, und die organische Phase wurde mit Wasser (20 ml) gewaschen und zu einem Öl (13,04 g) eingengt, das an Siliciumdioxid (300 g) chromatographiert wurde. Eluieren mit Hexan, das ansteigende Verhältnisse von Ethylacetat (4:1 bis 7:3) enthielt, ergab den geforderten Diester als Öl (8,12 g, 79,1 %); $[\alpha]_D -0,4^\circ$ (c=2; MeOH), Rf 0,55 (Siliciumdioxid; Ethylacetat).

BEISPIEL 12

(S)-Benzyl-cis-4-{1-/2-carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarboxylat

Zu (S)-Benzyl-cis-4-{1-/2-(t-butoxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarboxylat (50 g, 0,0917 Mol) wurde Trifluoressigsäure (100 ml, 1,298 Mol) unter Rühren und Kühlen zugefügt, um die Temperatur unter 25°C zu halten. Die Lösung wurde 18 h stehen gelassen, unter Vakuum eingengt, und der Rückstand (50,2 g) wurde in Ethylacetat (250 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser (250 ml), mit wenig gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung auf pH 3,0 eingestellt, und dann mit weiterem Wasser (30 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde eingedampft und ergab die Titelverbindung als blaß bernsteinfarbenes Öl (44,19 g, 98,4 %); $[\alpha]_D +0,9^\circ$ (c=1; MeOH); Rf 0,76 (Siliciumdioxid; Methylenchlorid:Methanol:Essigsäure 90:10:1)

BEISPIEL 13

(S)-Benzyl-cis-4-{1-/2-(5-indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarboxylat

Eine Lösung von (S)-Benzyl-cis-4-{1-/2-carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarboxylat (12,2 g, 0,025 Mol) in Methylenchlorid (12,2 ml) wurde mit 5-Indanol (6,7 g, 0,05 Mol) und dann mit cyclischem 1-Propanphosphonsäureanhydrid (52,3 g einer handelsüblichen 50-%igen Gew./Gew.-Lösung in Methylenchlorid, 0,0825 Mol) behandelt. Die Lösung wurde 17 h bei Umgebungstemperatur gerührt und nacheinander mit Wasser (50 ml), 0,5m wässrigem Kaliumhydroxid (20 ml) und Wasser (12 ml) gewaschen. Trocknen (MgSO_4) und Einengen ergab ein Öl (16,54 g), das an Siliciumdioxid (60 g) unter Eluieren mit Hexan, das ansteigende Verhältnisse von Ethylacetat (3:1 bis 1:1) enthielt, chromatographiert wurde und den Titeldiester als blaß-gelbes Öl ergab (10,9 g, 72,1 %); $[\alpha]_D -3,3^\circ$ (c=1; MeOH); R_f 0,52 (Siliciumdioxid; Ethylacetat); R_f 0,35 (Siliciumdioxid; Ethylacetat:Toluol 1:1).

Dieses Material ist identisch mit dem in Beispiel 8 beschriebenen und wird in identischer Weise in (S)-cis-4-{1-/2-(5-Indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure (wie in Beispiel 9 beschrieben) umgewandelt.

BEISPIEL 14

(S)-cis-4-{1-/2-Carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure

Eine Lösung von (S)-Benzyl-cis-4-{1-/2-carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl/-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarboxylat (4,0 g, 8,18 mMol) in 5-%igem wässrigem Ethanol (20 ml) wurde über 5 % Palladium auf Tierkohle als Katalysator (0,4 g 50-%iger nasser Katalysator) bei 4,1 bar und Raumtemperatur 18 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum eingengt. Der Rückstand (3,42 g) wurde aus Ethylacetat (13,7 ml) umkristallisiert und ergab die Titeldisäure (2,15 g, 63 %) als weiße Kristalle; $F_p. 108,5-9,1^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D +1,4^\circ$ (c=1; MeOH); R_f 0,55 (Siliciumdioxid; Methylenchlorid: Methanol:Essigsäure 90:10:1).

Analyse für $C_{20}H_{33}NO_7$ ber.: C 60,13 H 8,33 N 3,51 %
 gef.: C 60,11 H 8,34 N 3,36

Dieses Material ist mit dem in Beispiel 4 beschriebenen identisch. Eine chirale NMR-Bestimmung dieses Produktes wies es als praktisch reines (S)-Enantiomer mit einem Gehalt an (R)-Enantiomer von nur 3 % aus.

AKTIVITÄTSDATEN

Die Aktivität des Racemates und der getrennten Enantiomeren der cis-4-{1-/2-Carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl}-1-cyclopentancarboxamido}-1-cyclohexancarbonsäure wurde durch Messen ihrer Fähigkeit zum Inhibieren der neutralen Endopeptidase E.C.3.4.24.11 in vitro oder zum Induzieren der Natriurese in der Maus in vivo nach den in der europäischen Patentanmeldung 0274234 beschriebenen Verfahren bestimmt.

Enantiomer	IC ₅₀ gegen E.C.3.4.24.11 (molar)	Natriurese in der Maus (i.v.)
(±) R,S	$4,8 \times 10^{-8}$	aktiv bei 3 mg/kg
(±) S	$3,9 \times 10^{-8}$	aktiv bei 1,5 mg/kg
(-) R	weniger als 10^{-6}	inaktiv bei 3 mg/kg