(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 32 155 T2** 2004.08.19

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 719 779 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 32 155.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP95/01139**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 921 127.7**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/002549**
(86) PCT-Anmeldetag: **07.06.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **01.02.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.07.1996**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **19.11.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.08.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 513/04**
C07D 277/06, C07D 211/60, A61K 31/425

(30) Unionspriorität:

16548194	**18.07.1994**	**JP**
19918094	**24.08.1994**	**JP**
30646894	**09.12.1994**	**JP**

(73) Patentinhaber:
Eisai Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(72) Erfinder:
OINUMA, Hitoshi, Ibaraki 305, JP; SUDA, Shinji, Ibaraki 302, JP; YONEDA, Naoki, Ibaraki 305, JP; KOTAKE, Makoto, Chiba 270-11, JP; MIZUNO, Masanori, Kashima-gun 314-03, JP; MATSUSHIMA, Tomohiro, Ibaraki 305, JP; FUKUDA, Yoshio, Ibaraki 305, JP; SAITO, Mamoru, Ibaraki 305, JP; MATSUOKA, Toshiyuki, Ibaraki 305, JP; ADACHI, Hideyuki, Ibaraki 300-03, JP; NAMIKI, Masayuki, Ibaraki 305, JP; SUDO, Takeshi, Ibaraki 300, JP; MIYAKE, Kazutoshi, Ibaraki 300-12, JP; OKITA, Makoto, Ibaraki 305, JP

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE THIAZOLO [3,2-ALPHA]AZEPINDERIVATE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG:

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder ein pharmakologisch annehmbares Salz davon, sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung. Genauer betrifft die vorliegende Erfindung ein neues substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder ein pharmakologisch annehmbares Salz davon, das als Medikament nützlich ist, sowie ein industriell vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung dieses Derivats.

BESCHREIBUNG DES STANDES DER TECHNIK:

[0002] In den letzten Jahren wurden Inhibitoren gegen neuturale End-Peptidase (NEP-24, 11, nachfolgend als NEP abgekürzt) und Angiotensin I-umwandelndes Enzym (nachfolgend als ACE abgekürzt) als neue Heilmittel gegen Herzversagen erkannt.

[0003] Artrialnatriuretisches Peptid (nachfolgend als ANP abgekürzt) ist ein Hormon, das im lebenden Körper vorkommt, das nicht nur potente hydrouretische und natriuretische Aktivitäten und eine vasodilierende Wirkung zeigt, sondern ferner eine inhibitorische Wirkung gegen die Freisetzung von Norepinephrin durch Depression der sympathetischen Nerven, eine Aktivität der Inhibierung der Sekretion von Renin aus der Niere und eine Aktivität der Inhibierung der Sekretion von Aldesteron aus den Adrenalindrüsen, und darüber hinaus eine perfusionsabsenkende Aktivität durch Verstärkung der venösen Wasserdurchlässigkeit usw. Die Aktivitäten von ANP bei Patienten, die beispielsweise an kongestivem Herzversagen, begleitet von einer verstärkten Vorbelastung, leiden, werden als zur Behandlung von nicht nur Herzversagen, sondern auch Hochdruck als bevorzugt angesehen.

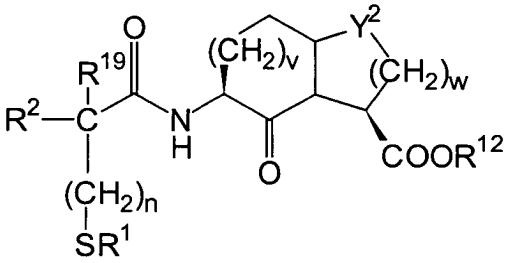
[0004] Hier besteht jedoch das Problem, dass die klinische Anwendung von ANP derzeit auf akute Stadien beschränkt ist, da ANP ein Peptid ist und daher nicht oral verabreicht werden kann und eine schlechte metabolische Stabilität aufweist. Ferner wurde berichtet, dass die Aktivitäten von ANP abnehmen, wenn es über einen langen Zeitraum verabreicht wird. Demzufolge muss man bei seiner Verwendung grosse Vorsicht walten lassen.

[0005] Nach angemessener Berücksichtigung der obigen Eigenschaften von ANP sind diejenigen, die kürzlich als ANP-verwandte Zubereitungen für die orale Verabreichung erkannt wurden, die oben beschriebenen neuturalen End-Peptidase-Inhibitoren (nachfolgend als NEP-Inhibitoren abgekürzt). Es wurde berichtet, dass bei der Verabreichung bei einem Patienten mit Herzversagen ein NEP-Inhibitor die ANP-Konzentration so anhebt, dass er eine natriuretische Aktivität zeigt. Die NEP-Inhibitoren aus dem Stand der Technik wirken jedoch nur geringfügig auf das kardiale Blutverhalten ein, und folglich wurden Abnahmen der Vor- und Nachbelastung nicht klar hervorgebracht.

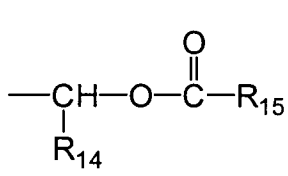
[0006] Andererseits inhibieren ACE-Inhibitoren, die als Vasodilatoren nützlich sind, die Bildung von Angiotensin (II) (nachfolgend als AT-II abgekürzt), das ein Herzversagen hervorrufender Faktor ist, und zeigen dadurch eine signifikante Verbesserung der Schwere der NYHA-Erkrankung und bezüglich der Erhöhung der Toleranz gegenüber Bewegung bei chronischem Herzversagen, und folglich wurde deren Eignung, einschliesslich ihrer Wirkungen auf die Verlängerung der Lebenserwartung, nachgewiesen. Jedoch ist das Wirksamkeitsverhältnis der ACE-Inhibitoren aus dem Stand der Technik bei Patienten nicht immer hoch und die Wirksamkeit jedes dieser Inhibitoren schwankt von Patient zu Patent. Ferner wurde auf das Problem hingewiesen, dass die Inhibitoren beispielsweise Nebeneffekte hervorrufen, wie beispielsweise Hypotension, so dass die Verabreichung derselben bei Patienten mit renaler Hypofunktion beschränkt werden muss.

[0007] Wie oben beschrieben, werden NEP-Inhibitoren und ACE-Inhibitoren als neue Mittel gegen Herzversagen angesehen, jedoch haben die NEP-Inhibitoren und ACE-Inhibitoren aus dem Stand der Technik nur einen begrenzte Anwendbarkeit. Daher wurde die Entwicklung eines Medikaments, das sowohl Vorzüge bezüglich der NEP-inhibierenden Wirkung als auch der ACE-inhibierenden Wirkung zeigt, mit Spannung erwartet.

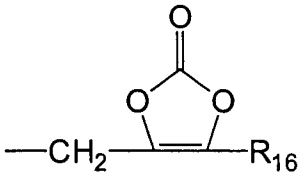
[0008] JP-A-6-56790 und die verwandte EP-A-0 599 444 offenbaren die folgenden Verbindungen, die NEP-inhibierende Wirkung und ACE-inhibierende Wirkung zeigen:



worin R^1 Wasserstoff, R^3-CO- oder R^{18}-S- ist; R^2 und R^{19} sind jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl-$(CH_2)_m$-, substituiertes Alkyl, Aryl-$(CH_2)_m$-, substituiertes Aryl-$(CH_2)_m$- oder Heteroaryl-$(CH_3)_m$-; n ist 0 oder 1, mit der Massgabe, dass n 0 sein muss, wenn R^1 und R^{19} beide etwas anderes sind als Wasserstoff; m ist 0 oder eine ganze Zahl von 1–6, R^3 ist Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl-$(CH_2)_m$-, Aryl-$(CH_2)_m$-, substituiertes Aryl-$(CH_2)_m$- oder Heteroaryl-$(CH_2)_m$-; R^{18} ist Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl-$(CH_2)_m$-, Aryl-$(CH_2)_m$-, substituiertes Aryl-$(CH_2)_m$- oder Heteroaryl-$(CH_2)_m$-; R^{12} ist Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl-$(CH_2)_m$-, substituiertes Aryl-$(CH_2)_m$-, Heteroaryl-$(CH_2)_m$-,



oder



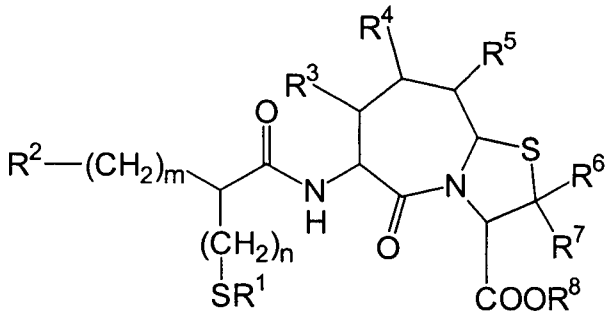
und v und w sind jeweils 1 oder 2.

[0009] Diese Verbindungen sind jedoch von den erfindungsgemässen Verbindungen strukturell unterschiedlich, und darüber hinaus sind die NEP-inhibierende Wirkung und die ACE-inhibierende Wirkung zur Erfüllung der bisher geforderten Wirksamkeiten jeweils zu schlecht, und weiterhin sind die Verbindungen bezüglich der Wirksamkeit bei oraler Verabreichung problematisch. Daher ist ihre klinische Anwendung beschränkt. Ferner offenbart WO 94/10193 ähnliche Verbindungen wie die in JP-A-6-56790 offenbarten.

[0010] Unter den oben beschriebenen Umständen haben die hiesigen Erfinder ihre Untersuchungen zur Auffinden eines Medikaments begonnen, das exzellente inhibitorische Wirkungen gegen sowohl NEP als auch ACE zeigen, und die eine hohe Wirksamkeit bei Verabreichung auf beliebigem Wege zeigen können. Als Ergebnis haben sie herausgefunden, dass das obige Ziel mit den folgenden Verbindungen erreicht werden kann, wodurch die vorliegende Erfindung erhalten wurde.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG:

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft ein substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmakologisch annehmbares Salz davon:



(I)

worin R^1 ein Wasserstoffatom ist oder eine Schutzgruppe für eine Thiolgruppe, ausgewählt aus einer C_{1-6}-Alkylgruppe, Gruppen, die von aliphatischen gesättigten Monocarbonsäuren abgeleitet sind, Gruppen, die von aliphatischen ungesättigten Carbonsäuren abgeleitet sind, Gruppen, die von carbocyclischen Carbonsäuren abgeleitet sind, Gruppen, die von heterocyclischen Carbonsäuren abgeleitet sind, Gruppen, die von Hydroxycarbonsäuren und Alkoxycarbonsäuren abgeleitet sind, Phenyl- oder Naphthylgruppen, Heteroarylgruppen, worin die Heteroarylgruppen einen Ring aufweisen, der aus 3–8 Ringgliedern und 1–4 Heteroatomen aufge-

baut ist, Benzyl, Furoylmethyl, Thienylmethyl und Pyridylmethyl;
R^2 ist ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe, die einen Substituenten aufweisen kann, eine Heteroarylgruppe, die einen Substituenten aufweisen kann, eine C_{1-6}-Alkoxygruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, worin der oben genannte Substituent der Phenyl- oder Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus C_{1-6}-Alkyl, Halogenatomen, C_{1-6}-Alkoxy, Nitro und Amino, und worin die Heteroarylgruppe ein 3- bis 8-gliedriger Ring mit 1–4 Heteroatomen ist;
R^3, R^4 und R^5 können identisch oder voneinander verschieden sein und repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe, eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, oder alternativ dazu können R^3, R^4 oder R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist;
R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom;
R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe, ausgewählt aus einer C_{1-6}-Alkylgruppe, Benzyl, 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylethyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylpropyl und 2-Thienylethyl; und
n und m sind jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2.

[0012] Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die die obigen substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivate enthält, und deren Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung und Behandlung von Erkrankungen, bei denen eine NEP-inhibierende Wirkung wirksam ist, oder Erkrankungen, bei denen eine ACE-inhibierende Wirkung wirksam ist. Erfindungsgemäss können sie zur Herstellung eines diuretischen Medikaments oder zur Herstellung von Medikamenten zur Vorbeugung und Behandlung von medizinischen Zuständen, wie beispielsweise akutem und chronischem Herzversagen, Angina pectoris, Bluthochdruck, Restenose, Arteriosklerose oder Nierenversagen, verwendet werden.

[0013] Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der obigen Formel (I), worin R^1 eine Thiolgruppen-Schutzgruppe ist, und R^2 bis R^8 und m und n sind wie oben definiert, sowie Verbindungen der Formel (I), worin R^8 eine Carboxylgruppen-Schutzgruppe ist, und R^1 bis R^7 und m und n sind wie oben definiert.

[0014] Schliesslich werden erfindungsgemäss verschiedene Verfahren zur Herstellung der obigen substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivate und deren Zwischenprodukte bereitgestellt, wie in den Ansprüchen definiert.

[0015] In den obigen Definitionen ist die C_{1-6}-Alkylgruppe, die in die Definition von R^2, R^3, R^4 und R^5 eingeschlossen ist, eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe. Beispiele hierfür schliessen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, n-Hexyl, Isohexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, eine 1,2,2-Trimethylpropylgruppe, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl und dergleichen ein. Unter diesen bevorzugt sind eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n-Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine n-Butylgruppe, eine Isobutylgruppe und eine sek-Butylgruppe.

[0016] Die in die Definition von R^2, R^3, R^4 und R^5 eingeschlossene C_{1-6}-Alkoxygruppe schliesst beispielsweise eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe, eine n-Propoxygruppe oder dergleichen ein.

[0017] Die in die Definitionen von R^2, R^3, R^4 und R^5 eingeschlossene C_{1-6}-Alkylthiogruppe ist eine Alkylthiogruppe, die 1–6 Kohlenstoffatome aufweist, und ist beispielsweise eine Methylthiogruppe, eine Ethylthiogruppe, eine n-Propylthiogruppe oder dergleichen.

[0018] In der Heteroarylgruppe, die einen Substituenten aufweisen kann, die in die Definitionen von R^2 eingeschlossen ist, ist das Heteroaryl ein Ring, der aus 3–8 Gliedern aufgebaut ist, vorzugsweise 5 oder 6 Gliedern, und das 1–4 Heteroatome, wie beispielsweise Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, aufweist. In der "Phenylgruppe, die einen Substituenten aufweisen kann" und der "Heteroarylgruppe, die einen Substituenten aufweisen kann", die in die Definitionen von R^2 eingeschlossen sind, kann der "Substituent" C_{1-6}-Alkylgruppen einschliessen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl und t-Butyl; Halogenatome, wie beispielsweise ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom und ein Iodatom; C_{1-6}-Alkoxygruppen, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy und t-Butoxy; eine Nitrogruppe; eine Aminogruppe, die mono- oder disubstituiert sein kann; oder dergleichen. Mit diesen Substituenten kann eine 1- bis 3-fache Substitution vorhanden sein.

[0019] Die in die Definition von R^1 eingeschlossene Thiolgruppen-Schutzgruppe schliesst beispielsweise Niederalkylgruppen ein, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl und t-Butyl; Acetylgruppen, die beispielsweise Gruppen sind, die abgeleitet sind von aliphatischen gesättigten Monocarbonsäuren, wie beispielsweise eine Acetylgruppe, eine Propionylgruppe, eine Butyrylgruppe, eine Pivaloylgruppe, eine Palmitoylgruppe und eine Stearoylgruppe; Gruppen, die von aliphatischen ungesättigten Carbonsäuren abgeleitet sind, wie beispielsweise eine Acryloylgruppe, eine Propioloylgruppe, eine Methacryloylgruppe, eine Crotonoylgruppe und eine Oleoylgruppe; Gruppen, die von carbocyclischen Carbonsäuren abgeleitet sind, wie beispielsweise eine Benzoylgruppe, eine Naphthoylgruppe, eine Toluoylgruppe, eine Apotoylgruppe und eine Cinnamoylgruppe; Gruppen, die von carbocyclischen Carbonsäuren abgeleitet sind, wie beispielsweise eine Furoylgruppe, eine Thenoylgruppe, eine

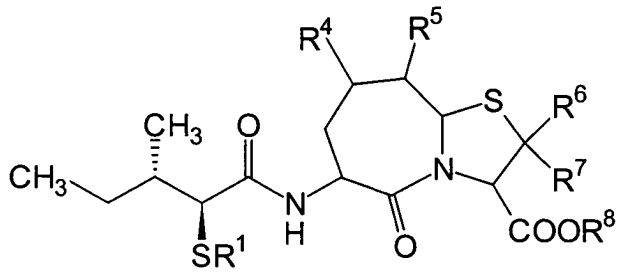
Nicotinoylgruppe und eine Isonicotinoylgruppe; Acylgruppen, die beispielsweise Gruppen einschliessen, die von Hydroxycarbonsäuren oder Alkoxycarbonsäuren abgeleitet sind, wie beispielsweise eine Glykoloylgruppe, eine Lactoylgruppe, eine Glyceroylgruppe, eine Maloylgruppe, eine Tartaroylgruppe, eine Benziloylgruppe, eine Salicyloylgruppe, eine Anisoylgruppe, eine Vanilloylgruppe und eine Piperonyloylgruppe; Arylgruppen, wie beispielsweise Phenyl und Naphthyl; Heteroarylgruppen, wie beispielsweise Furoyl, Pyridyl und Thienyl; Arylalkylgruppen, wie beispielsweise Benzyl; Heteroarylalkylgruppen, wie beispielsweise eine Furoylmethylgruppe, eine Thienylmethylgruppe und eine Pyridylmethylgruppe; und dergleichen.

[0020] Die in der Definition von R^8 eingeschlossene Carboxylgruppen-Schutzgruppe schliesst eine Niederalkylgruppe ein, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl und t-Butyl; eine Arylalkylgruppe, wie beispielsweise Benzyl, 1-Naphthylmethyl und 2-Naphthylethyl; eine Heteroarylalkylgruppe, wie beispielsweise 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylpropyl und 2-Thienylethyl; oder dergleichen. Kurz gesagt, es kann eine beliebige Gruppe sein, so lange sie in vivo unter Erhalt einer Carboxylgruppe abgespalten wird.

[0021] Unter den "zwei Substituenten, die einander benachbart sind, und mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden können" innerhalb der Definitionen von R^3, R^4 und R^5, ist der gebildete Ring vorzugsweise ein Ring, der aus 5–8 Gliedern aufgebaut ist.

[0022] Darüber hinaus schliessen die pharmakologisch annehmbaren Salze nicht nur anorganische Salze ein, wie beispielsweise ein Hydrochlorid, ein Sulfat und ein Nitrat, sondern auch organische Salze, wie beispielsweise ein Maleat, ein Citrat und ein Acetat, sowie Salze mit Alkalimetallen, wie beispielsweise ein Natriumsalz und ein Kaliumsalz, und darüber hinaus Salze mit Aminosäuren, wie beispielsweise ein Aspartat und ein Glutamat.

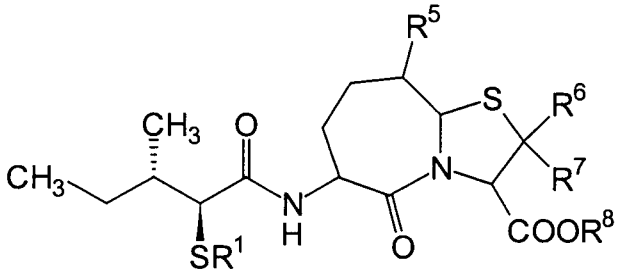
[0023] Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen exzellente inhibitorische Wirkungen gegen sowohl NEP als auch ACE auf. Die Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel (I') sind unter den erfindungsgemässen am meisten bevorzugt, da sie eine hohe Bioverfügbarkeit besitzen und selbst bei oraler Verabreichung eine exzellente Wirkung zeigen:



(I')

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Thiolgruppen-Schutzgruppe ist, wie in den Ansprüchen definiert; R^4 und R^5 können identisch oder voneinander verschieden sein und sind jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe, eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, oder alternativ dazu können die beiden Substituenten R^4 und R^5, die einander benachbart sind, zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass sowohl R^4 als auch R^5 Wasserstoffatome darstellen, ausgeschlossen ist, und insbesondere sind diejenigen bevorzugt, worin R^4 ein Wasserstoffatom ist, und R^5 ist eine C_{1-6}-Alkylgruppe, und die C_{1-6}-Alkylgruppe ist in diesem Fall vorzugsweise eine Methylgruppe; R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylgruppen-Schutzgruppe wie in den Ansprüchen definiert.

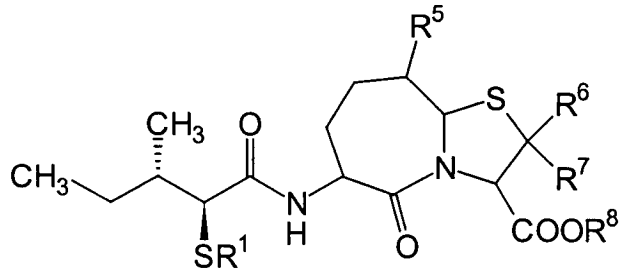
[0024] Unter den erfindungsgemässen Verbindungen (I) sind weiter bevorzugte Verbindungen diejenigen, die durch die allgemeine Formel (IA) repräsentiert werden:



(IA)

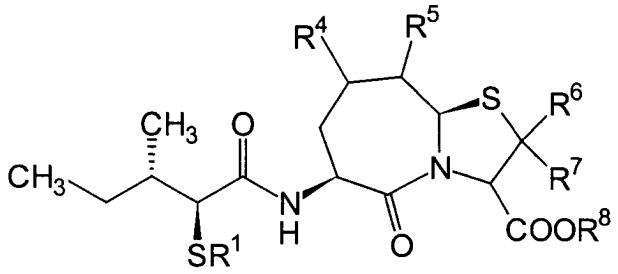
worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Thiolgruppen-Schutzgruppe darstellt, wie in den Ansprüchen definiert; R^5 ist eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxygruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, vorzugsweise eine C_{1-6}-Alkylgruppe, am meisten bevorzugt eine Methylgruppe;

R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom, und
R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylgruppen-Schutzgruppe wie in den Ansprüchen definiert, und am meisten bevorzugt ein Wasserstoffatom. Ferner sind die am meisten bevorzugten Verbindungen unter den erfindungsgemässen Verbindungen (IA) diejenigen, die durch die folgende allgemeine Formel (IA') repräsentiert werden:



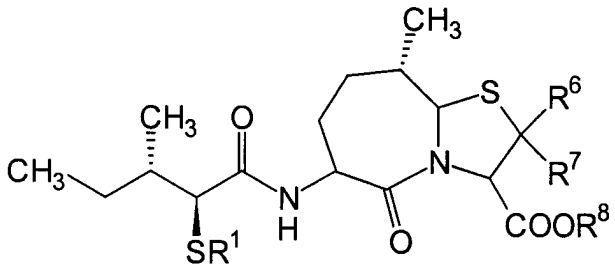
(IA')

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Thiolgruppen-Schutzgruppe darstellt, wie in den Ansprüchen definiert, vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe; R^5 ist eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxygruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe;
R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom; und
R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylgruppen-Schutzgruppe, wie in den Ansprüchen definiert, wobei der Fall, dass es ein Wasserstoffatom darstellt, am meisten bevorzugt ist.
[0025] Unter den Verbindungen der Formel (I') sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I") am meisten bevorzugt:

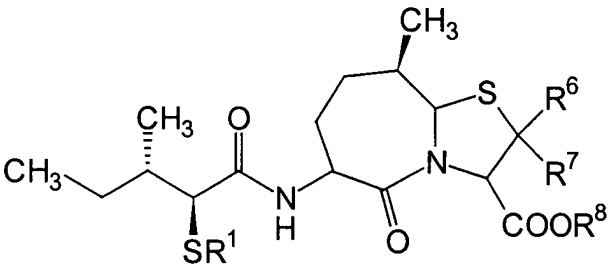


(I")

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Thiolgruppen-Schutzgruppe darstellt, wie in den Ansprüchen definiert; R^4 und R^5 können identisch oder voneinander verschieden sein und sind jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, oder alternativ dazu können R^4 und R^5 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^4 und R^5 beide Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist;
R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe wie in den Ansprüchen definiert.
[0026] Unter den erfindungsgemässen Verbindungen (IA') sind die am meisten bevorzugten Verbindungen diejenigen, die durch die folgenden beiden Formeln dargestellt werden, die denjenigen entsprechen, worin R^5 in Formel (IA') eine Methylgruppe ist:



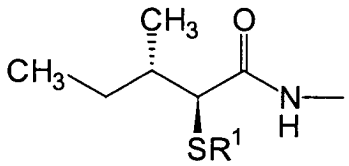
(IA")



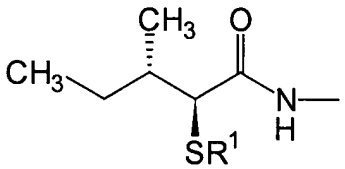
(IA"')

[0027] Die beiden folgenden Verbindungen, worin R^1, R^5 und R^7 alle Wasserstoffatome darstellen, gehören zu den erfindungsgemäss am meisten bevorzugten Verbindungen.

[0028] Unter diesen sind die Verbindungen, in denen R^8 ein Wasserstoffatom darstellt, wie folgt:



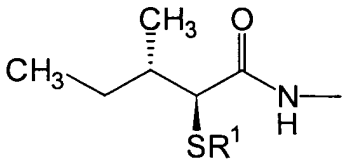
[0029] Die eine Gruppe bevorzugter Verbindungen, wie oben beschrieben, sind Verbindungen, die durch Einführung einer (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentanamido-Gruppe in ein Thiazolo[3,2-a]azepin-Grundgrüst in der 6-Position erhalten wird, und Verbindungen mit einem Substituenten, wie beispielsweise einer C_{1-6}-Alkylgruppe am Thiazol[3,2-a]azepin-Grundgerüst in der 9-Position. Obwohl die oben genannte JP-A-6- und die EP-Schrift als Stand der Technik Verbindungen mit einem Thiazolo[3,2-a]azepin-Grundgerüst vorschlagen, ist in den darin offenbarten Verbindungen ein am Thiazolo[3,2-a]-azepin-Grundgerüst in der 6-Position vorhandener Substituent höchstens eine Benzylgruppe, und sie offenbaren keine erfindungsgemässe Gruppe, die die folgende spezifische sterische Struktur aufweist:



[0030] Die hiesigen Erfinder haben die Einführung einer (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentanamido-Gruppe mit einer spezifischen Konfiguration in einen Thiazolo[3.2-a]azepin-Ring in der 6-Position auf Grundlage von vollständig anderen Überlegungen eingeführt, und haben zufällig herausgefunden, dass eine solche Einführung eine Verbindung liefert, die als Doppelinhibitor gegen sowohl NEP als auch ACE im Vergleich zu den im obigen Stand der Technik beschriebenen extrem exzellent sind. Die Erfindung wurde auf Basis dieses Befundes erhalten.

[0031] Ferner sind die erfindungsgemässen Verbindungen solche, die erhalten werden durch Einführen einer C_{1-6}-Alkylgruppe (am meisten bevorzugt einer Methylgruppe) in die 9-Position des Thiazolo[3,2-a]azepin-Rings.

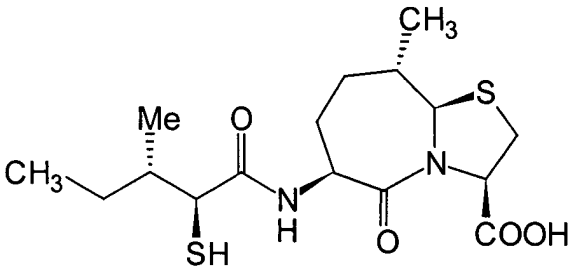
[0032] Folglich wurde die vorliegende Erfindung auf Basis eines vollständig neuen Konzepts erhalten, wonach die erfindungsgemässen überlegenen Verbindungen (I) jeweils einen Thiazolo[3,2-a]azepin-Ring aufweisen, dessen 6-Position mit

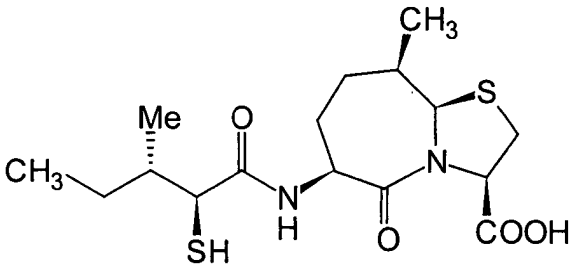


mit einer spezifischen Konfiguration substituiert ist, und deren 9-Position mit einer C_{1-6}-Alkylgruppe, wie beispielsweise einer Methylgruppe, substituiert ist. Durch die Einführung dieses neuen Konzepts wurden die erfindungsgemässen Verbindungen erhalten, die exzellente Doppelinhibitoren darstellen.

[0033] Genauer haben die überlegenen erfindungsgemässen Verbindungen die Eigenschaften, dass sie nicht nur eine exzellente doppelinhibitorische Wirkung aufweisen, sondern auch eine verbesserte Bioverfügbarkeit, und dass sie auch bei oraler Verabreichung eine exzellente Wirkung im Vergleich zu Verbindungen aus dem Stand der Technik zeigen.

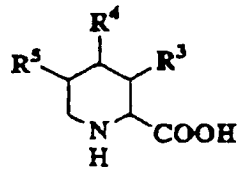
[0034] Unter diesen sind die folgenden Verbindungen am meisten bevorzugt:





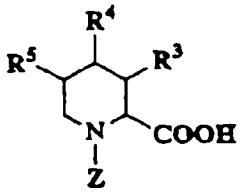
[0035] Obwohl die erfindungsgemässen Verbindungen nach einem bekannten Verfahren oder einer Kombination bekannter Verfahren hergestellt werden können, war dies problematisch, da die Ausgangsverbindungen teuer sind und die Vorgehensweise kompliziert ist. Daher haben die hiesigen Erfinder nach einem Verfahren zur industriell vorteilhaften Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen gesucht. Als Ergebnis haben sie die nachfolgend beschriebenen Herstellungsverfahren aufgefunden.

HERSTELLUNGSVERFAHREN 1



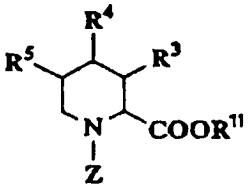
(18)

1. Schritt ↓ N-Acylierung



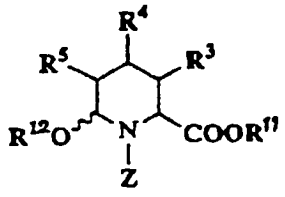
(19)

2. Schritt ↓ Veresterung

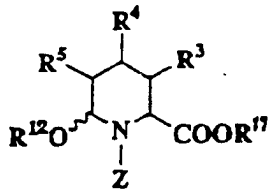


(20)

3. Schritt ↓ Elektrolytische Oxidation

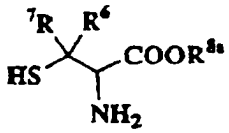


(21)

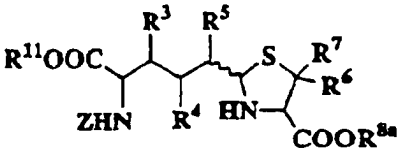


(22)

4. Schritt ↓ Umwandlung zu Thiazolidin

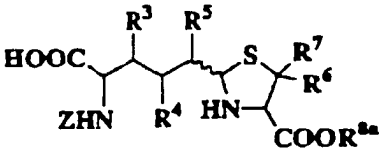


(23)



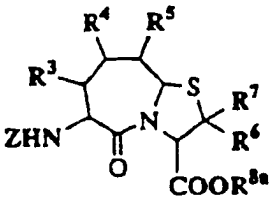
(24)

5. Schritt ↓ Entschützung der Estergruppe



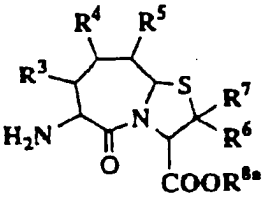
(25)

6. Schritt ↓ Cyclisierung zu Lactam

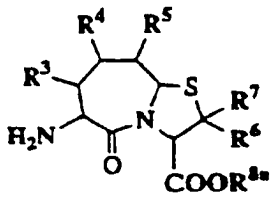


(26)

7. Schritt ↓ Entschützung der Aminogruppe

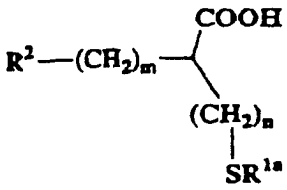


(27)

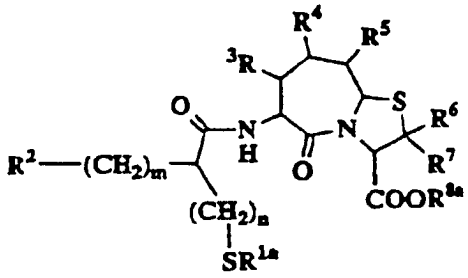


(27)

8. Schritt — Amidierung

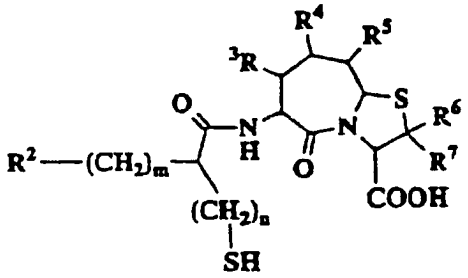


(29)



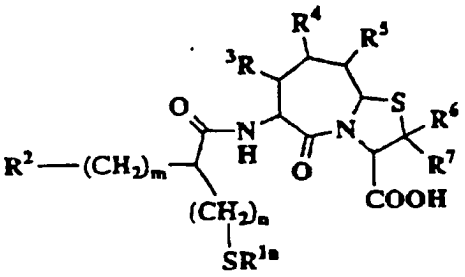
(30)

9. Schritt — Hydrolyse



(31)

10. Schritt — S-Acylierung



(32)

[0036] In der Formelreihe repräsentieren R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Niederalkylthiogruppe, eine Arylgruppe, die einen Substituenten aufweisen kann, oder eine Heteroarylgruppe, die einen Substituenten aufweisen kann, oder alternativ dazu können R^3, R^4 oder R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist;
R^6 und R^7 repräsentieren jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe, eine

Arylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann; R^{1a} ist eine Acylgruppe; R^{8a} ist eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe; R^{12} ist eine Gruppe, die zusammen mit dem endocyclischen Stickstoffatom ein Aldehydäquivalent bildet; Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe; und m und n haben die gleichen Bedeutungen wie in der allgemeinen Formel (I).

1. Schritt:

[0037] Dieser Schritt umfasst die Acylierung eines Pipecolinsäurederivats (18) unter Erhalt eines N-Acylpipecolinsäurederivats (19). Die Verbindung (19) kann nach einem herkömmlichen Verfahren erhalten werden. Die Verbindung (19) kann erhalten werden durch beispielsweise Umsetzung der Verbindung (18) mit einem Säureanhydrid, wie beispielsweise Acetanhydrid, bei Raumtemperatur bis 100°C, durch Umsetzung der Verbindung (18) mit einem Säurehalogenid, wie beispielsweise Acetylchlorid und Benzoylchlorid, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Pyridin und Dimethylaminopyridin, bei 0°C bis Raumtemperatur, oder ferner durch die sogenannte Schotten-Baumann-Reaktion, die die Umsetzung der Verbindung (18) mit einem Säurehalogenid in Gegenwart einer Base, z. B. Natriumhydroxid oder Natriumhydrogencarbonat, umfasst.

2. Schritt:

[0038] Dieser Schritt umfasst die Veresterung der Carbonsäure des im 1. Schritt erhaltenen N-Acylpipecolinsäurederivats (19) unter Erhalt eines Esters (20). Die Estergruppe ist vorzugsweise eine Gruppe, die unter solchen Bedingungen entschützt werden kann, unter denen herkömmliche Alkylester während der Entschützung des Esters nicht hydrolysiert werden, beispielsweise ein t-Butylester, ein Benzylester, der mit einer Methoxygruppe oder dergleichen substituiert sein kann, und ein Alkylsilylethylester. Wenn ein t-Butylester hergestellt wird, kann dieser hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (19) mit Isobutylen in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan und Tetrahydrofuran, in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie beispielsweise Schwefelsäure und p-Toluolsulfonsäure, oder durch Umsetzung der Verbindung (19) mit t-Butanol in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie beispielsweise N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (DEC). wenn andererseits ein Ester, wie beispielsweise ein Benzylester, ein Methoxybenzylester und ein Alkylsilylethylester, hergestellt wird, so kann die Verbindung (20) erhalten werden durch Veresterung mit einem Veresterungsmittel, wie beispielsweise einem Benzylhalogenid, einem Methoxybenzylhalogenid und einem Alkylsilylethylhalogenid in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und einem Alkylamin, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und Dichlormethan.

3. Schritt:

[0039] Dieser Schritt umfasst die elektrolytische Oxidation des Pipecolinsäurederivats (20), das im 2. Schritt erhalten wurde, unter Erhalt eines Hemiacetals (21). Die elektrolytische Oxidation kann unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden. Das Hemiacetal (V) kann beispielsweise erhalten werden durch elektrolytische Oxidation der Verbindung (20) mit Platin, Kohlenstoff, rostfreiem Stahl, Bleioxid oder dergleichen als Elektrode unter Verwendung eines Elektrolyten als unterstützendem Elektrolyten, der die elektrische Leitfähigkeit in einem wässrigen System oder einem organischen Lösungsmittelsystem erhöht, wie beispielsweise Tetraalkylammoniumperchlorate, z. B. Tetraethylammoniumperchlorat oder Tetramethylammoniumperchlorat; Alkalimetallsalzen, z. B. Natriumperchlorat oder Lithiumperchlorat; Tetraalkylammoniumsulfonaten, z. B. Tetraethylammonium-p-toluolsulfonat; Tetraalkylammoniumtetrafluorboraten; und Tetraalkylammoniumhexafluorphosphaten, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Wasser/Acetonitril-System, einem Wasser/Alkohol-System und einem Wasser/Essigsäure-System. Die hindurchgeführte Strommenge beträgt im allgemeinen 2 F oder mehr pro Mol an verwendeter Verbindung (20). Insbesondere wenn Platin oder Kohlenstoff als Elektrode und Tetraethylammoniumperchlorat, Tetraethylammoniumtetrafluorborat oder Tetramethylammoniumhexafluorphosphat als unterstützender Elektrolyt verwendet werden, werden bessere Ergebnisse erzielt.

4. Schritt:

[0040] Dieser Schritt umfasst die Umsetzung des im 3. Schritt erhaltenen Hemiacetals (22) mit einem Cysteinesterderivat (23) unter Erhalt eines Thiazolidinderivats (24). In der Praxis kann das Thiazolidinderivat (24) erhalten werden durch Zugabe des Cysteinesterderivats (23) zu dem Reaktionssystem nach der Beendigung des 3. Schritts ohne Isolierung des Hemiacetals (22). Wenn optisch aktives L- oder D-Cystein als das in der Reaktion einzusetzende Cystein verwendet wird, liegt die absolute Konfiguration der Carboxylgruppe in der 4-Position des Thiazolidinrings der Verbindung (24) in der R- oder S-Konfiguration vor.

5. Schritt:

[0041] Dieser Schritt umfasst die selektive Entschützung der Schutzgruppe der Carbonsäure, die in dem Thiazolidinderivat (24) aus dem 4. Schritt durch R^9 repräsentiert wird, wodurch ein Carbonsäurederivat (25) erhalten wird. Das Carbonsäurederivat (25) kann erhalten werden durch Behandlung mit einem Ent-t-butylierungsmittel, wie beispielsweise Trifluoressigsäure, Salzsäure und Iodtrimethylsilan, wenn die Verbindung (24) ein t-Butylester ist, oder durch Mittel, die üblicherweise nur die entsprechende Ester-Schutzgruppe entschützen, beispielsweise katalytische Hydrierung, Salzsäure, 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) oder Tetraalkylammoniumfluorid, wenn die Verbindung (24) ein Ester ist, wie beispielsweise ein Benzylester, ein Methoxybenzylester und ein Alkylsilylethylester.

6. Schritt:

[0042] Dieser Schritt umfasst die Cyclisierung des im 5. Schritt erhaltenen Thiazolidincarbonsäurederivats (25) durch Kondensation, wodurch ein Thiazoloazepinderivat (26) erhalten wird. Die Cyclisierung kann mit einem herkömmlichen Kondensationsmittel durchgeführt werden. Das cyclisierte Produkt (26) kann beispielsweise erhalten werden durch Umsetzung der Verbindung (25) mit 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinon (EEDQ), DCC, DEC oder dergleichen in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan.

7. Schritt:

[0043] Dieser Schritt umfasst die Entschützung der N-Acetylgruppe des im 6. Schritt erhaltenen Thiazolazepinderivats (26) unter Erhalt eines Aminosäurederivats (27). Obwohl verschiedene Möglichkeiten zur Entfernung der N-Acetylgruppe bekannt sind, kann das angestrebte Aminosäurederivat (27) beispielsweise erhalten werden durch Erwärmen in einer alkoholischen Lösung, einer verdünnten Mineralsäure, wie beispielsweise Salzsäure und Schwefelsäure, durch Behandlung. in einer alkoholischen Lösung von Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dergleichen, oder durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid in Pyridin, gefolgt von der Behandlung mit einem Alkohol.

8. Schritt:

[0044] Dieser Schritt umfasst die Kondensation des Aminosäurederivats (27) aus dem 7. Schritt mit einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel (29) oder einem aktiven Derivat davon, wie beispielsweise einem Säurehalogenid davon, unter Erhalt eines Amidderivats (30). Diese Kondensation kann nach einem herkömmlichen Verfahren durchgeführt werden, und ein Beispiel hierfür schliesst die Kondensation des Aminosäurederivats (27) mit dem Carbonsäurederivat (29) in Gegenwart eines üblichen Kondensationsmittels, z. B. EEDQ, DCC, DEC oder Diethylcyanophosphonat, ein. Jedes organische Lösungsmittel, das gegenüber der Reaktion inert ist, kann als Reaktionslösungsmittel verwendet werden, und Beispiele hierfür schliessen Methylenchlorid und Tetrahydrofuran ein. Wenn die Reaktion über ein Säurehalogenid, wie beispielsweise ein Säurechlorid des Carbonsäurederivats (29), durchgeführt wird, kann die Verbindung (30) durch Umsetzung des Carbonsäurederivats (29) mit einem üblichen Chlorierungsmittel, z. B. Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel unter Bildung eines Säurechlorids davon und Umsetzung desselben mit dem Aminosäurederivat (27) erhalten werden.

9. Schritt:

[0045] Dieser Schritt umfasst die Hydrolyse des im B. Schritt erhaltenen α-Acylthiocarbonsäureamidderivats (30) unter Erhalt eines α-Mercaptocarbonsäureamidderivats (31).

[0046] Es kann nach einem herkömmlichen Hydrolyseverfahren hydrolysiert werden, d. h. in einer verdünnten wässrigen Lösung eines Alkalis, wie beispielsweise Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid, oder in einer verdünnten wässrigen Lösung einer Mineralsäure.

10. Schritt:

[0047] Dieser Schritt umfasst die Acylierung des im 9. Schritt erhaltenen α-Mercaptocarbonsäureamidderivats (31) unter Erhalt eines α-Acylthiocarbonsäureamidderivats (32).

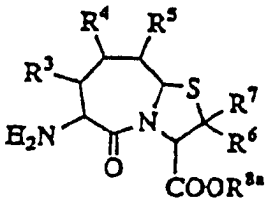
[0048] Die Reaktion kann in herkömmlicher Weise durchgeführt werden. Das α-Acylcarbonsäureamidderivat (32) kann beispielsweise erhalten werden durch Umsetzen des α-Mercaptocarbonsäureamidderivats (31) mit einem Acylierungsmittel, wie beispielsweise einem Säureanhydrid, z. B. Acetanhydrid, und einem Säurehalo-

genid in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, Tetrahydrofuran und Dichlormethan in Gegenwart eines Katalysators, wie beispielsweise Kobaltchlorid, oder durch Behandlung in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat und Triethylamin, ebenfalls in einem wässrigen Lösungsmittel.

[0049] Insbesondere können mit einem Acylierungsmittel, das ein aktiver Ester ist, der hergestellt wird durch Umsetzung einer Carbonsäure mit Carbodiimidazol, bessere Ergebnisse erzielt werden.

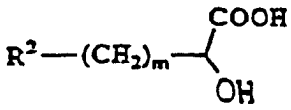
[0050] In dem obigen Herstellungsverfahren sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (27) extrem wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung.

HERSTELLUNGSVERFAHREN 2

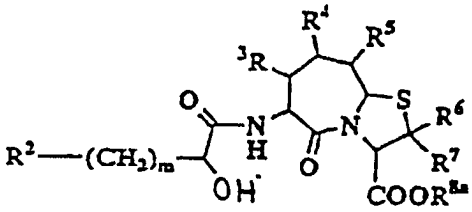


(27)

1. Schritt — Amidierung

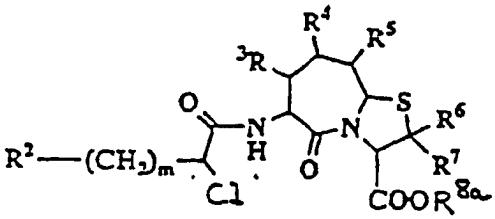


(33)



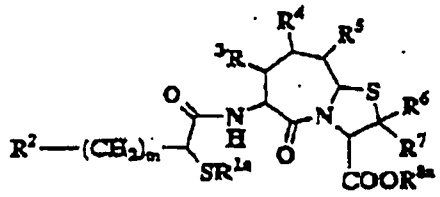
(34)

2. Schritt — Halogenierung



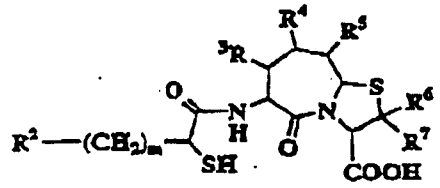
(35)

3. Schritt — S-Acylierung



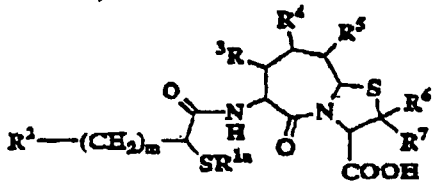
(36)

4. Schritt — Hydrolyse



(37)

5. Schritt — Einführung der Acylthiogruppe



(38)

[0051] In der Formelreihe repräsentieren R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, oder alternativ dazu können R^3, R^4 oder R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist;
R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom; R^{1a} ist eine Acylgruppe; R^{8a} ist eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe; X ist eine Abgangsgruppe, wie beispielsweise ein Halogenatom, eine Methansulfonyloxygruppe oder eine p-Toluolsulfonyloxygruppe; und m und n haben die gleichen Bedeutungen wie in der allgemeinen Formel (I).

1. Schritt:

[0052] Dieser Schritt umfasst die Kondensation des im Herstellungsverfahren A erhaltenen Aminosäurederivats mit einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel (33) oder einem aktiven Derivat davon, wie beispielsweise einem Säurehalogenid davon, unter Erhalt eines Amidderivats (34). Diese Kondensation wird in der gleichen Weise durchgeführt wie im B. Schritt des Herstellungsverfahrens A, ausser dass ein α-Hydroxycarbonsäurederivat (33) anstelle des Carbonsäurederivats (29) verwendet wird.

2. Schritt:

[0053] Dieser Schritt umfasst die Halogenierung des im 1. Schritt erhaltenen Hydroxycarbonsäureamidderivats (34) unter Erhalt eines α-Halogencarbonsäureamidderivats (35). Zur Halogenierung der Verbindung (34) unter sterischer Inversion der Hydroxylgruppe sind verschiedene Verfahren bekannt, beispielsweise (i) ein Verfahren, das deren Umsetzung mit Dialkylazodicarboxylat, Triphenylphosphin und entweder Zinkbromid oder Zinkoxid in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, umfasst, (ii) ein Verfahren, das deren Umsetzung mit einer Organophosphorverbindung, wie beispielsweise Trialkylphosphin, Triphenylphosphin und Triphenylphosphit, und einer Halogenverbindung, wie beispielsweise N-Halogensuccinimid und Brom/Iod, in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, Dimethylformamid und Dichlormethan, in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, wie beispielsweise Pyridin, umfasst, und (iii) ein Verfahren, das deren Umsetzung mit Tosylchlorid, Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder dergleichen in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Dichlormethan, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Pyridin und Triethylamin, unter Bildung eines Sulfonsäureesters, gefolgt von der Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel, wie beispielsweise Lithiumhalogenid, umfasst. Insbesondere ist ein Verfahren, in dem Triphenylphosphin und Brom unter den Bedingungen (ii) verwendet werden, bevorzugt.

3. Schritt:

[0054] Dieser Schritt umfasst die Einführung einer Acylthiogruppe in das im 2. Schritt erhaltene α-Halogencarboxylamidderivat (35) unter Erhalt eines α-Acylthiocarboxylamidderivats (36).
[0055] Die Reaktion kann in herkömmlicher Weise durchgeführt werden. Das α-Acylthiocarboxylamidderivat (36) kann beispielsweise erhalten werden durch Umsetzen des α-Halogencarboxylamidderivats (35) mit einem Thiocarbonsäuresalz, wie beispielsweise Kaliumthioacetat oder Natriumthioacetat, in einem polaren Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril und Aceton, oder durch Umsetzen der Verbindung (35) mit einer Thiocarbonsäure, wie beispielsweise Thioessigsäure und Thiobenzoesäure, in Gegenwart eine Base, wie beispielsweise Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat.

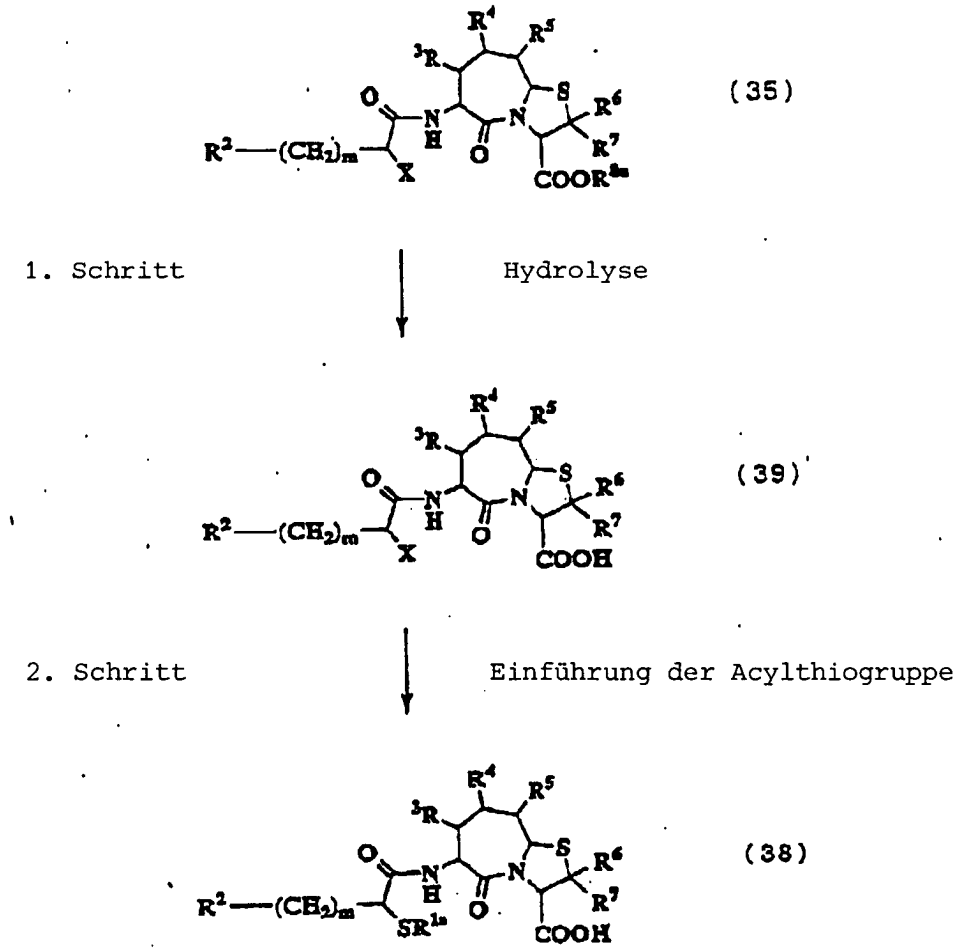
4. Schritt:

[0056] Dieser Schritt umfasst die Hydrolyse des im 3. Schritt erhaltenen α-Acylthiocarboxylamidderivats (36) unter Erhalt eines α-Mercaptocarboxylamidderivats (37). Es kann gemäss einer herkömmlichen Hydrolyse hydrolysiert werden, d. h. in einer verdünnten wässrigen Lösung eines Alkalis, wie beispielsweise Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid, oder in einer verdünnten wässrigen Lösung einer Mineralsäure.

5. Schritt:

[0057] Dieser Schritt umfasst die Acylierung des im 4. Schritt erhaltenen α-Mercaptocarboxylamidderivats (37) unter Erhalt eines α-Acylthiocarboxylamidderivats (38).
[0058] Die Reaktion wird in herkömmlicher Weise durchgeführt. Das α-Acylthiocarboxylamidderivat (38) kann beispielsweise erhalten werden durch Umsetzen des α-Mercaptocarboxylamidderivats (37) mit einem Acylierungsmittel, wie beispielsweise einem Säureanhydrid, z. B. Acetanhydrid, und einem Säurehalogenid in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, Tetrahydrofuran und Dichlormethan, in Gegenwart eines Katalysators, wie beispielsweise Kobaltchlorid, oder durch Behandlung in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat und Triethylamin, ebenfalls in einem wässrigen Lösungsmittel.
[0059] Insbesondere können mit einem aktiven Ester, der durch Umsetzung einer Carbonsäure mit Carbodiimidazol hergestellt wird, als Acylierungsmittel bessere Ergebnisse erzielt werden.

HERSTELLUNGSVERFAHREN 3



[0060] In der Formelreihe repräsentieren R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, oder alternativ dazu können R^3, R^4 oder R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist;
R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom; R^{1a} ist eine Acylgruppe; R^{8a} ist eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe; X ist eine Abgangsgruppe, wie beispielsweise ein Halogenatom, eine Methansulfonyloxygruppe oder eine p-Toluolsulfonyloxygruppe; und m und n haben die gleichen Bedeutungen wie in der allgemeinen Formel (I).

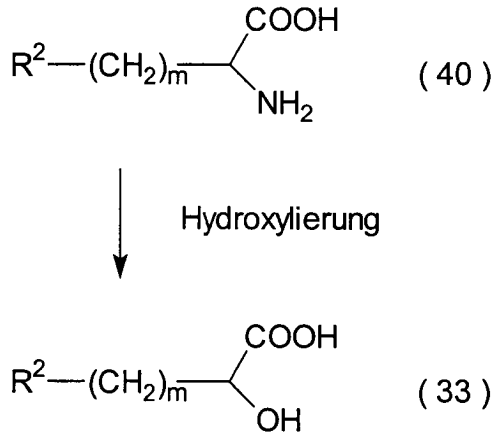
1. Schritt:

[0061] Dieser Schritt umfasst die Hydrolyse der Estergruppe des Halogenids (35), das im Herstellungsverfahren 2 erhalten wurde, unter Erhalt eines Carbonsäurederivats (39). Die Hydrolyse kann gemäss einer herkömmlichen Hydrolyse durchgeführt werden, d. h. in einer verdünnten wässrigen Lösung eines Alkalis, wie beispielsweise Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid, oder in einer verdünnten wässrigen Lösung einer Mineralsäure.

2. Schritt:

[0062] Dieser Schritt umfasst die Einführung einer Acylthiogruppe in das im 1. Schritt erhaltene α-Halogencarboxylamidderivat (39) unter Erhalt eines α-Acylthiocarboxylamidderivats (38). Die Reaktion kann in herkömmlicher Weise durchgeführt werden. Das α-Acylthiocarboxylamidderivat (38) kann beispielsweise erhalten werden durch Umsetzen des α-Halogencarboxylamidderivats (38) mit einem Thiocarbonsäuresalz, wie beispielsweise Kaliumthioacetat und Natriumthioacetat, in einem polaren Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, Dimethylsulfoxid und Aceton, oder durch Umsetzen des Derivats (38) mit einer Thiocarbonsäure, wie beispielsweise Thioessigsäure und Thiobenzoesäure, in Gegenwart eine Base, wie beispielsweise Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat.

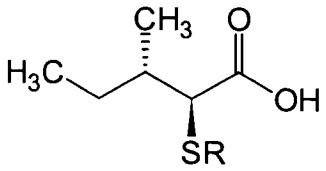
HERSTELLUNGSVERFAHREN 4



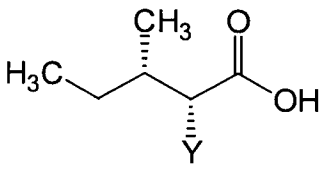
[0063] In den Formeln haben R^2 und m die oben beschriebenen Bedeutungen.

[0064] Dieser Schritt umfasst den Austausch der Aminogruppe einer natürlichen oder nicht-natürlichen Aminosäure (40) durch eine Hydroxylgruppe unter Erhalt einer α-Hydroxycarbonsäure (33). Der Austausch durch eine Hydroxylgruppe wird entweder durch Umsetzen der Aminosäure (40) mit einem Nitrierungsmittel, wie beispielsweise Natriumnitrit in verdünnter Schwefelsäure oder durch Umsetzen der Aminosäure (40) mit Natriumnitrit in Essigsäure unter Bildung eines Acetats und nachfolgender Hydrolyse durchgeführt.

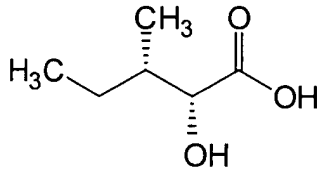
[0065] Für den Fall, dass bei den unter den erfindungsgemässen Verbindungen bevorzugten Verbindungen (I') R^4 und R^5 jeweils Wasserstoffatome darstellen, ist bereits ein Verfahren bekannt, worin die Verbindung erhalten wird, indem die Verbindung (II) und die Verbindung (i), (ro) oder (ha) der Amidierung unterworfen wird.



(i) (R ist eine Acylgruppe oder dergleichen)



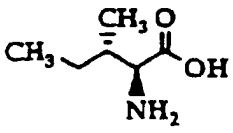
(ro) (Y ist eine Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Halogenatom)



(ha)

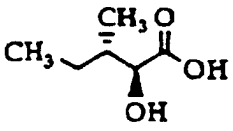
[0066] Man kann jedoch kaum sagen, dass das obige Verfahren industriell vorteilhaft ist, da alle obigen Verbindungen (i), (ro) und (ha) teuer sind und D-Allo-isoleucin, dessen Massenproduktion sehr arbeitsaufwendig ist, als Ausgangsmaterial verwendet wird. Die nachfolgend beschriebenen Verfahren sind industriell vorteilhafte Verfahren, nach denen die Verbindung (I') in hoher Ausbeute in einer vorteilhaften Vorgehensweise erhalten werden kann.

HERSTELLUNGSVERFAHREN 5



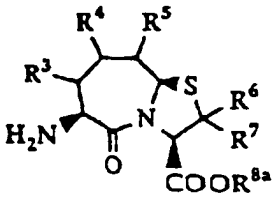
(9)

1. Schritt — Hydroxylierung

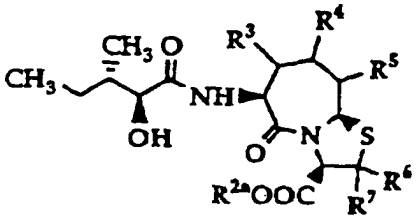


(10)

2. Schritt — Amidierung

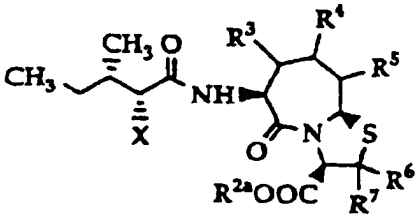


(11)



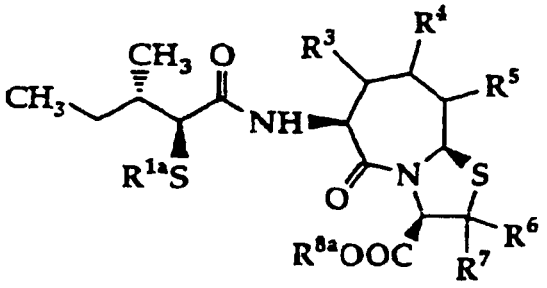
(12)

3. Schritt — Halogenierung



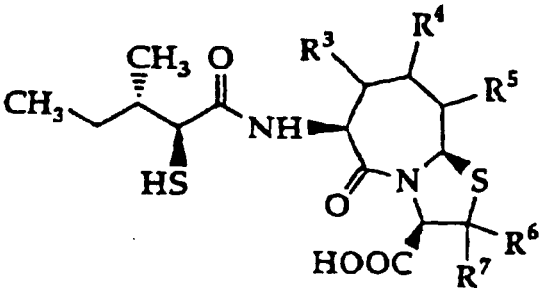
(13)

4. Schritt — Einführung der Acylthiogruppe



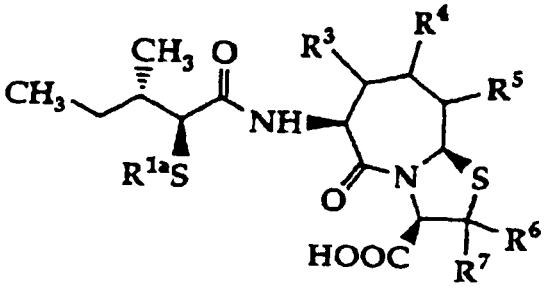
(8a)

5. Schritt — Hydrolyse



(8b)

6. Schritt — Acylierung



(8c)

1. Schritt:

[0067] Dieser Schritt umfasst die Hydroxylierung der Aminogruppe von L-Isoleucin (9) in einer herkömmlichen Weise unter erhalt einer α-Hydroxycarbonsäure (10). Obwohl die Hydroxylierung nach einem herkömmlicherweise angewandten Verfahren durchgeführt werden kann, wird sie vorzugsweise entweder durch Umsetzung von L-Isoleucin (9) mit einem Nitrierungsmittel, wie beispielsweise Natriumnitrit, in verdünnter Schwefelsäure oder durch Umsetzung des L-Isoleucins (9) mit Natriumnitrit in Essigsäure unter Bildung eines Acetats und nachfolgender Hydrolyse durchgeführt.

2. Schritt:

[0068] Dieser Schritt umfasst die Kondensation der im 1. Schritt erhaltenen α-Hydroxycarbonsäure (10) mit einem Aminderivat (11) in herkömmlicher Weise unter Erhalt eines Hydroxycarboxylamidderivats (12).
[0069] Die Reaktion kann nach einem herkömmlichen Verfahren durchgeführt werden. Das Amidderivat (12) kann beispielsweise erhalten werden durch Umsetzen der α-Hydroxycarbonsäure (10) mit dem Aminderivat (11) in Gegenwart eines üblichen Kondensationsmittels, beispielsweise EEDQ, DCC, DEC oder Diethylcyanophosphonat, in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Methylenchlorid und Tetrahydrofuran.

3. Schritt:

[0070] Dieser Schritt umfasst die Halogenierung des Hydroxycarboxylamidderivats (12) in herkömmlicher Weise unter Erhalt eines α-Halogencarboxylamidderivats (13).
[0071] Es kann ein beliebiges übliches Verfahren angewandt werden, so lange es ein Verfahren ist, das die Halogenierung unter sterischer Inversion erzielt. Beispiele für solche Verfahren sind beispielsweise (i) ein Verfahren, das deren Umsetzung mit Dialkylazodicarboxylat, Triphenylphosphin und entweder Zinkbromid oder Zinkoxid in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, umfasst, (ii) ein Verfahren, das deren Umsetzung mit einer Organophosphorverbindung, wie beispielsweise Trialkylphosphin, Triphenylphosphin und Triphenylphosphit, und einer Halogenverbindung, wie beispielsweise N-Halogensuccinimid und Brom/Iod, in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, Dimethylformamid und Dichlormethan, in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, wie beispielsweise Pyridin, umfasst, und (iii) ein Verfahren, das deren Umsetzung mit Tosylchlorid, Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder dergleichen in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Dichlormethan, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Pyridin und Triethylamin, unter Bildung eines Sulfonsäureesters, gefolgt von der Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel, wie beispielsweise Lithiumhalogenid, umfasst. Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, das die Umsetzung mit einer Organophosphorverbindung, wie beispielsweise einem Trialkylphosphin, Triphenylphosphin und Triphenylphosphit, und einer Halogenverbindung, wie beispielsweise N-Halogensuccinimid und Brom/Iod, in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, Dimethylformamid und Dichlormethan, in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, wie beispielsweise Pyridin, umfasst. Das Verfahren, das die Verwendung von Triphenylphosphin und Brom als Reagenzien umfasst, ist besonders bevorzugt.

4. Schritt:

[0072] Dieser Schritt umfasst die Einführung einer Acylthiogruppe in das im 2. Schritt erhaltene α-Halogencarboxylamidderivat (13) unter Erhalt eines α-Acylthiocarboxylamidderivats (8a).
[0073] Die Reaktion kann in herkömmlicher Weise durchgeführt werden. Das α-Acylthiocarboxylamidderivat (8a) kann beispielsweise erhalten werden durch Umsetzen des α-Halogencarboxylamidderivats (13) mit einem Thiocarbonsäuresalz, wie beispielsweise Kaliumthioacetat oder Natriumthioacetat, in einem polaren Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril und Aceton, oder durch Umsetzen des Derivats (13) mit einer Thiocarbonsäure, wie beispielsweise Thioessigsäure und Thiobenzoesäure, in Gegenwart eine Base, wie beispielsweise Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat.

5. Schritt:

[0074] Dieser Schritt wird durchgeführt, wenn R^1 und R^8 Wasserstoffatome sind oder wenn R^1 eine Acylgruppe und R^8 ein Wasserstoffatom ist. Anders gesagt handelt es sich um einen Schritt, in dem ein (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivat (8b) erhalten wird durch Hydrolyse des im 4. Schritt erhaltenen α-Acylthiocarboxylamidderivats (8a) in einer herkömmlichen Wiese.
[0075] Die Hydrolyse kann gemäss einer herkömmlichen Hydrolyse durchgeführt werden, d. h. in einer verdünnten wässrigen Lösung eines Alkalis, wie beispielsweise Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid, oder in einer verdünnten wässrigen Lösung einer Mineralsäure. Wenn die angestrebte Verbindung eine solche ist, in der R^1 eine Acylgruppe ist, wird der nachfolgende 6. Schritt unter Verwendung des erhaltenen (2S,3S)-3-Methyl-2-thio-pentansäurederivats (8b) durchgeführt.

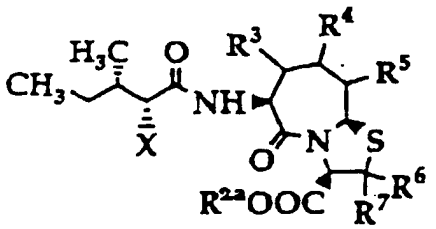
6. Schritt:

[0076] Dieser Schritt wird durchgeführt, wenn die Zielverbindung eine solche ist, in der R^1 eine Acylgruppe ist. Anders ausgedrückt handelt es sich um einen Schritt, der die Acylierung des im 5. Schritt erhaltenen (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivats (8b) in herkömmlicher Weise unter Erhalt eines α-Acylthiocarboxylamidderivats (8c) umfasst.

[0077] Die Reaktion kann nach einem in herkömmlicher Weise angewandten Verfahren durchgeführt werden. Das α-Acylthiocarboxylamidderivat (8c) kann beispielsweise erhalten werden durch Umsetzen des α-Mercaptocarboxylamidderivats (8b) mit einem Acylierungsmittel, wie beispielsweise einem Säureanhydrid, z. B. Acetanhydrid, und einem Säurehalogenid in einem nichtwässrigen Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, Tetrahydrofuran und Dichlormethan, oder durch dessen Behandlung in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat und Triethylamin, oder Kobaltchlorid, ebenfalls in einem wässrigen Lösungsmittel.

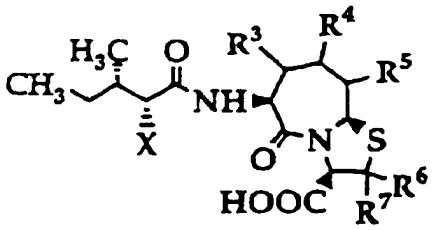
[0078] Die Zielverbindung kann auch nach dem unten beschriebenen Verfahren hergestellt werden, nach dem das α-Halogenhydroxycarboxylamidderivat (13) durch Hydroxylierung von L-Isoleucin und Kondensation mit dem Aminderivat (11) nach dem Herstellungsverfahren 5 erhalten wurde.

HERSTELLUNGSVERFAHREN 6



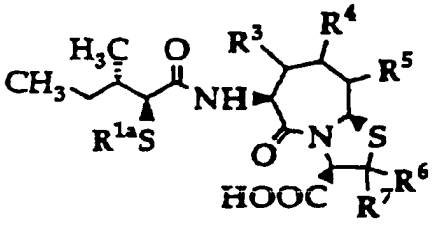
(13)

1. Schritt — Hydrolyse



(14)

2. Schritt — Einführung der Acylthiogruppe



(8c)

1. Schritt:

[0079] Dieser Schritt umfasst die Hydrolyse des im 3. Schritt des Herstellungsverfahrens 5 erhaltenen α-Halogencarboxylamidderivats (13) in einer herkömmlichen Weise unter Erhalt einer Carbonsäure (14).

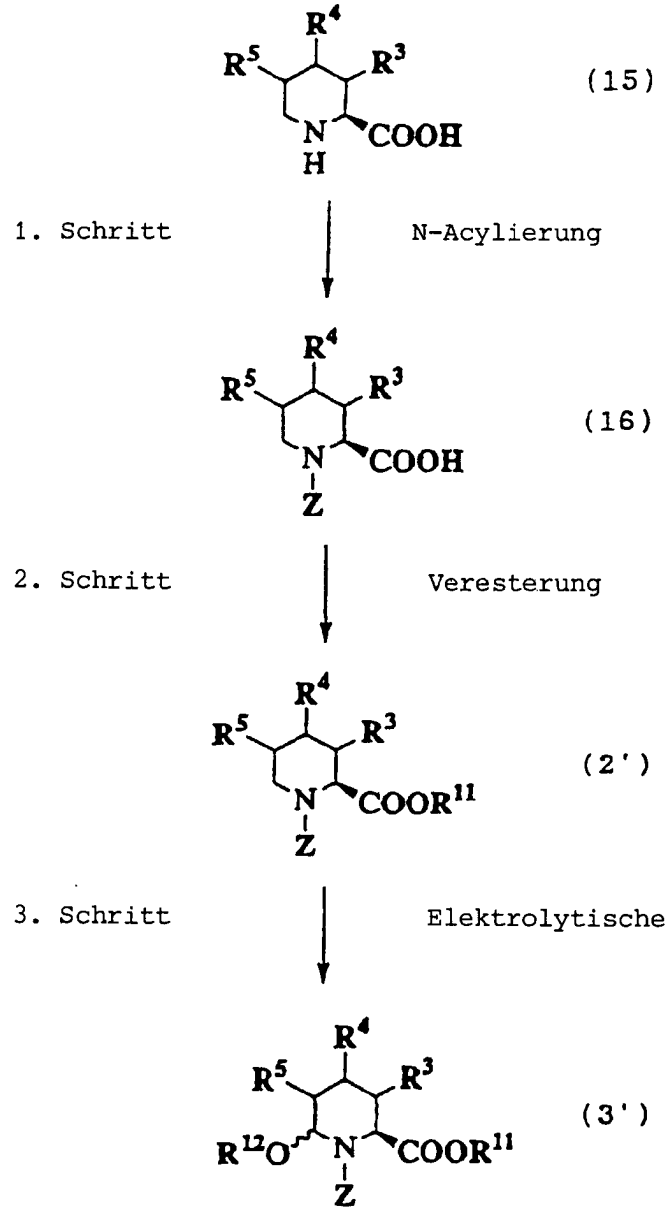
[0080] Die Hydrolyse kann gemäss einer herkömmlichen Hydrolyse durchgeführt werden, d. h. in einer verdünnten wässrigen Lösung eines Alkalis, wie beispielsweise Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid, oder in einer verdünnten wässrigen Lösung einer Mineralsäure.

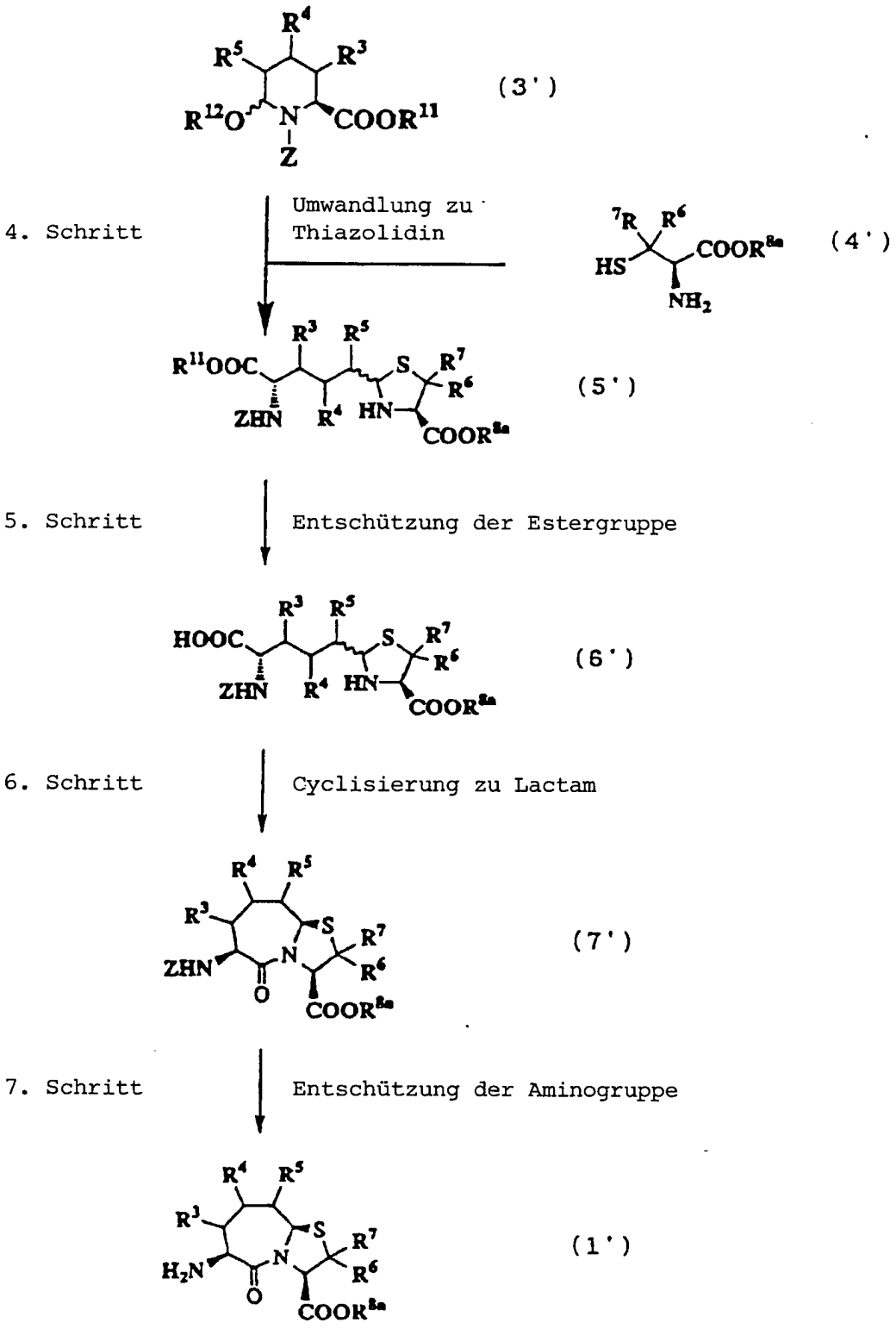
2. Schritt:

[0081] Dieser Schritt umfasst die Einführung einer Acylthiogruppe in das im 1. Schritt erhaltene α-Halogencarboxylamidderivat (14) unter Erhalt eines α-Acylthiocarboxylamidderivats (8c). Die Reaktion kann in herkömmlicher Weise durchgeführt werden. Das α-Acylthiocarboxylamidderivat (8c) kann beispielsweise erhalten werden durch Umsetzen des α-Halogencarboxylamidderivats (14) mit einem Thiocarbonsäuresalz, wie beispielsweise Kaliumthioacetat und Natriumthioacetat in einem polaren Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, Dimethylsulfoxid und Aceton, oder durch Umsetzen des Derivats (14) mit einer Thiocarbonsäure, wie beispielsweise Thioessigsäure und Thiobenzoesäure, in Gegenwart eine Base, wie beispielsweise Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat.

[0082] US 4 415 496 und US 4 617 301 offenbaren unter den Aminen der allgemeinen Formel (II) die Amine (II'''), in denen R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen. Als Verfahren zur Herstellung dieser Amine (II''') sind bisher beispielsweise ein in US 4 415 496 beschriebenes Verfahren bekannt, das (S)-2-Amino-6-hydroxyhexansäure als Ausgangsmaterial verwendet, sowie ein in US 4 617 301 und US 5 118 810 beschriebenes Verfahren, das ε-N-BOC-L-Lysin als Ausgangsmaterial verwendet. Man kann jedoch kaum sagen, dass diese Vorgehensweisen vorteilhaft sind, da die Ausgangsmaterialien schwer verfügbar sind, und sie erfordern zahlreiche Stufen, sowie in all diesen ein Ionenaustauscherharz und viel Raney-Nickel. Die nachfolgend beschriebenen Herstellungsverfahren sind solche, die nicht nur die Herstellung der Amine (II'''), deren industrielle Herstellung in verfahrenstechnischer wie industrieller Hinsicht beschränkt war, sondern auch die Herstellung der Amine, in denen eines oder zwei oder mehr von R^3, R^4 und R^5 kein Wasserstoffatom darstell(t/en), die nach den als Herstellungsverfahren für die Amine (II''') offenbarten Herstellungsverfahren nicht leicht hergestellt werden konnten, zu niedrigen Kosten in hoher Ausbeute in verfahrenstechnisch vorteilhafter weise ermöglichen.

HERSTELLUNGSVERFAHREN A





[0083] In der Formelreihe repräsentieren R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe oder alternativ dazu können R^3, R^4 oder R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist;
R^6 und R^7 repräsentieren jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom; R^{2a} ist eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe; R^{12} ist eine Gruppe, die zusammen mit dem endocyclischen Stickstoffatom ein Aldehy-

däquivalent bildet; Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe.

1. Schritt:

[0084] Dieser Schritt umfasst die Acylierung eines optisch aktiven (2S)-Pipecolinsäurederivats (15) unter Erhalt eines N-Acylpipecolinsäurederivats (16). Die Verbindung (16) kann nach einer herkömmlichen Acylierung erhalten werden. Die Verbindung (16) kann erhalten werden durch beispielsweise Umsetzung der Verbindung (15) mit einem Säureanhydrid, wie beispielsweise Acetanhydrid, bei Raumtemperatur bis 100°C, durch Umsetzung der Verbindung (15) mit einem Säurehalogenid, wie beispielsweise Acetylchlorid und Benzoylchlorid, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Pyridin und Dimethylaminopyridin, bei 0°C bis Raumtemperatur, oder ferner durch die sogenannte Schotten-Baumann-Reaktion, die die Umsetzung der Verbindung (15) mit einem Säureanhydrid oder einem Säurehalogenid in Gegenwart einer Base, z. B. Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, umfasst.

2. Schritt:

[0085] Dieser Schritt umfasst die Veresterung der Carbonsäure des im 1. Schritt erhaltenen N-Acylpipecolinsäurederivats (16) unter Erhalt eines Esters (2'). Die Estergruppe ist vorzugsweise eine Gruppe, die unter solchen Bedingungen entschützt werden kann, unter denen herkömmliche Alkylester während der Entschützung des Esters nicht hydrolysiert werden, beispielsweise ein t-Butylester, ein Benzylester, der mit einer Methoxygruppe oder dergleichen substituiert sein kann, und ein Alkylsilylethylester. wenn ein t-Butylester hergestellt wird, kann dieser hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (16) mit Isobutylen in einem etherischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan und Tetrahydrofuran, oder in einem organischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie beispielsweise Schwefelsäure und p-Toluolsulfonsäure, oder durch Umsetzung der Verbindung (16) mit t-Butanol in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie beispielsweise Dicyclohexylazodicarboxylat (DCC) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (DEC). Wenn andererseits ein Ester, wie beispielsweise ein Benzylester, ein Methoxybenzylester und ein Alkylsilylethylester, hergestellt wird, so kann die Verbindung (2') erhalten werden durch Veresterung mit einem Veresterungsmittel, wie beispielsweise einem Benzylhalogenid, einem Methoxybenzylhalogenid und einem Alkylsilylethylhalogenid, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und einem Alkylamin, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und Dichlormethan.

3. Schritt:

[0086] Dieser Schritt umfasst die elektrolytische Oxidation des Pipecolinsäurederivats (2'), das im 2. Schritt erhalten wurde, unter Erhalt eines Hemiacetals (3'). Die elektrolytische Oxidation kann unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden. Das Hemiacetal (3') kann beispielsweise erhalten werden durch elektrolytische Oxidation der Verbindung (2') mit Platin, Kohlenstoff, rostfreiem Stahl, Bleioxid oder dergleichen als Elektrode unter Verwendung eines Elektrolyten als unterstützendem Elektrolyten, der die elektrische Leitfähigkeit in einem wässrigen System oder einem organischen Lösungsmittelsystem erhöht, wie beispielsweise Tetraalkylammoniumperchlorat, z. B. Tetraethylammoniumperchlorat oder Tetramethylammoniumperchlorat; Alkalimetallsalzen, z. B. Natriumperchlorat oder Lithiumperchlorat; Tetraalkylammoniumsulfonaten, z. B. Tetraethylammonium-p-toluolsulfonat; Tetraalkylammoniumtetrafluorboraten; und Tetraalkylammoniumhexafluorphosphaten, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Wasser/Acetonitril-System, einem Wasser/Alkohol-System und einem Wasser/Essigsäure-System. Die hindurchgeführte Strommenge beträgt im allgemeinen 2 F oder mehr pro Mol an verwendeter Verbindung (2'). Insbesondere wenn Platin oder Kohlenstoff als Elektrode und Tetraethylammoniumperchlorat, Tetraethylammoniumtetrafluorborat, Tetramethylammoniumhexafluorphosphat oder Tetraethylammonium-p-toluolsulfonat als unterstützender Elektrolyt verwendet werden, werden bessere Ergebnisse erzielt.

4. Schritt:

[0087] Dieser Schritt umfasst die Umsetzung des im 3. Schritt erhaltenen Hemiacetals (3) mit einem L-Cysteinesterderivat (4) unter Erhalt eines Thiazolidinderivats (5). Das Thiazolidinderivat (5) kann erhalten werden durch Zugabe des L-Cysteinesterderivats (4) zu dem Reaktionssystem nach Beendigung des 3. Schritts ohne Isolierung des Hemiacetals (3) zur Durchführung der Behandlung.

5. Schritt:

[0088] Dieser Schritt umfasst die selektive Entschützung der Schutzgruppe der Carbonsäure, die in dem Thiazolidinderivat (5') aus dem 4. Schritt durch R^{11} repräsentiert wird, wodurch ein Carbonsäurederivat (6') erhalten wird. Das Carbonsäurederivat (6') kann erhalten werden durch Behandlung mit einem Ent-t-butylierungsmittel, wie beispielsweise Trifluoressigsäure, Salzsäure und Iodtrimethylsilan, wenn die Verbindung (5') ein t-Butylester ist, oder durch Mittel, die üblicherweise nur die entsprechende Ester-Schutzgruppe entschützen, beispielsweise katalytische Hydrierung, Salzsäure, 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) oder Tetraalkylammoniumfluorid, wenn die Verbindung (5') ein Ester ist, wie beispielsweise ein Benzylester, ein Methoxybenzylester und ein Alkylsilylethylester.

6. Schritt:

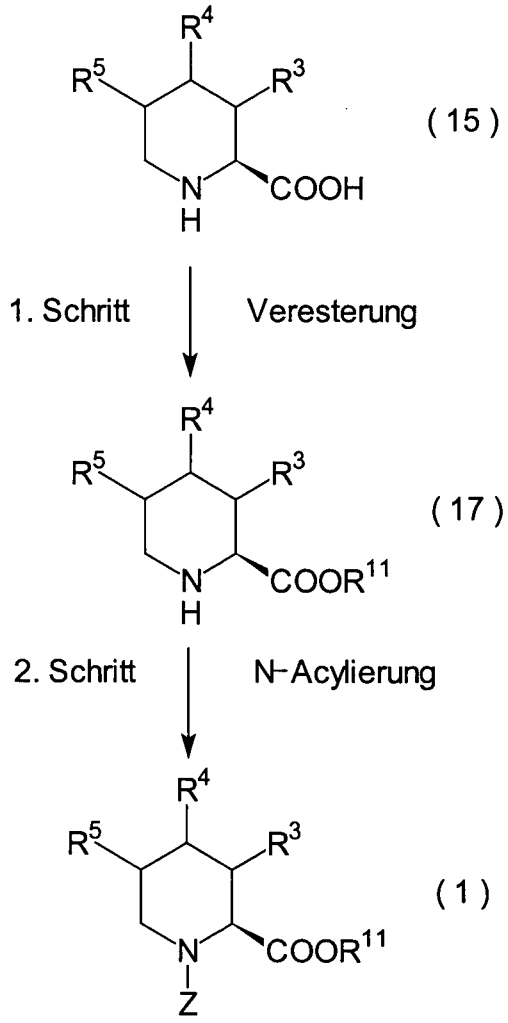
[0089] Dieser Schritt umfasst die Cyclisierung des im 5. Schritt erhaltenen Thiazolidincarbonsäurederivats (6') durch Kondensation, wodurch ein Aminosäurederivat (7') erhalten wird. Die Cyclisierung kann mit einem herkömmlichen Kondensationsmittel durchgeführt werden. Das Aminosäurederivat (7') als cyclisiertes Produkt kann beispielsweise erhalten werden durch Umsetzung der Verbindung (6') mit 2-Ethoxycarbonyl-1-ethoxy-1,2-dihydrochinon (EEDQ), DCC, DEC oder dergleichen in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan.

7. Schritt:

[0090] Dieser Schritt umfasst die Entschützung der N-Acetylgruppe in dem im 6. Schritt erhaltenen Aminosäurederivat (7') unter Erhalt eines Aminosäurederivats (1'). Obwohl verschiedene Möglichkeiten zur Entfernung der N-Acetylgruppe bekannt sind, kann das angestrebte Aminosäurederivat beispielsweise erhalten werden durch Erwärmen in einer alkoholischen Lösung, einer verdünnten Mineralsäure, wie beispielsweise Salzsäure und Schwefelsäure, durch Behandlung in einer alkoholischen Lösung von Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dergleichen, oder durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid in Pyridin, gefolgt von der Behandlung mit einem Alkohol.

HERSTELLUNGSVERFAHREN B

[0091] Der 1. und 2. Schritt des Herstellungsverfahrens A können auch nach der folgenden Vorgehensweise durchgeführt werden:



[0092] In der Formelreihe repräsentieren R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, oder alternativ dazu können R^3, R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgeschlossen ist;
R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe; und Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe.

1. Schritt:

[0093] Dieser Schritt umfasst die t-Butylveresterung eines optisch aktiven (2S)-Pipecolinsäurederivats (15) unter Erhalt eines Esters (17). Der Ester (15) kann in der gleichen Weise erhalten werden wie im 2. Schritt des Herstellungsverfahrens A beschrieben, d. h. durch Umsetzung der Verbindung (2) mit Isobutylen in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan und Tetrahydrofuran, in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie beispielsweise Schwefelsäure und p-Toluolsulfonsäure, oder durch Umsetzung der Verbindung (2) mit t-Butanol in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie beispielsweise Dicyclohexylazodicarboxylat (DCC) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (DEC).

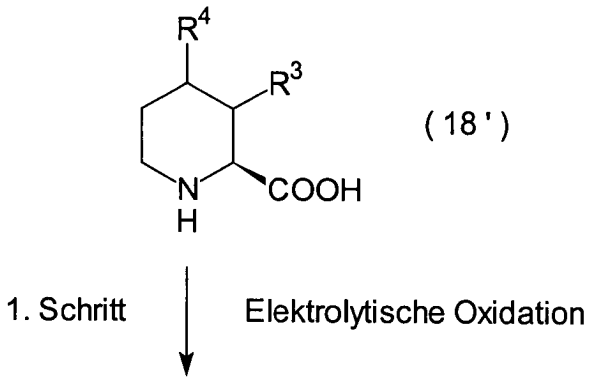
2. Schritt:

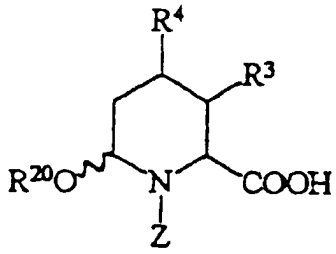
[0094] Dieser Schritt umfasst die Acylierung des Stickstoffatoms des im 1. Schritt erhaltenen Esters (17) unter Erhalt eines Acylpipecolinsäurederivats (2). Die Verbindung (2) kann in der gleichen Weise erhalten werden wie im 1. Schritt des Herstellungsverfahrens A beschrieben. Das heisst, die Verbindung (2) kann erhalten werden durch Umsetzung der Verbindung (17) mit einem Säureanhydrid, wie beispielsweise Acetanhydrid, bei Raumtemperatur bis 100°C, oder durch Umsetzung der Verbindung (15) mit einem Säurehalogenid, wie beispielsweise Acetylchlorid und Benzoylchlorid, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Pyridin und Dime-

thylaminopyridin, bei 0°C bis Raumtemperatur, oder ferner durch die sogenannte Schotten-Baumann-Reaktion, die die Umsetzung der Verbindung (15) mit einem Säurehalogenid in Gegenwart einer Base, z. B. Natriumhydroxid oder Natriumhydrogencarbonat, umfasst.

HERSTELLUNGSVERFAHREN C

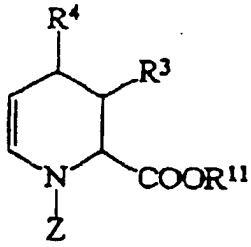
[0095] Wenn R^5 eine verzweigte Alkylgruppe ist, kann die Herstellung auch nach dem folgenden Verfahren erfolgen:





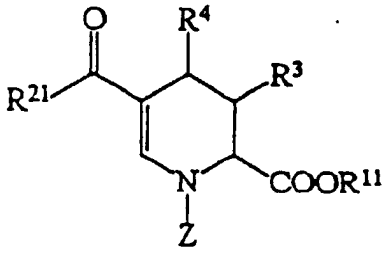
(19')

2. Schritt — Umwandlung zu Imin



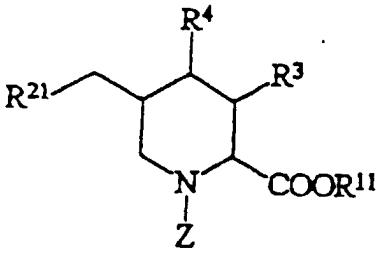
(40)

3. Schritt — Acylierung



(41)

4. Schritt — Reduktion



(42)

1. Schritt:

[0096] Dieser Schritt umfasst die elektrolytische Oxidation des Pipecolinsäurederivats (18'), das in herkömmlicher Weise erhalten wurde, unter Erhalt eines Hemiacetals (19'). Die elektrolytische Oxidation kann unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden. Das Hemiacetal (19') kann beispielsweise erhalten werden durch elektrolytische Oxidation der Verbindung (18') mit Platin, Kohlenstoff, rostfreiem Stahl, Bleioxid oder der-

gleichen als Elektrode unter Verwendung eines Alkalimetallsalzes, wie beispielsweise Tetraethylammoniumperchlorat und Tetramethylammoniumperchlorat, eines Tetraalkylammoniumhexafluorphosphats, wie beispielsweise Tetraethylammonium-p-toluolsulfonat oder dergleichen, als unterstützendem Elektrolyten in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Wasser/Alkohol-System und einem Wasser/Essigsäure-System. Die hindurchgeführte Strommenge beträgt im allgemeinen 2 F oder mehr pro Mol an verwendeter Verbindung (18'). Insbesondere wenn Platin oder Kohlenstoff als Elektrode und Tetraethylammoniumtetrafluorborat oder Tetramethylammoniumhexafluorphosphat als unterstützender Elektrolyt verwendet werden, werden bessere Ergebnisse erzielt.

2. Schritt:

[0097] Dieser Schritt umfasst die Durchführung der 1,2-Eliminierung mit dem im 1. Schritt erhaltenen Hemiacetal (19') unter Erhalt eines Iminoderivats (40). Die Verbindung (40) kann durch herkömmliche Eliminierung, wie beispielsweise saure Katalyse, und eine thermische Reaktion erhalten werden.

3. Schritt:

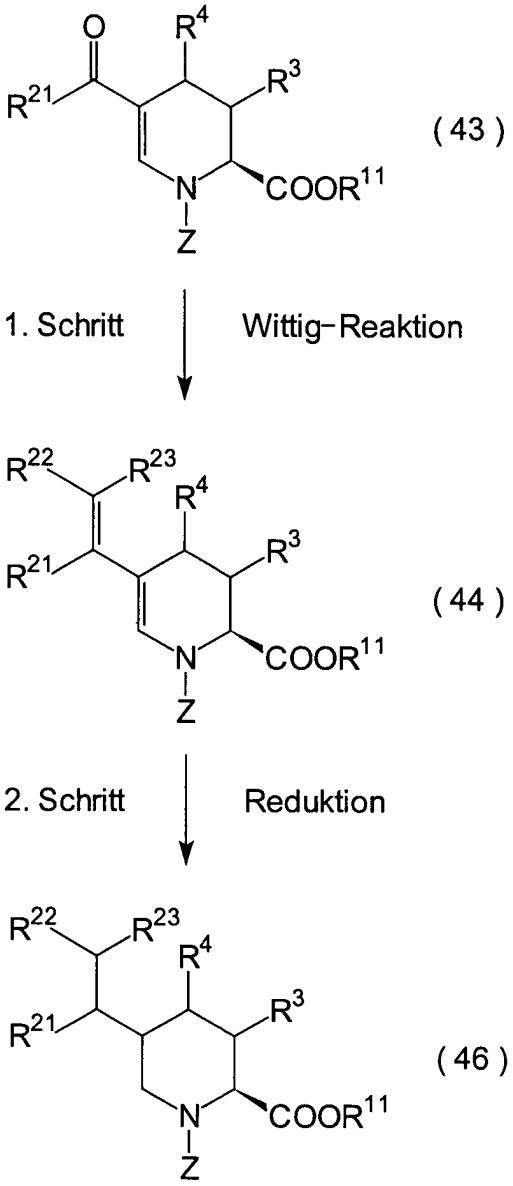
[0098] Dieser Schritt umfasst die Acylierung des im 2. Schritt erhaltenen Iminoderivats (40) unter Erhalt eines Ketons (41). Im allgemeinen können verschiedene Acylgruppen unter Ausnutzung der elektrophilen Substitution mit der Iminogruppe eingeführt werden. Das Keton (41) kann beispielsweise erhalten werden durch das Vilsmeier-Verfahren, das in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Dichlormethan, Chloroform und Dimethylformamid, unter Verwendung von Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid oder dergleichen durchgeführt wird, durch ein Formylierungsverfahren, wie beispielsweise die Gattermann-Koch-Synthese oder die Friedel-Crafts-Synthese, unter Verwendung von Aluminiumchlorid, Titantetrachlorid oder dergleichen.

4. Schritt:

[0099] Dieser Schritt umfasst die Reduktion der Carbonylgruppe des im 3. Schritt erhaltenen Ketons (41) unter Erhalt einer Methylenverbindung (42). Die Reduktion (Agar) des Ketons kann in herkömmlicher Weise durchgeführt werden. Die Methylenverbindung (42) kann beispielsweise erhalten werden durch katalytische Hydrierung, Wolff-Kishner-Reduktion unter Verwendung von Hydrazin oder Reduktion unter Verwendung eines Hydrosilans, wie beispielsweise Trichlorsilan und Triethylsilan.

HERSTELLUNGSVERFAHREN D

[0100] Wenn R^5 eine verzweigte Alkylgruppe ist, kann die Herstellung auch nach dem folgenden Verfahren erfolgen:



1. Schritt:

[0101] Dieser Schritt umfasst die Umwandlung der Carbonylgruppe der im 3. Schritt von Herstellungsverfahren C erhaltenen Acylverbindung (43) in ein Olefin unter Erhalt einer Olefinverbindung (44). Die Olefinverbindung (44) kann erhalten werden durch eine Umwandlungsreaktion von Carbonyl zu Olefin, z. B. die Wittig-Reaktion unter Verwendung von Alkylidinphosphoran und einer starken Base, wie beispielsweise Natriumamid und N-Butyllithium; oder nach dem Horner-Verfahren unter Verwendung eines Phosphonsäureesters.

2. Schritt:

[0102] Dieser Schritt umfasst die Reduktion der Doppelbindung der im 1. Schritt erhaltenen Olefinverbindung (44), wodurch ein gesättigtes Derivat (45) erhalten wird. Das gesättigte Derivat (45) kann nach einer herkömmlichen Reaktion zur Reduktion einer Doppelbindung erhalten werden, beispielsweise durch katalytische Hydrierung.

[0103] Wie oben beschrieben, können die erfindungsgemässen Verbindungen industriell vorteilhaft hergestellt werden und sind auch in dieser Hinsicht exzellente Verbindungen.

[0104] Nachfolgend werden zur Illustration der Nützlichkeit der erfindungsgemässen Verbindungen pharmakologische Experimentalbeispiele detailliert beschrieben.

PHARMAKOLOGISCHES EXPERIMENTALBEISPIEL 1

Bestimmung der NEP-inhibierenden Wirkungen von Medikamenten mit Rattennierenrinde:

(1) Experimentelles Verfahren:

[0105] Die NEP-Aktivität wurde bestimmt mit der Membranfraktion, die aus der Nierenrinde von Ratten nach dem Verfahren von Booth und Kenny (A Rapid Method for the Purification of Microvilli from Rabbit Kidney, Andrew G. Booth und A. John Kenny, Biochem. J., 1974, 142, 575–581) hergestellt wurde.
[0106] Die NEP-Aktivität wurde nach dem Verfahren von Orlowsky und Wilk (Purification and Specificity of a Membrane-Bound Metalloendpeptidase from Bovine Pituitaries, Marian Orlowsky und Shrwin Wilk, Biochemistry, 1981, 20, 4942–4950) nach dem folgenden Verfahren bestimmt.
[0107] Benzoyl-glyceryl-arginyl-arginyl-2-naphthylamid [Benzoyl-Gly-Arg-Arg-2-naphthylamid (Nova Biochem. Schweiz)] wurde als Substrat verwendet. Das Naphthylamin, das in Anwesenheit der NEP-Enzymprobe freigesetzt wurde, und überschüssige Leucinaminopeptidase (Sigma Chemical Co., USA) wurde mit First Garnet (Sigma Chemical Co., USA) farbentwickelt und die Absorbanz bei einer Wellenlänge von 540 nm wurde bestimmt.
[0108] Die NEP-inhibierende Aktivität wurde durch Zugabe der Testverbindung zu dem obigen Experimentalsystem in Endkonzentrationen von 1, 3, 10, 30, 100, 300 und 1.000 nM bestimmt, wodurch eine Inhibierungskurve gebildet wurde, und die Konzentration, bei der 50% der Aktivität inhibiert wurden, wurde als IC_{50} bestimmt. [4S-(4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(S)-thio-3-phenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a] [2]benzazepin-4-carbonsäure (eine in JP-A-6-56790 offenbarte Verbindung) wurde als Kontrollverbindung verwendet.

(2) Experimentelle Ergebnisse:

[0109] Die Ergebnisse des obigen Experiments sind in der nachstehend beschriebenen Tabelle 1 angegeben.

PHARMAKOLOGISCHES EXPERIMENTALBEISPIEL 2

Bestimmung der ACE-inhibierenden Aktivitäten von Medikamenten mit Rattenlunge:

(1) Experimentelles Verfahren:

[0110] Die ACE-inhibierende Aktivität wurde mit der Membranfraktion untersucht, die nach dem Verfahren von Wu-Wong et al. (Characterization of Endothelin Converting Enzyme in Rat Lung, R. Junshyum, Wu-Wong, Gerald P. Budzik, Edward M. Devine und Terry J. Opgenorth, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, 171, 1291–1296) aus Rattenlunge hergestellt wurde.
[0111] Die ACE-Aktivität wurde durch eine Modifikation (worin der pH-Wert des Boratpuffers auf 8,3 verändert wurde) des Cushman-Cheung-Verfahrens (Spectrophotometric Assay and Properties of the Angiotensin-Converting Enzyme of Rabbit Lung, D. W. Cushman und H. S. Cheung, 1971, 20, 1637–1648) bestimmt.
[0112] Das aus Hippuryl-histidyl-leucin [Hippuryl-His-Leu (Peptide Institute Inc., Japan) in Gegenwart von ACE freigesetzte Hippurat wurde mit Ethylacetat extrahiert und die Absorbanz bei einer Wellenlänge von 228 nm bestimmt.
[0113] Die ACE-inhibierende Aktivität wurde durch Zugabe der Testverbindung zu dem obigen Experimentalsystem in Endkonzentrationen von 1, 3, 10, 30, 100, 300 und 1.000 nm bestimmt, wodurch eine Inhibierungskurve gebildet wurde, und die Konzentration, bei der 50% der Aktivität inhibiert wurden, wurde als IC_{50} bestimmt.
[4S-(4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(S)-thio-3-phenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carbonsäure (eine in JP-A-6-56790 offenbarte Verbindung) wurde als Kontrollverbindung verwendet.

(2) Experimentelle Ergebnisse:

[0114] Die Ergebnisse des nach dem obigen Experimentalverfahren durchgeführten Experiments sind in Tabelle 1 angegeben.

NEP- und ACE-inhibierende Aktivitäten der Beispielsverbindungen und der Vergleichsverbindung

	NEP-inhibierende Aktivität IC_{50} (nM)	ACE-inhibierende Aktivität IC_{50} (nM)
Beispiel 3	4,3	2,5
Beispiel 11	6,7	2,2
Beispiel 24	1,5	2,5
Beispiel 9	13	5,1
Beispiel 10	12	4,3
Vergleichs-verbindung*1	27	9

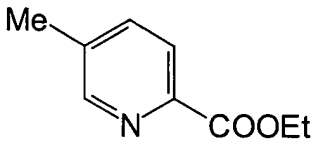
Anmerkung:

[0115] (Vergleichsverbindung [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(S)-thio-3-phenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyridin[2,1-a][2]benzazepin-4-carbonsäure (Bezeichnung der Verbindung: MDL-100,173))

BEISPIELE

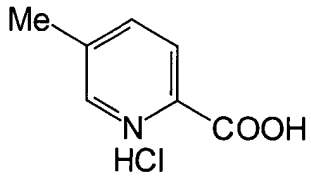
[0116] Zur weiteren Erleichterung des Verständnisses der vorliegenden Erfindung werden nun Beispiele beschrieben. Es bedarf jedoch keiner Erwähnung, dass die vorliegende Erfindung nicht auf diese beschränkt ist. Vor den Beispielen werden die Herstellungsbeispiele der Verbindungen, die als Ausgangsverbindungen für die erfindungsgemässen Verbindungen verwendet werden, als Synthesebeispiele angegeben.

SYNTHESEBEISPIEL 1
Ethyl-5-methylpyridinium-2-carboxylat:



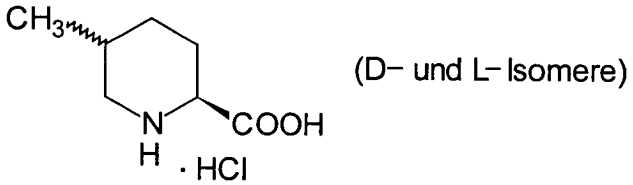
[0117] 200 ml Ethanol und 100 ml (1,88 mol) konzentrierte Schwefelsäure wurden zu 55,5 g 5-Methylpyridin-2-carbonitril hinzugegeben, wodurch eine homogene Lösung gebildet wurde, gefolgt von 2-tägigem Erwärmen unter Rückfluss. Die Reaktionsflüssigkeit wurde langsam in eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung unter Eiskühlung zur Neutralisierung der Schwefelsäure gegossen, gefolgt von Extraktion mit Dichlormethan. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Filtrat eingeengt, wodurch 78,1 g eines braunen Öls der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten wurden.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,57 (1H, m), 8,03 (1H, dt, J = 8,0, 0,5 Hz), 7,63 (1H, ddd, J = 1,0, 2,5, 8,0 Hz), 4,47 (2H, q, J = 7,0 Hz), 2,42 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz).

SYNTHESEBEISPIEL 2
2-Carboxy-5-methylpyridiniumchlorid:



[0118] 78,1 g des in Synthesebeispiel 1 erhaltenen rohen Ethyl-5-methylpyridini-2-carboxylat-Produkts wurden in 200 ml 6N-Salzsäure aufgelöst und dann für 16 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Die Reaktionslösung wurde unter reduziertem Druck eingeengt. Dann wurde Acetonitril zu dem Rückstand hinzugegeben und die dadurch ausgefällten weissen Kristalle durch Filtration abgetrennt, mit Acetonitril gewaschen und bei 90°C getrocknet, wodurch 26,3 g der Titelverbindung erhalten wurden. Ausbeute: 37%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,51 (1H, m), 8,37 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,42 (3H, s).

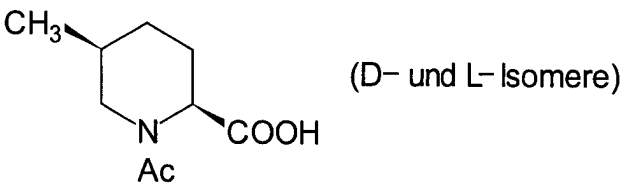
SYNTHESEBEISPIEL 3
(2S*,5S*)-2-Carboxy-5-methylpiperidiniumchlorid und (2S*,5R*)-2-Carboxy-5-methylpiperidiniumchlorid:



syn:anti = 3:1

[0119] 26,3 g (151 mmol) des in Synthesebeispiel 2 erhaltenen 2-Carboxy-5-methylpyridiniumchlorids wurden in 300 ml Ethanol-Wasser (1 : 1) aufgelöst. Dann wurden 2 g Platinoxid zugegeben, gefolgt von Hydrierung bei 50°C und 16 Atm über Nacht. Nach Entfernung des Katalysators durch Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt und die so erhaltenen weissen Kristalle wurden bei 90°C getrocknet, wodurch 27,0 g der Titelverbindung als Mischung (Diastereomerenverhältnis 3 : 1) erhalten wurden. Ausbeute: 99%.
^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O) δ: 4,06 (3/4H, t, J = 5,0 Hz), 3,71 (1/4H, m), 3,24 (1/4H, ddd, J = 1,5, 4,0, 13,0 Hz), 3,10 (3/4H, dd, J = 4,5, 13,0 Hz), 2,82 ((3/4H, dd, J = 10,0, 13,0 Hz), 2,53 (1/4H, t, J = 13,0 Hz), 2,22–2,04 (1H, m), 1,90–1,52 (2H, m), 1,22–1,04 (1H, m), 0,82 (3 × 3/4H, d, J = 7,0 Hz), 0,81 (3 × 1/4H, d, J = 7,0 Hz).

SYNTHESEBEISPIEL 4
(2S*,5S*)-N-Acetyl-5-methylpiperidin-2-carbonsäure:



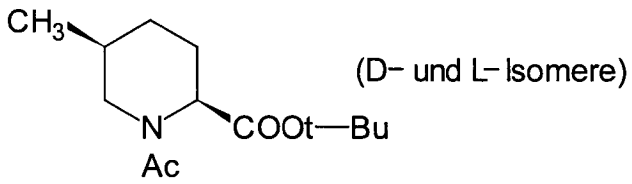
[0120] 27,0 g (150 mmol) der Mischung von (2S*,5S*)-2-Carboxy-5-methylpiperidiniumchlorid und (2S*,5S*)-2-Carboxy-5-methylpiperidiniumchlorid aus Synthesebeispiel 3 wurden in 700 ml Dichlormethan suspendiert. Dann wurden 21 ml (150 mmol) Triethylamin hinzugegeben, gefolgt von 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur. Durch Kristallisation wurden weisse Kristalle abgetrennt, mit Dichlormethan gewaschen und dann bei 50°C getrocknet, wodurch 15,9 g (2S*,5S*)-5-Methylpiperidin-2-carbonsäure erhalten wurden. Ausbeute: 74%.
[0121] 15,9 g (111 mmol) der oben beschriebenen (2S*,5S*)-5-Methylpiperidin-2-carbonsäure wurden in 220 ml Dichlormethan/Wasser (1 : 1) aufgelöst. 93,3 g (1,11 mol) Natriumhydrogencarbonat und 21,0 ml (222

mmol) Acetanhydrid wurden in dieser Reihenfolge bei Raumtemperatur zugegeben, gefolgt von 3-tägigem Rühren. Die Reaktionslösung wurde unter Eiskühlung in 6 N-Salzsäure gegossen, und dann wurde mit Chloroform extrahiert. Dann wurde die organische Schicht über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt, wodurch 20,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten wurden. Ausbeute: 98%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,17 (1H, br), 5,41 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,54–4,44 (2 × 1/4H, m), 3,62 (1H, dd, J = 4,5, 13,5 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 12,0, 13,5 Hz), 2,39–2,26 (2 × 3/4H, m), 2,17 (3 × 3/4H, s), 2,13 (3 × 1/4H, s), 1,96–1,52 (2H, m), 1,15–1,03 (1H, m), 0,92 (3 × 3/4H, d, J = 6,5 Hz), 0,90 (3 × 1/4H, d, J = 7,0 Hz).

SYNTHESEBEISPIEL 5

t-Butyl-(2S*,5S*)-N-acetyl-5-methylpiperidyl-2-carboxylat:

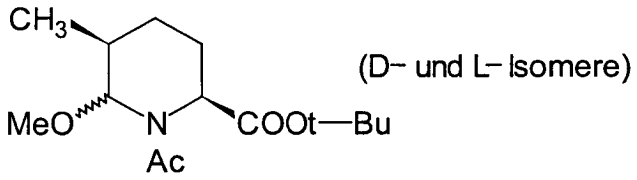


[0122] 16,3 g (88 mmol) der in Synthesebeispiel 4 erhaltenen (2S*,5S*)-N-Acetyl-5-methylpiperidin-2-carbonsäure wurden in 180 ml Dichlormethan aufgelöst und dann wurden 6,1 ml (0,11 mol) konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Dann wurde Isobutylengas in das Reaktionssystem eingeführt, gefolgt von 4-tägigem Rühren bei Raumtemperatur. Die Reaktionsflüssigkeit wurde unter Eiskühlung in eine gesättigte wässrige Natriumcarbonatlösung gegossen und dann wurde mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt, wodurch 16,4 g der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten wurden. Ausbeute: 77%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,26 (1H, dd, J = 1,0, 6,0 Hz), 4,50–4,32 (3/4H, m), 3,59 (1H, dd, J = 4,5, 13,0 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 12,0, 13,0 Hz), 2,30–2,17 (5/4H, m), 2,13 (3 × 3/4H, s), 2,07 (3 × 1/4H, s), 1,73–1,56 (2H, m), 1,47 (9 × 1/4H, s), 1,46 (9 × 3/4H, s), 1,05–0,94 (1H, m), 0,91 (3 × 3/4H, d, J = 6,5 Hz), 0,90 (3 × 1/4H, d, J = 7,0 Hz).

SYNTHESEBEISPIEL 6

Methyl(2RS,4R)-2-[(1S,4S)-4-acetylamino-4-(t-butoxycarbonyl)-1-methylbutyl]thiazolidin-4-carboxylat und Methyl-(2RS,4R)-2-[(1R,4R)-acetylamino-4-(t-butoxycarbonyl)-2-methylbutyl]thiazolidin-4-carboxylat:



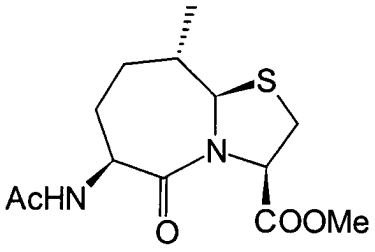
[0123] 9,41 g (39 mmol) des in Synthesebeispiel 5 erhaltenen t-Butyl(2S*,5S*)-N-acetyl-5-methylpiperidin-2-carboxylats wurden in 150 ml Methanol aufgelöst, gefolgt von der Zugabe von Tetraethylammonium-p-toluolsulfonat (Et_4NOTs, 1,5 g, 1 G/V%). Mit Kohlenstoffelektroden wurde unter Bedingungen von 11,4 F/mol und einer Stromdichte von 60 mA/cm^2 bei Raumtemperatur ein konstanter Strom (480 mA) hindurchgeleitet. Nach Einengung der Reaktionslösung unter reduziertem Druck wurde der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst, mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, und dann wurde die organische Schicht über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt, wodurch 11,5 g (2S*,5S*)-N-Acetyl-6-methoxy-5-methylpiperidin-2-carboxylat als Rohprodukt erhalten wurden.

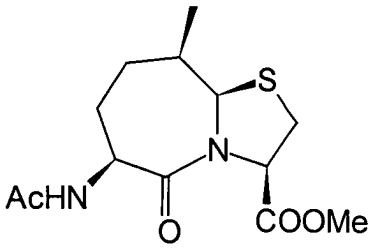
[0124] 11,5 g des obigen (2S*,5S*)-N-Acetyl-6-methoxy-5-methylpiperidin-2-carboxylats wurden in 100 ml Essigsäure-Wasser (1 : 1) aufgelöst, und dann wurden 6,0 ml (55 mmol) N-Methylmorpholin und 8,7 g (51 mmol) Methyl-L-cysteinat-hydrochlorid hinzugegeben, gefolgt von 3-tägigem Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre. Die Reaktionsflüssigkeit wurde zur Entfernung der Essigsäure eingeengt. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurde die organische Schicht mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Koch-

salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt, und der erhaltene Rückstand wurde mittels Silicagel-Säulenchromatografie (Elution mit Dichlormethan : Ethanol = 98 : 2) unter Erhalt von 9,21 g der Titelverbindung als blassgelbes Öl (Diastereomerenverhältnis 1 : 1 : 1 : 1) gereinigt. Ausbeute: 63%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,18–6,04 (1H, m), 4,56–4,36 (2H, m), 4,14–4,04 (2 × 1/4H, m), 3,82–3,68 (2 × 1/4H, m), 3,79 (3 × 2/4H, s), 3,77 (3 × 2/4H, s), 3,30–3,25 (2 × 1/4H, m), 3,20–3,16 (2 × 1/4H, m), 3,04–2,97 (2 × 1/4H, m), 2,80–2,70 (2 × 1/4H, m), 2,03 (3 × 2/4H, s), 2,02 (3 × 1/fH, s), 2,01 (3 × 1/4H, s), 2,00–1,50 (5H, m), 1,482 (9 × 1/fH, s), 1,478 (9 × 1/4H, s), 1,473 (9 × 1/4H, s), 1,470 (9 × 1/fH, s), 1,10 (3 × 1/4H, d, J = 7,0 Hz), 1,04 (3 × 1/4H, d, J = 7,0 Hz), 1,03 (3 × 1/4H, d, J = 7,0 Hz), 0,97 (3 × 1/4H, d, J = 7,0 Hz).

SYNTHESEBEISPIEL 7

Methyl[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-acetylamino-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat und Methyl[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-acetylamino-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:

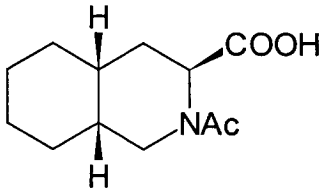




[0125] 50 ml Trifluoressigsäure wurden unter Eiskühlung zu 8,30 g (22,2 mmol) der in Synthesebeispiel 6 erhaltenen Mischung aus Methyl(2RS,4R)-2-[(1S,4S)-4-acetylamino-4-(t-butoxycarbonyl)-1-methylbutyl]-thiazolidin-4-carboxylat und Methyl(2RS,4R)-2-[(1R,4R)-4-acetylamino-4-(t-butoxycarbonyl)-1-methylbutyl]thiazolidin-4-carboxylat zugegeben, gefolgt von einer langsamen Anhebung der Temperatur auf Raumtemperatur. Nach 6-stündigem Rühren wurde das Lösungsmittel abdestilliert und dann wurde eine azeotrope Destillation mit Toluol durchgeführt, wodurch 9,84 g einer Mischung des Trifluoressigsäuresalzes von Methyl(2R,4R)-2-[(1S,4RS)-4-acetylamino-4-carboxy-1-methylbutyl]-thiazolidin-4-carboxylat und des Trifluoressigsäuresalzes von Methyl(2R,4R)-2-[(1R,4RS)-4-acetylamino-4-carboxy-1-methylbutyl]-thiazolidin-4-carboxylat (Isomerenverhältnis 1,4 : 1,4 : 1 : 1) als Rohprodukt erhalten wurden. 9,84 g dieses Rohprodukts wurden in 150 ml Tetrahydrofuran aufgelöst, gefolgt von der Zugabe von 9,8 ml (89 mmol) N-Methylmorpholin zur Einstellung des pH-Werts auf 7.2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin (EEDQ, 6,59 g, 27 mmol) wurde bei Raumtemperatur zugefügt, gefolgt von Rühren in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht. Nach Einengung der Reaktionsflüssigkeit unter reduziertem Druck wurden 100 ml 2N-Salzsäure zu dem Rückstand zur Einstellung des pH-Werts auf 1 oder darunter gegeben, gefolgt von der Extraktion mit Dichlormethan. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt, und der erhaltene Rückstand wurde mittels Silicagel-Säulenchromatografie (Elution mit Dichlormethan : Ethanol = 98 : 2) gereinigt, und durch Umkristallisation (Ethylacetat-Hexan) wurden 2,59 g einer Mischung der Titelverbindungen (Isomerenverhältnis 2 : 1) in Form weisser Kristalle erhalten. Ausbeute: 39%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,83–6,74 (1H, m), 5,33 (2/3H, dd, J = 3,2, 6,4 Hz), 5,23 (1/3H, s), 4,96 (1/3H, t, J = 6,8 Hz), 4,82 (2/3H, d, J = 9,5 Hz), 4,60–4,58 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,32 (1/3H, dd, 6,4, 11,6 Hz), 3,22 (2/3H, dd, J = 3,2, 11,6 Hz), 3,14 (1/3H, dd, J = 6,8, 11,6 Hz), 3,10 (2/3H, dd, J = 6,8, 11,6 Hz), 2,01 (3 × 2/3H, s), 2,00 (3 × 1/3H, s), 2,10– 1,89 (3H, m), 1,80–1,66 (2H, m), 1,12 (3 × 1/3H, d, J = 7,2 Hz), 1,00 (3 × 2/3H, d, J = 6,8 Hz).

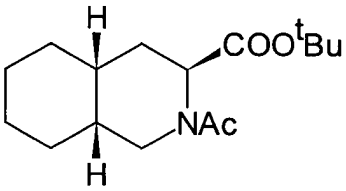
SYNTHESEBEISPIEL 8

2-Acetyl-decahydro-(4aR,8aR)-isochinolin-3(S)-carbonsäure:



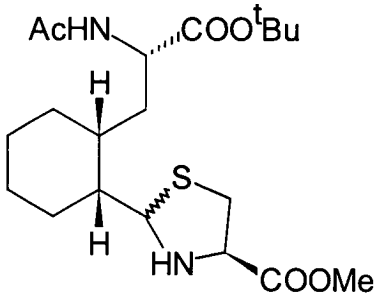
[0126] Eine Mischung, die (4aR,8aS)-Isomer, (4aR,8aR)-Isomer und trans-Isomer von Decahydroisochinolin-3(S)-carbonsäure umfasste, wurde in 72 ml Wasser aufgelöst, gefolgt von der Zugabe von 60,9 g (725 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 72 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur. Anschliessend wurden tropfenweise 27,4 ml (290 mmol) Acetanhydrid zugegeben, gefolgt von 22-stündigem Rühren. Unlösliche Bestandteile wurde durch Filtration abgetrennt. Nach Zugabe von 6N-Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts auf 3 wurde Kochsalz bis zur Sättigung zugegeben. Dann wurde mit Chloroform extrahiert und die organische Schicht über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt. Dann wurde Dichlormethan zugegeben, wodurch 5,45 g Kristalle der Titelverbindung erhalten wurden. Ausbeute: 33,4% (zwei Stufen).

SYNTHESEBEISPIEL 9
t-Butyl-2-acetyl-decahydro-(4aR,8aR)-isochinolin-3(S)-carboxylat:



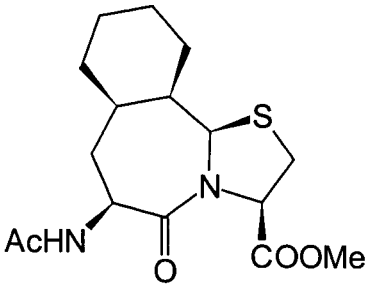
[0127] 5,21 g der Titelverbindung wurden in der gleichen Weise wie in Synthesebeispiel 5 unter Verwendung der in Synthesebeispiel 8 erhaltenen Verbindung erhalten. Ausbeute: 77%.

SYNTHESEBEISPIEL 10
Methyl-(2RS,4R)-2-[(1R,2R)-2-[(2S)-2-acetylamino-2-(t-butoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-thiazolidin-4-carboxylat:



[0128] 1,61 g der Titelverbindung wurden unter Verwendung der in Synthesebeispiel 9 hergestellten Verbindung in gleicher Weise wie in Synthesebeispiel 6 erhalten. Ausbeute: 21%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,28 und 6,15 (gesamt 1H, jeweils brd), 4,57–3,75 (gesamt 3H, m), 3,78 und 3,76 (gesamt 3H, jeweils s), 3,30–3,20 (gesamt 1H, m), 3,04 und 2,76 (gesamt 1H, dd und t), 2,01 und 1,97 (gesamt 3H, jeweils s), 1,50 und 1,47 (gesamt 9H, jeweils s), 2,40–1,05 (gesamt 12H, m) .

SYNTHESEBEISPIEL 11
Methyl-(3R,6S,7aR,11aR,11bR)-6-acetylamino-5-oxo-2,3,5,6,7,7a,11a,11b-octahydrocyclohexyl[c]thiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:

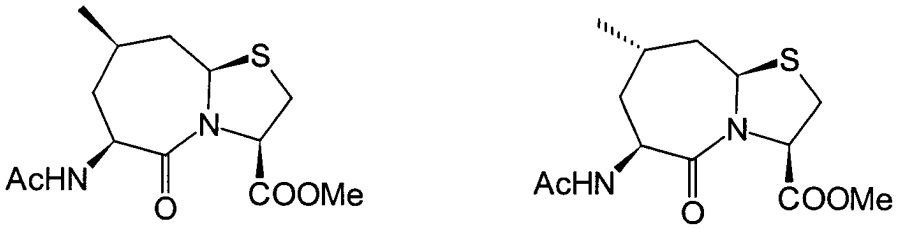


[0129] 0,48 g der Titelverbindung wurden unter Verwendung der in Synthesebeispiel 10 hergestellten Verbindung in gleicher Weise wie in Synthesebeispiel 7 erhalten. Ausbeute: 36%. Die absolute Konfiguration wurde

anhand des mittels NMR-Spektroskopie ermittelten NOE bestimmt.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,76 (1H, brd, J = 6,0 Hz), 5,14 (1H, s), 4,91 (1H, t , J = 7,0 Hz), 4,56 (1H, ddd, J = 1,8, 6,0, 11,4 Hz), 3,79 (3H, s), 3,29 (1H, dd, J = 7,0, 11,6 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 7,0, 11,6 Hz), 2,35– 2,30 (1H, m), 2,07–1,15 (11H, m), 2,00 (3H, s).
NOE δ: 3,29 (H2β) ↓ → 1,70 (H11)
5,14 (H11b) ↓ → 1,85 (H11a), 2,33 (H7a), 4,56 (H6),
4,91 (H3) ↓ → 3,13 (H2α)
4,56 (H6) ↓ → 2,33 (H7α)

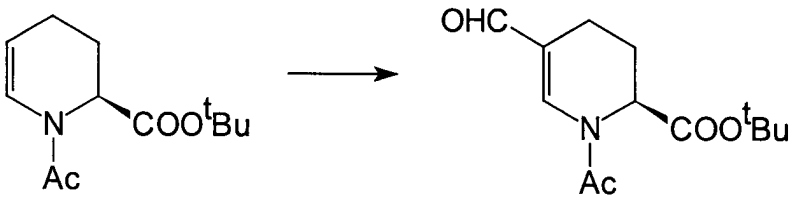
SYNTHESEBEISPIEL 12

Mischung von Methyl-[3R-(3α,6α,8α,9αβ)]-6-acetylamino-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]-azepin-3-carboxylat und Methyl-[3R-(3α,6α,8β,9αβ)]-6-acetylamino-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]-azepin-3-carboxylat:



[0130] Eine Mischung, die die obigen Titelverbindungen in einem Verhältnis von etwa 1 : 1 umfasste, wurde unter Verwendung von DL-(2S*,4S*)-2-Carboxy-4-methylpiperidiniumchlorid in der gleichen Weise wie in Synthesebeispiel A-4-7 synthetisiert.

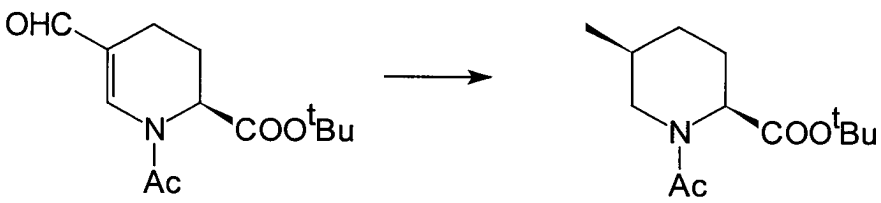
t-Butyl-(S)-N-acetyl-5-formyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carboxylat:



[0131] 82 ml (880 mmol) Phosphoroxychlorid wurden zu 137 ml (1,77 mol) Dimethylformamid bei 0°C hinzugegeben, und dann wurde bei –10 bis 0°C eine Lösung von 39,8 g (177 mmol) des in Synthesebeispiel 13 erhaltenen t-Butyl-(S)-N-acetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carboxylats in 40 ml Dimethylformamid hinzugegeben, gefolgt von der langsamen Anhebung der Temperatur auf Raumtemperatur. Nach 1-stündigem Rühren wurde die Reaktionsflüssigkeit in 2,0 l einer wässrigen Lösung von 365 g (4,49 mol) Natriumsulfat gegossen und dann wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einem gesättigten Natriumhydrogencarbonat- und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand wurde aus Isopropylether umkristallisiert, wodurch 18,1 g der Titelverbindung erhalten wurden. Ausbeute: 40%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,35 (1/6H, s), 9,30 (5/6H, s), 8,16 (1/6H, s), 7,50 (5/6H, s), 5,13 (5/6H, s), 4,62 (1/6H, br), 2,60–2,40 (2H, m), 2,41 (3 × 5/6H, s), 2,22 (3 × 1/6H, s), 1,98–1,70 (2H, m), 1,45 (9H, s).

SYNTHESEBEISPIEL 15

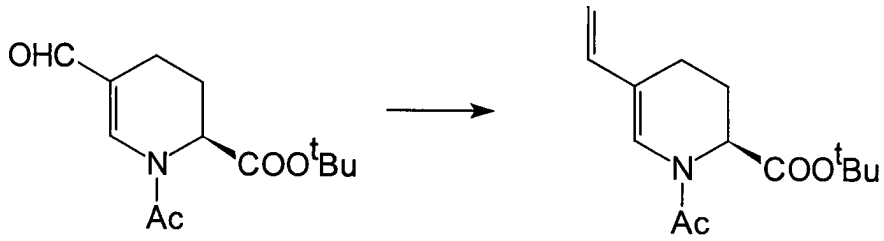
t-Butyl-(2S,5S)-N-acetyl-5-methylpiperidin-2-carboxylat:



[0132] 140 mg (0,529 mmol) des in Synthesebeispiel 14 erhaltenen t-Butyl-(S)-N-acetyl-5-formyl-1,2,3,4-te-

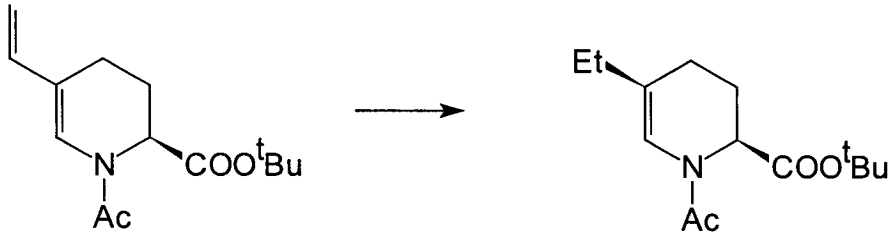
trahydropyridin-2-carboxylats wurden in 20 ml Ethanol aufgelöst, gefolgt von der Zugabe von 5% Pd/C (140 ml). Zur Durchführung der Hydrierung wurde eine Behandlung in einer Wasserstoffatmosphäre von 3 kg/cm^2 unter Verwendung einer Mitteldruckausrüstung für die katalytische Reduktion durchgeführt. Der Katalysator wurde mittels Filtration entfernt und das Filtrat unter Erhalt von 140 mg der Titelverbindung eingeengt. Ausbeute: 100%.

SYNTHESEBEISPIEL 16
t-Butyl-(S)-N-acetyl-5-vinyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carboxylat:



[0133] Eine etherische Lösung (42,5 ml) von n-Butyllithium wurde zu einer suspendierten Lösung von 15,2 g (42,5 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in Diethylether (80 ml) bei 30°C oder darunter hinzugegeben. Zu dieser Lösung wurde eine THF-Lösung von 8,98 g des in Synthesebeispiel 14 erhaltenen t-Butyl-(S)-N-acetyl-5-formyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carboxylats bei Raumtemperatur hinzugegeben, gefolgt von Rühren über Nacht. Dann wurde Wasser zu der Reaktionsflüssigkeit hinzugegeben, gefolgt von der Extraktion mit Ethylacetat. Nach Waschen mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet. Durch Reinigung mittels Silicagel-Säulenchromatografie (Elution mit n-Hexan : Ethylacetat = 2 : 1) wurden 4,08 g der Titelverbindung erhalten. Ausbeute: 46%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,35 (1/6H, s), 6,69 (5/6H, s), 6,38 (1/6H, dd, J = 10,8, 17,6 Hz), 6,30 (5/6H, dd, J = 10,8, 17,2 Hz), 5,11 (5/6H, m), 5,05 (5/6H, d, J = 17,2 Hz), 5,03 (1/6H, d, J = 17,6 Hz), 4,95 (5/6H, d, J = 10,8 Hz), 4,93 (1/6H, d, J = 10,8 Hz), 4,53 (1H, m), 2,52– 2,38 (1H, m), 2,34–2,24 (1H, m), 2,26 (3 × 5/6H, s), 2,14 (3 × 1/6H, s), 2,04–1,78 (2H, m), 1,45 (9 × 1/6H, s), 1,44 (9 × 5/6H, s).

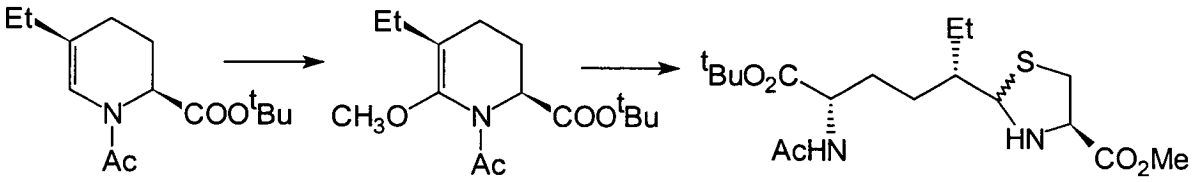
SYNTHESEBEISPIEL 17
t-Butyl-(2S,5S)-N-acetyl-5-ethylpiperidin-2-carboxylat:



[0134] 4,08 (16,3 mmol) des in Synthesebeispiel 16 erhaltenen t-Butyl-(S)-N-acetyl-5-vinyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carboxylats wurden in 150 ml Ethanol aufgelöst, gefolgt von der Zugabe von 4,0 g 10% Pd/C. Die Hydrierung wurde durch Behandlung in einer Wasserstoffatmosphäre von 3 kg/cm^2 unter Verwendung einer Mitteldruckausrüstung für die katalytische Reaktion durchgeführt. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat unter Erhalt von 140 mg der Titelverbindung eingeengt. Ausbeute: 100%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,27 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,52–4,35 (3/4H, m), 3,64 (1H, dd, J = 4,5, 13,0 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 12,0, 13,0 Hz), 2,35–2,15 (5/4H, m), 2,13 (3 × 3/4H, s), 2,07 (3 × 1/4H, s), 1,80–1,50 (2H, m), 1,47 (9 × 1/4H, s), 1,46 (9 × 1/4s), 1,35–1,20 (2H, m), 1,05–0,95 (1H, m), 0,93 (3 × 3/4H, t, J = 7,6 Hz), 0,90 (3 × 1/4H, t, J = 7,6 Hz).

SYNTHESEBEISPIEL 18

Methyl-(2RS,4R)-2-[(1S,4S)-4-acetylamino-4-t-butoxycarbonyl)-1-ethylbutyl]thiazolidin-4-carboxylat:

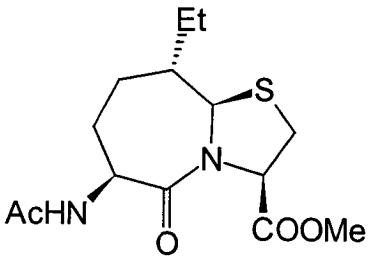


[0135] 4,29 g (16,8 mmol) des in Synthesebeispiel 17 erhaltenen t-Butyl-(2S,5S)-N-acetyl-5-ethylpiperidin-2-carboxylats wurden in 43 ml Methanol aufgelöst, gefolgt von der Zugabe von 0,43 g Tetraethylammoniumtosylat. Mittels Kohlenstoffelektroden unter Bedingungen von 5F/mol bei Raumtemperatur wurde ein konstanter Strom (0,33 A) hindurchpassiert. Die Reaktionslösung wurde unter reduziertem Druck eingeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst. Dann wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und die organische Schicht über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurden 5,08 g (2S,5S)-N-Acetyl-6-methoxy-5-methylpiperidin-2-carboxylat des Filtrats als Rohprodukt erhalten. Anschliessend wurde das obige Rohprodukt in 60 ml Essigsäure-Wasser (1 : 1) aufgelöst, und 2,4 ml (23,7 mmol) N-Methylmorpholin und 3,46 g (20,2 mmol) Methyl-L-cysteinat-hydrochlorid wurden hinzugegeben, gefolgt von 3-tägigem Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre. Die Reaktionsflüssigkeit wurde in eine wässrige Lösung (120 ml) von 49 g Natriumhydrogencarbonat gegossen, gefolgt von Extraktion mit Ethylacetat. Dann wurde mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat eingeengt und der Rückstand mittels Silicagel-Säulenchromatografie (Dichlormethan : Ethanol = 100 : 1) unter Erhalt von 3,62 g der Titelverbindung gereinigt. Ausbeute: 55%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,11 (2/3H, d, J = 7,6 Hz), 6,06 (1/3H, d, J = 8,0 Hz), 4,60 (1/3H, m), 4,55–4,40 (2 × 2/3H, m), 4,12 (1/3H, m), 3,78 (3 × 2/3H, s), 3,77 (3 × 1/3H, s), 3,85–3,70 (1H, m), 3,28 (2/3H, dd, J = 7,2, 10,4 Hz), 3,17 (1/3H, dd, J = 7,6, 10,8 Hz), 3,03 (1/3H, 1/3H, dd, J = 5,6, 10,8 Hz), 2,77 (2/3H, dd, 10,0, 10,4 Hz), 2,02 (3H, s), 1,90–1,20 (7H, m), 1,48 (9 × 1/3H, s), 1,47 (9 × 2/3H, s), 0,92 (3 × 2/3H, t, J = 7,6 Hz), 0,90 (3 × 1/3H, t, J = 7,6 Hz), (als 1 : 2 Diastereomerenmischung).

SYNTHESEBEISPIEL 19

Methyl-[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-acetylamino-9-ethyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:

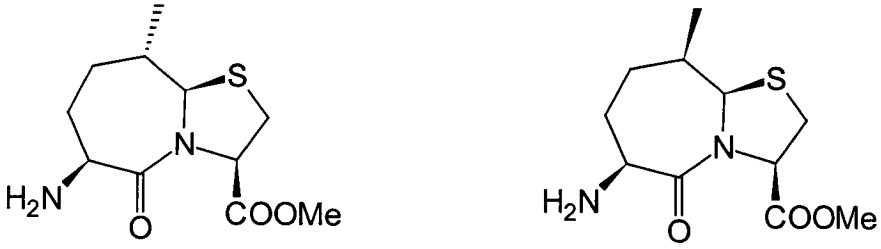


[0136] 21,5 ml Trifluoressigsäure wurden zu 3,62 g des in Synthesebeispiel 18 erhaltenen Methyl-(2RS,4R)-2-[(1S,4S)-4-acetylamino-4-t-butoxycarbonyl)-1-ethylbutyl]-thiazolidin-4-carboxylats unter Eiskühlung hinzugegeben, gefolgt von einer langsamen Anhebung der Temperatur auf Raumtemperatur. Nach 5-stündigem Rühren wurde das Lösungsmittel abdestilliert, gefolgt von einer azeotropen Destillation mit Toluol, wodurch das Trifluoressigsäuresalz von Methyl-(2R,4R)-2-[(1S,4RS)-4-acetylamino-4-carboxy-1-ethylbutyl]-thiazolidin-4-carboxylat als Rohprodukt erhalten wurde. Das Rohprodukt wurde in 60 ml Tetrahydrofuran aufgelöst, gefolgt von der Zugabe von 4,09 ml (37,2 mmol) N-Methylmorpholin zur Einstellung des pH-Werts auf 7. 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin (EEDQ, 2,76 g, 11,2 mmol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben, gefolgt von Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre über Nacht. Nach Einengung der Reaktionsflüssigkeit unter reduziertem Druck wurden 100 ml 2N-Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts auf 1 oder weniger zum Rückstand hinzugegeben, gefolgt von Extraktion mit Dichlormethan. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt und der erhaltene Rückstand mittels Silica-

gel-Säulenchromatografie (Elution mit Dichlormethan : Ethanol = 100 : 1-100 : 3) unter Erhalt von 1,3 g der Titelverbindung als weisse Kristalle gereinigt. Ausbeute: 44%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,80 (1H, br), 5,30 (1H, dd, J = 3,6, 6,8 Hz), 4,87 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,58 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,22 (1H, dd, 3,6, 11,6 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 6,8, 11,6 Hz), 2,18–2,08 (1H, m), 2,01 (3H, s), 1,84–1,56 (5H, m), 1,31 (1H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,6 Hz).

BEISPIEL 1

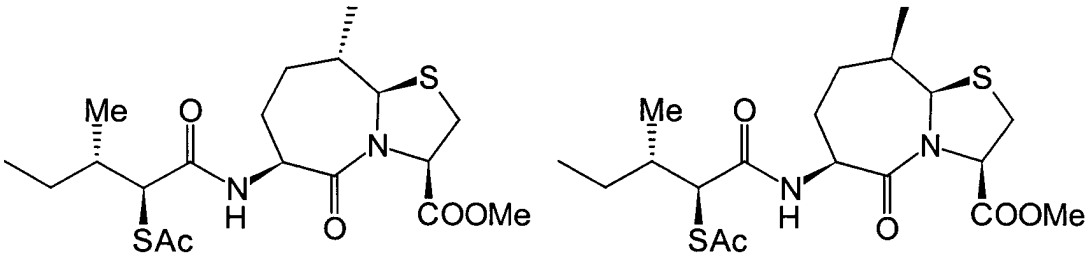
Methyl-[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-amino-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat und Methyl-[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-amino-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:



[0137] 2,59 g (8,6 mmol) der Mischung (Isomerenverhältnis: 2 : 1) von Methyl-[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-amino-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat und Methyl-[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-amino-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat, wie in Synthesebeispiel 7 erhalten, wurden in einer 10%-igen Lösung von Salzsäure in Methanol (100 ml) aufgelöst, gefolgt von Erwärmen unter Rückfluss für 26 Stunden. Nach Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation unter reduziertem Druck wurde 2N-Salzsäure zugegeben, gefolgt von Waschen mit Dichlormethan. Nach Alkalisierung der wässrigen Schicht mit wässrigem Ammoniak wurde mit Dichlormethan extrahiert, und die organische Schicht wurde über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt, wodurch 2,01 g einer Mischung der Titelverbindungen (Isomerenverhältnis: 2 : 1) als farbloses Öl erhalten wurden. Ausbeute: 90%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,35 (2/3H, dd, J = 3,2, 6,8 Hz), 4,99 (1/3H, t, J = 6,8 Hz), 4,76 (2/3H, d, J = 10,0 Hz), 4,78–4,70 (1/3H, m), 3,78 (3 × 2/3H, s), 3,76 (3 × 1/3H, s), 3,55 (2/3H, dd, J = 2,2, 10,6 Hz), 3,49 (1/3H, dd, J = 2,0, 10,8 Hz), 3,30 (1/3H, dd, J = 6,0, 11,6 Hz), 3,21 (2/3H, dd, J = 3,2, 12,0 Hz), 3,11 (1/3H, dd, J = 7,2, 11,6 Hz), 3,09 (2/3H, dd, J = 6,4, 12,0 Hz), 2,13–1,50 (7H, m), 1,12 (3 × 1/3H, d, J = 6,8 Hz), 1,00 (3 × 2/3H, d, J = 6,8 Hz).

BEISPIEL 2

Methyl-[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat und
Methyl-[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:



[0138] Eine Lösung von 1,78 g (9,3 mmol) von (2S,3S)-2-Acetylthio-3-methylpentansäure in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde zu 2,01 g (7,8 mmol) der Mischung (Isomerenverhältnis: 2 : 1) von Methyl-[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-amino-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat und Methyl-[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-amino-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat aus Beispiel 1 unter Eiskühlung hinzugegeben. Zu dieser Lösung wurden nacheinander 1,79 g (9,3 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (DEC·HCl), 1,03 ml (9,3 mmol) N-Methylmorpholin und 1,26 g (9,3 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-monohydrat (HOBt) hinzugegeben, gefolgt von 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre. Nach der Zugabe von Wasser und Extraktion mit Ethylace-

tat wurde die organische Schicht mit 1N-Salzsäure, einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt und der erhaltene Rückstand mittels Silicagel-Säulenchromatografie (eluiert mit Hexan : Ethylacetat = 3 : 1) gereinigt. 837 mg Methyl-[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat als farbloses Öl wurden als erster Effluent zurückgewonnen. Ausbeute: 42%. Die absolute Konfiguration der Verbindung wurde mit einem NOE-Experiment bestimmt.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,37 (1H, d, J = 6,0 Hz), 5,36 (1H, dd, J = 3,0, 7,0 Hz), 4,80 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,53 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 7,0 Hz), 3,79 (3H, s), 3,22 (1H, dd, J = 3,0, 11,5 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 7,0, 11,5 Hz), 2,38 (3H, s), 2,14–1,90 (3H, m), 1,78–1,62 (3H, m), 1,57 (1H, m), 1,16 (1H, m), 1,00 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,5 Hz).

NOE δ: 1,00 (9-Me) ↓ → 4,80 (H9a)

3,10 (H2α) ↓ → 4,80 (H9a), 5,36 (H3)

3,22 (H2β) ↓ → 1,95 (H9),

3,79 (3-COOMe) 4,53 (H6) ↓ → 4,80 (H9a)

[0139] Ferner wurden 532 mg Methyl-[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat als farbloses Öl als zweiter Effluent zurückgewonnen. Ausbeute: 16%. Die absolute Konfiguration der Verbindung wurde mit einem NOE-Experiment bestimmt.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,32 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 5,20 (1H, s), 5,00 (1H, dd, J = 6,0, 6,4 Hz), 4,48 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 6,6 Hz), 3,78 (3H, s), 3,32 (1H, dd, J = 6,0, 11,7 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 6,4, 11,7 Hz), 2,37 (3H, s), 2,20–1,50 (7H, m), 1,15 (1H, m), 1,10 (3H, d, J = 7,4 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz).

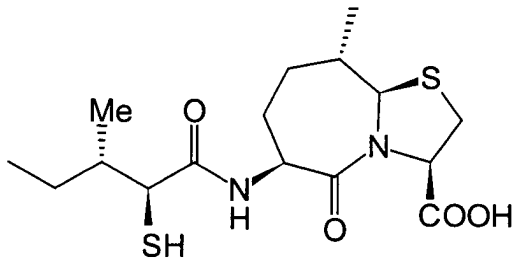
NOE δ: 1,10 (9-Me) ↓ → 3,32 (H2β),

3,78 (3-COOMe) 3,13 (H2α) ↓ → 5,20 (H9a),

5,00 (H3) 4,48 (H6) ↓ → 5,20 (H9a)

BEISPIEL 3

[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

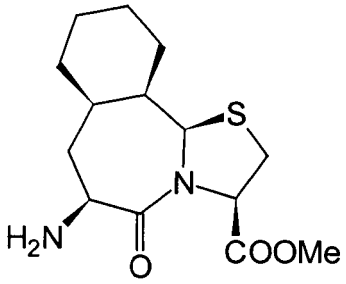


[0140] 167 mg (0,39 mmol) des in Beispiel 2 erhaltenen Methyl-[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylats wurden in 5 ml entlüftetem Ethanol aufgelöst, und dann wurden 2,0 ml (2,0 mmol) einer wässrigen 1N-Lithiumhydroxidlösung unter Eiskühlung hinzugegeben, gefolgt von 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 7,5 ml 2N-Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert. Nach Verdünnung mit Wasser wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt. Der erhaltene amorphe Feststoff wurde umkristallisiert (Dichlormethan-Hexan) und für 12 Stunden mit Warmluft bei 50°C getrocknet, wodurch 118 mg der Titelverbindung in Form weisser Kristalle erhalten wurden. Ausbeute: 81%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,66 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,39 (1H, dd, J = 3,0, 7,0 Hz), 4,86 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,60 (1H, m), 3,29 (1H, dd, J = 3,0, 12,0 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 7,0, 9,0 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 7,0, 12,0 Hz), 2,10–1,90 (4H, m), 1,87 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,81–1,64 (2H, m), 1,61 (1H, m), 1,21 (1H, m), 1,03 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,0 HZ).

BEISPIEL 4

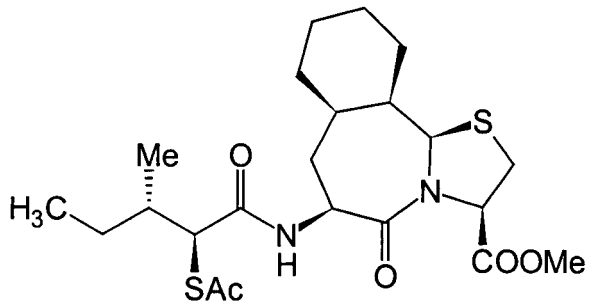
Methyl-(3R,6S,7aR,11aR,11bR)-6-amino-5-oxo-2,3,5,6,7,7a,11a,11b-octahydrocyclohexyl[c]thiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:



[0141] 0,23 g der Titelverbindung wurden unter Verwendung der in Synthesebeispiel 11 erhaltenen Verbindung in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 erhalten. Ausbeute: 57%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,08 (1H, s), 4,94 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,78 (3H, s), 3,54–3,52 (1H, m), 3,27 (1H, dd, J = 6,8, 11,6 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 6,8, 11,6 Hz), 2,23–1,18 (14H, m).

BEISPIEL 5

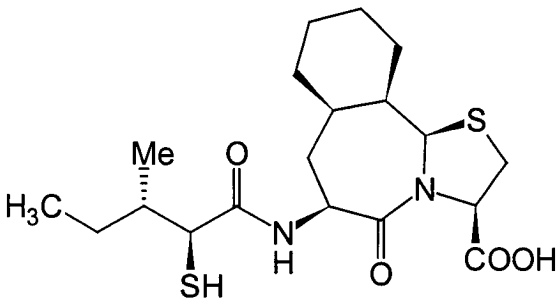
Methyl-(3R,6S,7aR,11aR,11bR)-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-5-oxo-2,3,5,6,7,7a,11a,11b-octahydrocyclohexyl-[c]thiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:



[0142] 0,32 g der Titelverbindung wurden unter Verwendung der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung in der gleichen Weise wie in Beispiel A erhalten. Ausbeute: 88%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,33 (1H, brd, J = 6,0 Hz), 5,14 (1H, s), 4,96 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,57–4,52 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,79 (3H, s), 3,30 (1H, dd, J = 6,6, 11,6 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 6,6, 11,6 Hz), 2,38 (3H, s), 2,40–0,85 (15H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

BEISPIEL 6

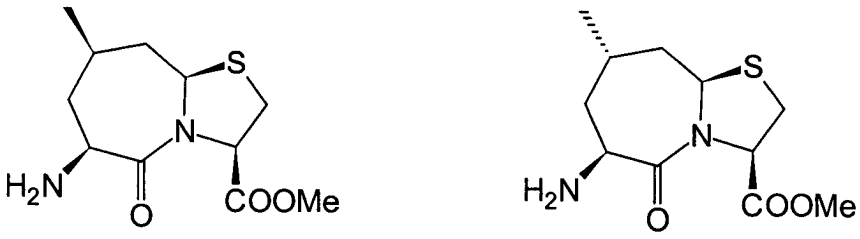
(3R,6S,7aR,11aR,11bR)-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-5-oxo-2,3,5,6,7,7a,11a,11b-octahydrocyclohexyl[c]thiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:



[0143] 0,18 g der Titelverbindung wurden unter Verwendung der in Beispiel 5 erhaltenen Verbindung in der gleichen Weise wie in Beispiel 3 als weisse Kristalle erhalten. Ausbeute: 63%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,33 (1H, brd, J = 6,0 Hz), 5,14 (1H, s), 4,96 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,57–4,52 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,79 (3H, s, 3,30 (1H, dd, J = 6,6, 11,6 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 6,6, 11,6 Hz), 2,38 (3H, s), 2,40–0,85 (15H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,8 Hz, 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

BEISPIEL 7

Methyl-[3R-(3α,6α,8α,9aβ)]-6-amino-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat und Methyl-[3R-(3α,6α,8β,9aβ)]-6-amino-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:



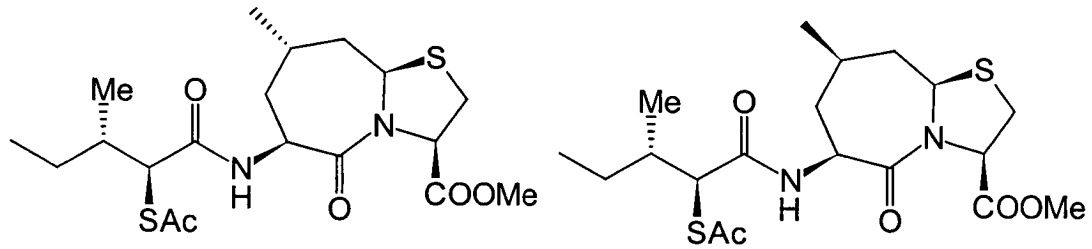
[0144] 940 mg (3,12 mmol) der Mischung in einem Verhältnis von etwa 1 : 1 von Methyl-[3R-(3α,6α,8α,9aβ)]-6-acetylamino-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat und Methyl-[3R-(3α,6α,8β,9aβ)]-6-acetylamino-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat, die in Synthesebeispiel 12 erhalten wurde, wurden in 24 ml einer 10%-igen Salzsäurelösung in Methanol aufgelöst, gefolgt von 24-stündigem Erwärmen unter Rückfluss. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde Wasser zugegeben und mit Dichlormethan gewaschen. Die erhaltene wässrige Schicht wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gemacht und dann mit Dichlormethan extrahiert, gefolgt von Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat. Der durch Einengung erhaltene Rückstand wurde mittels Silicagel-Säulenchromatografie (Chloroform : Methanol : wässriger Ammoniak = 98 : 2 : 0,2) gereinigt, wodurch 220 mg einer Mischung der beiden Titelverbindungen im Verhältnis von etwa 1,4 : 1 erhalten wurden. Ausbeute: 27%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,29 (1H × 1,4/2,4, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 5,00 (1H × 1,4/2,4, d, J = 10,4 Hz), 3,78 (3H × 1,4/2,4, s), 3,54 (1H × 1,4/2,4, dd, J = 1,2, 10,8 Hz), 3,26 (1H × 1,4/2,4, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 3,17 (1H × 1,4/2,4, dd, J = 6,4, 11,6 Hz), 1,43–2,05 (7H × 1,4/2,4, m), 1,00 (3H × 1,4/2,4, d, J = 6,8 Hz) und

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,21 (1H × 1,0/2,4, dd, J = 3,2, 6,4 Hz), 5,15 (1H × 1,0/2,4, dd, J = 2,2, 10,2 Hz), 3,78 (3H × 1,0/2,4, s), 3,71 (1H × 1,0/2,4, dd, J = 3,2, 10,8 Hz), 3,27 (1H × 1,0/2,4, dd, J = 3,2, 12,0 Hz), 3,18 (1H × 1,0/2,4, dd, J = 6,4, 12,0 Hz), 1,60–2,33 (7H × 1,0/2,4, m), 1,16 (3H × 1,0/2,4, d, J = 7,2 Hz).

BEISPIEL 8

Methyl-[3R-(3α,6α,8β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat und Methyl-[3R-(3α,6α,8α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:



[0145] Eine Lösung von 214 mg (1,12 mmol) (2S,3S)-2-Acetylthio-3-methylpentansäure in Tetrahydrofuran (17 ml) wurde zu 215 mg (0,83 mmol) der Mischung (Isomerenverhältnis: 1 : 1,4) von Methyl-[3R-(3α,6α,8β,9aβ)]-6-amino-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat und Methyl-[3R-(3α,6α,8α,9aβ)]-6-amino-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat, die in Beispiel 7 erhalten wurde, unter Eiskühlung hinzugegeben. Zu dieser Lösung wurden 207 mg (1,08 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid (DEC·HCl), 0,12 ml (1,08 mmol) N-Methylmorpholin und 166 mg (1,08 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-monohydrat (HOBt) nacheinander hinzugegeben, gefolgt von 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre. Die Reaktionslösung wurde eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Anschliessend wurde die organische Schicht mit 1N Salzsäure, einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde der durch Einengung des Filtrats unter reduziertem Druck erhaltene Rückstand mittels Silicagel-Säulenchromatografie (eluiert mit Hexan : Ethylacetat = 3 : 1) gereinigt, wodurch 254 mg einer Mischung (Isomerenverhältnis: 1 : 1,3) der beiden Titelverbindungen erhalten wurden. Diese Mischung wurde ferner zur Auftren-

nung und Reinigung auf eine präparative Säule, YMC-Pack SIL (SH-043-5) (eluiert mit Hexan : Ethylacetat = 4 : 1) gegeben. Auf diese Weise wurden 97 mg Methyl-[3R-(3α,6α,8R,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat als farbloses Öl aus dem ersten Effluenten erhalten. Ausbeute: 27%. Die absolute Konfiguration der Verbindung wurde mit einem NOE-Experiment bestimmt.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,26 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 5,21 (1H, dd, J = 2,9, 6,6 Hz), 5,20 (1H, dd, J = 1,5, 10,6 Hz), 4,75 (1H, ddd, J = 5,0, 6,1, 9,0 Hz), 3,95 (1H, d, J = 7,1 Hz), 3,79 (3H, s), 3,28 (1H, dd, J = 2,9, 12,0 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 6,6, 12,0 Hz), 2,37 (3H, s), 2,30–1,10 (8H, m), 1,26 (3H, d, J = 7,1 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz).

NOE δ: 1,26 (8-Me) ↓ → 4,75 (H6α), 5,20 (H9aα),
68 (H9α) 5,20 (H9aα) ↓ → 1,68 (H9α),
4,75 (H6α) 2,28 (H8β) ↓ → 1,68 (H9α)

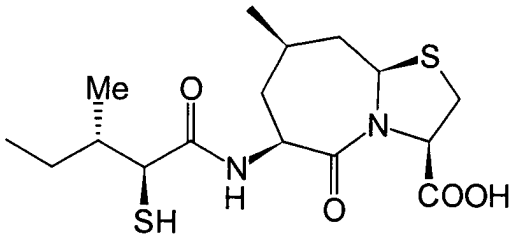
[0146] 136 mg Methyl-[3R-(3α,6α,8α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat wurden als farbloses Öl aus dem zweiten Effluenten erhalten. Ausbeute: 38%. Die absolute Konfiguration der Verbindung wurde mit einem NOE-Experiment bestimmt.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,38 (1H, brd, J = 6,0 Hz), 5,27 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 5,03 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 6,4, 10,0 Hz), 3,97 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,79 (3H, s), 3,27 (1H, dd, J = 2,4, 11,8 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 5,4, 11,8 Hz), 2,38 (3H, s), 2,15–1,11 (8H, m), 0,99 (6H, d, J = 6,8 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

NOE δ: 2,09 (H8) ↓ → 1,88 (H9α), 1,92 (H7α), 4,55 (H6), 5,03 (H9a)
5,03 (H9a) ↓ → 1,88 (H9α), 4,55 (H6)
4,55 (H6) ↓ → 1,92 (H7α)

BEISPIEL 9

[3R-(3α,6α,8α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-octahydro-5-oxothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

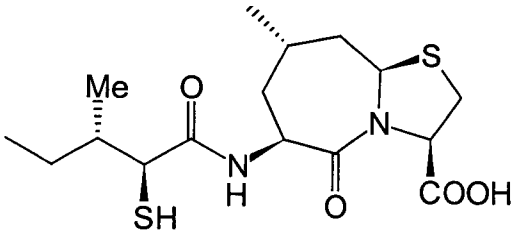


[0147] 130 mg (0,30 mmol) des in Beispiel 8 erhaltenen Methyl-[3R-(3α,6α,8α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-octahydro-5-oxothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylats wurden in 4,3 ml entlüftetem EtOH aufgelöst. Dann wurden 2,1 ml einer wässrigen 1N-Lithiumhydroxidlösung unter Eiskühlung hinzugegeben, gefolgt von 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre. Nach Ansäuerung durch Zugabe von 1,5 ml 2N-Salzsäure unter Eiskühlung wurde Wasser zugegeben und dann mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Der erhaltene amorphe Feststoff wurde umkristallisiert (Ethylacetat : Hexan) und mit Warmluft bei 50°C für 24 Stunden getrocknet, wodurch 90 mg der Titelverbindung erhalten wurden. Ausbeute: 80%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,61 (1H, brd, J = 6,4 Hz), 5,29 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 5,07 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 6,8, 11,2 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 6,4, 88 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 6,4, 12,0 Hz), 2,19–1,18 (8H, m), 1,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

BEISPIEL 10

[3R-(3α,6α,8β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-octahydro-5-oxothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

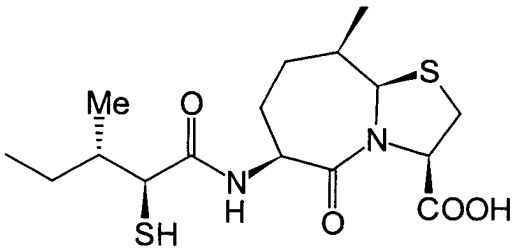


[0148] 93 mg (0,216 mmol) des in Beispiel 8 erhaltenen Methyl-[3R-(3α,6α,8β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-8-methyloctahydro-5-oxothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylats wurden in 3,1 ml entlüftetem EtOH aufgelöst. Dann wurden 1,5 ml einer wässrigen 1N-Lithiumhydroxidlösung unter Eiskühlung hinzugegeben, gefolgt von 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre. Nach Ansäuerung durch Zugabe von 1,1 ml 2N-Salzsäure unter Eiskühlung wurde Wasser zugegeben und dann mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Der erhaltene amorphe Feststoff wurde umkristallisiert (Dichlormethan-Hexan) und mit Warmluft bei 50°C für 24 Stunden getrocknet, wodurch 66 mg der Titelverbindung erhalten wurden. Ausbeute: 82%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,49 (1H, brd, J = 6,0 Hz), 5,27–5,21 (2H, m), 4,84–4,77 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 7,0, 12,0 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 7,2, 8,8 Hz), 1,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,33–1,58 (7H, m), 1,28 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,30–1,18 (1H, m), 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz).

BEISPIEL 11

[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

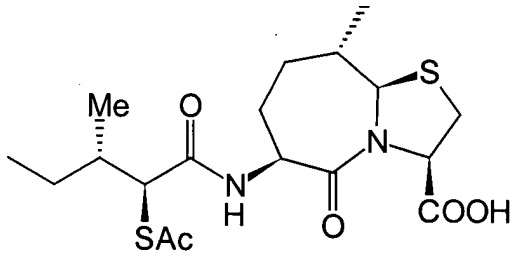


[0149] 1,43 g (3,33 mmol) des in Beispiel 2 erhaltenen Methyl-[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylats wurden in 30 ml entlüftetem Ethanol aufgelöst und dann wurden unter Eiskühlung 20 ml (20 mmol) einer wässrigen 1N-Lithiumhydroxidlösung hinzugegeben, gefolgt von 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur in einer Stickstoffatmosphäre. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 50 ml 2N-Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert und mit Wasser verdünnt, gefolgt von Extraktion mit Dichlormethan. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt. Der erhaltene amorphe Feststoff wurde umkristallisiert (Dichlormethan-Hexan) und mit Warmluft bei 50°C für 12 Stunden getrocknet, wodurch 1,10 g der Titelverbindung in Form weisser Kristalle erhalten wurden. Ausbeute: 89%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,57 (1H, brd, J = 6,4 Hz), 5,25 (1H, s), 5,08 (1H, dd, J = 3,2, 6,8 Hz), 4,60 (1H, m), 3,48 (1H, dd, J = 3,2, 11,6 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 6,4, 8,4 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 6,8, 11,6 Hz), 2,16– 1,54 (7H, m), 1,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 1,24 (1H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz).

BEISPIEL 12

[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

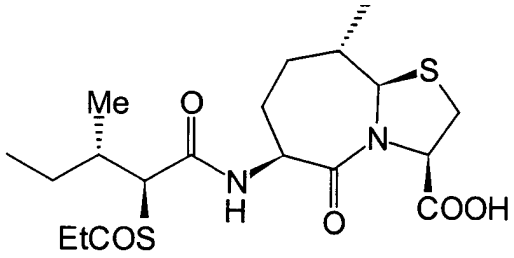


[0150] 522 mg (1,39 mmol) der in Beispiel 3 erhaltenen [3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure wurden in Acetonitril (15 ml)-Tetrahydrofuran (15 ml) aufgelöst. 54 mg (0,42 mmol) wasserfreies Kobaltchlorid und 170 ml (1,81 mmol) Acetanhydrid wurden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre hinzugegeben, gefolgt von 5-stündigem Rühren. Zu der Reaktionslösung wurde Wasser hinzugegeben, und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt. Der erhaltene amorphe Feststoff wurde umkristallisiert, (Dichlormethan-Hexan) und mit Warmluft bei 50°C für 18 Stunden getrocknet, wodurch 439 mg der Titelverbindung in Form weisser Kristalle erhalten wurden. Ausbeute: 76%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,38 (1H, brd, J = 6,0 Hz), 5,39 (1H, dd, J = 2,8, 6,4 Hz), 4,83 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,56 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 2,8, 11,6 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 6,4, 11,6 Hz), 2,38 (3H, s), 2,14–1,88 (4H, m), 1,77–1,64 (2H, m), 1,58 (1H, m), 1,16 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz).

BEISPIEL 13

[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-propionylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

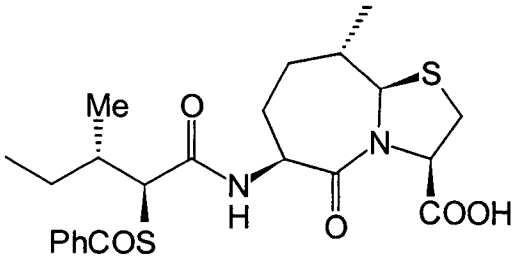


[0151] 30 mg der Titelverbindung wurden in Form weisser Kristalle aus 60 mg (0,16 mmol) der in Beispiel A-3 erhaltenen [3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure, 17 ml (0,19 mmol) Propionylchlorid und 6 mg (0,05 mmol) wasserfreiem Kobaltchlorid in der gleichen Weise wie in Beispiel 12 erhalten. Ausbeute: 44%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,40 (1H, brd, J = 6,4 Hz), 5,39 (1H, dd, J = 2,4, 6,8 Hz), 4,83 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,56 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 2,8, 11,6 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 6,8, 11,6 Hz), 2,63 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,16–1,88 (4H, m), 1,76–1,64 (2H, m), 1,57 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,17 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz).

BEISPIEL 14

[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-benzoylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

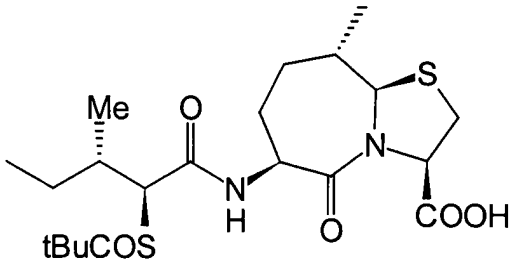


[0152] 490 mg der Titelverbindung wurden in Form weisser Kristalle aus 434 mg (1,16 mmol) der in Beispiel A-3 erhaltenen [3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure, 300 ml (1,33 mmol) Benzoesäureanhydrid und 45 mg (0,35 mmol) wasserfreiem Kobaltchlorid in der gleichen Weise wie in Beispiel 12 erhalten. Ausbeute: 88%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,00–7,96 (2H, m), 7,62–7,42 (4H, m), 5,38 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 4,84 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,59 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 6,4, 11,6 Hz), 2,22–1,60 (7H, m), 1,25 (1H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz).

BEISPIEL 15

[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-(1,1-dimethylpropionyl)thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

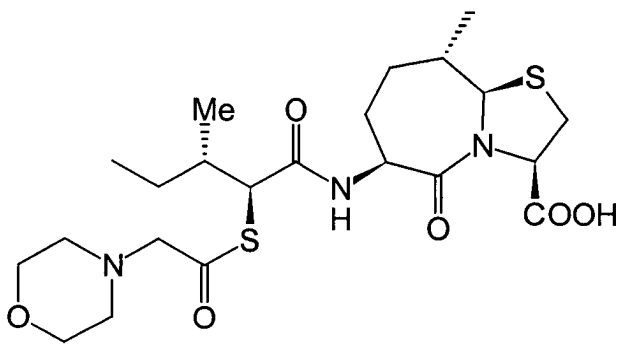


[0153] 58 mg der Titelverbindung wurden in Form weisser Kristalle aus 54 mg (0,14 mmol) der in Beispiel A-3 erhaltenen [3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure, 27 ml (0,22 mmol) Pivaloylchlorid und 6 mg (0,05 mmol) wasserfreiem Kobaltchlorid in der gleichen Weise wie in Beispiel 12 erhalten. Ausbeute: 88%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,41 (1H, brd, J = 6,0 Hz), 5,39 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 4,83 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,56 (1H, m), 3,92 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 6,4, 11,6 Hz), 2,18–1,52 (7H, m), 1,25 (9H, s), 1,20 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz).

BEISPIEL 16

[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-(4-morpholinyl)acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:



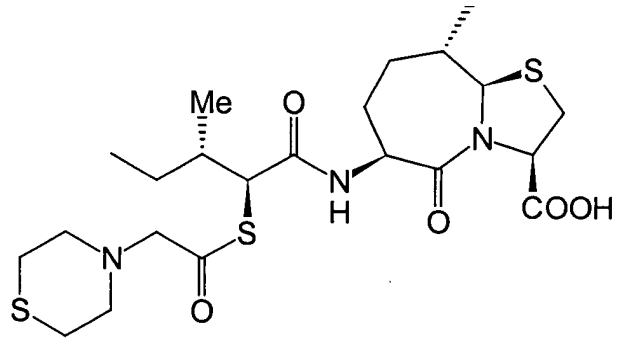
[0154] 44 mg (0,24 mmol) 4-Morpholinylessigsäure-hydrochlorid wurden in entlüftetem wasserfreiem N,N-Di-

methylformamid (1,2 ml) in einer Stickstoffatmosphäre aufgelöst, und dann wurden unter Eiskühlung 27,3 mg (1,68 mmol) N,N'-Carbodiimidazol hinzugegeben, gefolgt von 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur. Eine Lösung von 60 mg (0,16 mmol) der in Beispiel 3 erhaltenen [3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure in entlüftetem trockenem Tetrahydrofuran (1,6 ml) wurde unter Eiskühlung zugegeben, gefolgt von weiterem 2-tägigen Rühren bei Raumtemperatur. Nach Einengung der Reaktionslösung wurden Ethylacetat und eine gesättigte wässrige Kochsalzlösung zugegeben, wodurch eine Flüssig-Flüssig-Auftrennung bewirkt wurde. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt. Der erhaltene amorphe Feststoff wurde umkristallisiert (Ethylacetat-Ether-Hexan) und mit Warmluft bei 50°C über Nacht getrocknet, wodurch 68 mg der Titelverbindung in Form weisser Kristalle erhalten wurden. Ausbeute: 85%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,40 (1H, brd, J = 6,0 Hz), 5,35 (1H, dd, J = 2,4, 6,8 Hz), 4,82 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,55 (1H, m), 3,92 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,77 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,31 (2H, s), 3,28 (1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 6,8,11,6 Hz), 2,62 (4H, m), 2,14–1,52 (7H, m), 1,17 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,6 Hz).

BEISPIEL 17

[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-(4-thiomorpholinyl)acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

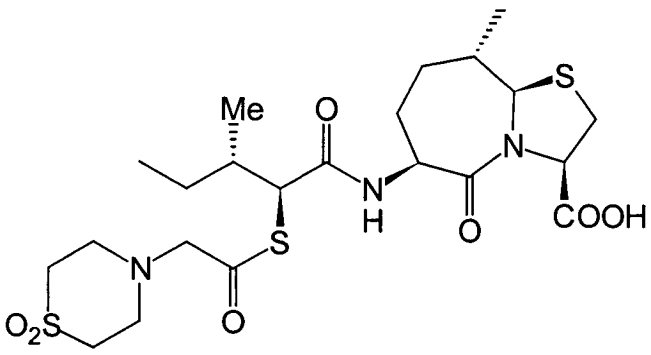


[0155] 81 mg der Titelverbindung wurden in Form weisser Kristalle aus 70 mg (0,19 mmol) der in Beispiel 3 erhaltenen [3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-([(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure, 55 mg (0,28 mmol) 4-Thiomorpholinylessigsäure-hydrochlorid und 33 mg (0,21 mmol) N,N'-Carbodiimidazol in gleicher Weise wie in Beispiel 16 erhalten. Ausbeute: 84%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,40 (1H, brd, J = 6,4 Hz), 5,33 (1H, m), 4,83 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,56 (1H, m), 3,89 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,32–3,26 (1H, m), 3,30 (2H, s), 3,12 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 2,88–2,82 (2H, m), 2,76–2,70 (2H, m), 2,14–1,90 (4H, m), 1,78–1,54 (3H, m), 1,18 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,4 Hz), 090 (3H, t, J = 7,6 Hz).

BEISPIEL 18

3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-(4-dioxo-thiomorpholinyl)acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

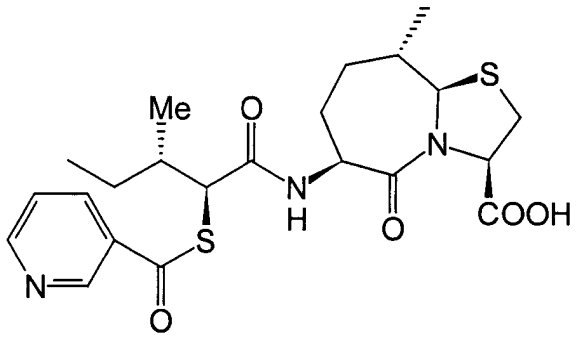


[0156] 73 mg der Titelverbindung wurden in Form weisser Kristalle aus 70 mg (0,19 mmol) der in Beispiel 3 erhaltenen [3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-([(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothi-

azolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure, 54 mg (0,28 mmol) 4-Dioxothiomorpholinylessigsäure und 33 mg (0,21 mmol) N,N'-Carbodiimidazol in gleicher Weise wie in Beispiel 16 erhalten. Ausbeute: 71%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,50 (1H, brd, J = 6,4 Hz), 5,27 (1H, dd, J = 3,2, 6,8 Hz), 4,81 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,55 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 3,46 (2H, s), 3,27 (H, dd, J = 3,2, 12,0 Hz), 3,24–3,10 (5H, m), 2,18–1,92 (4H, m), 1,76–1,63 (2H, m), 1,55 (1H, m), 1,17 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,6 Hz).

BEISPIEL 19

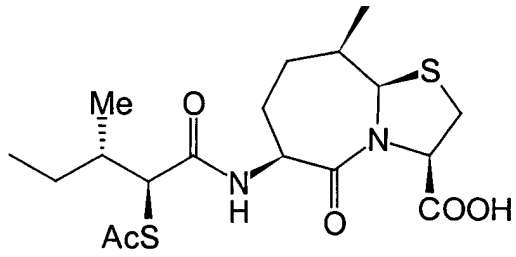
[3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-(nicotinoyl)thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:



[0157] 28 mg der Titelverbindung wurden in Form weisser Kristalle aus 50 mg (0,13 mmol) der in Beispiel 3 erhaltenen [3R-(3α,6α,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure, 18 mg (0,15 mmol) Nicotinsäure und 23 mg (0,14 mmol) N,N'-Carbodiimidazol in gleicher Weise wie in Beispiel 12 erhalten. Ausbeute: 44%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,17 (1H, br), 8,80 (1H, br), 8,22 (1H, brd, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, br), 7,43 (1H, m), 5,27 (1H, br), 4,82 (1H, br), 4,60 (1H, br), 4,23 (1H, brd, J = 7,2 Hz), 3,34 (1H, br), 3,12 (1H, br), 2,24–1,92 (4H, m), 1,80–1,58 (3H, m), 1,24 (1H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,00–0,84 (6, m).

BEISPIEL 20

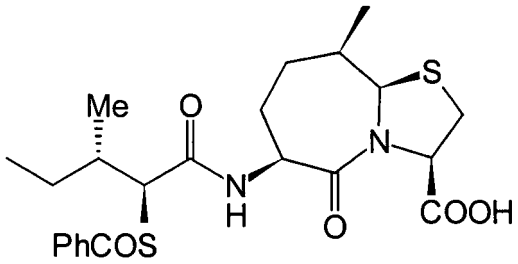
[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:



[0158] 163 mg der Titelverbindung wurden in Form weisser Kristalle aus 212 mg (0,57 mmol) der in Beispiel 11 erhaltenen [3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure, 64 ml (0,68 mmol) Acetanhydrid und 22 mg (0,17 mmol) wasserfreiem Kobaltchlorid in gleicher Weise wie in Beispiel 12 erhalten. Ausbeute: 69%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,30–7,20 (1H, m), 5,28 (1H, s), 5,08 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 4,59 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,48 (1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 6,4, 11,6 Hz), 2,40 (3H, s), 2,16–1,52 (7H, m), 1,18 (1H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,00 (3H, d, J = 7,2 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz).

BEISPIEL 21

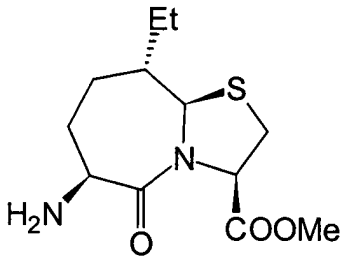
[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-benzoylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:



[0159] 163 mg der Titelverbindung wurden in Form weisser Kristalle aus 265 mg (0,71 mmol) der in Beispiel 11 erhaltenen [3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure, 176 mg (0,78 mmol) Benzoesäureanhydrid und 28 mg (0,21 mmol) wasserfreiem Kobaltchlorid in gleicher Weise wie in Beispiel 12 erhalten. Ausbeute: 48%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (2H, m), 7,60–7,40 (4H, m), 5,22 (1H, s), 5,03 (1H, br), 4,60 (1H, m), 4,08 (1H, br), 3,42 (1H, br), 3,03 (1H, br), 2,20–1,60 (7H, m), 1,24 (1H, m), 1,10–0,90 (9H, m).

BEISPIEL 22

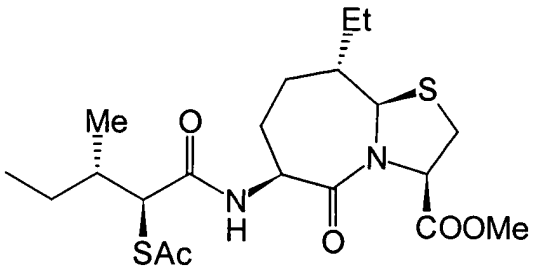
Methyl-[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-amino-9-ethyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:



[0160] 1,3 g (4,13 mmol) des in Synthesebeispiel 19 erhaltenen Methyl-[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-acetylamino-9-ethyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylats wurden in einer 10%-igen Salzsäureösung (50 ml) in Methanol aufgelöst, gefolgt von 2-stündigem Erwärmen unter Rückfluss. Nach Abdestillieren des Lösungsmittel unter reduziertem Druck wurde Wasser zugegeben und dann mit Dichlormethan gewaschen. Nachdem die erhaltene wässrige Schicht durch Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gemacht worden war, wurde mit Dichlormethan extrahiert und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt, wodurch 0,83 g der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten wurden. Ausbeute: 74%.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,32 (1H, dd, J = 3,5, 6,8 Hz), 4,89 (d, J = 9,2 Hz), 3,78 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 2,0, 10,5 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 3,5, 11,6 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 6,8, 11,6 Hz), 2,20–1,40 (9,0, m), 0,92 (3H, t, J = 7,6 Hz).

BEISPIEL 23

Methyl-[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-ethyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat:



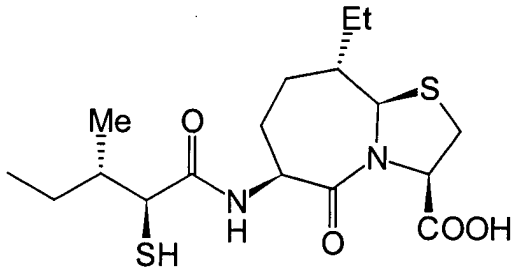
[0161] Eine Lösung von 0,70 g (3,66 mmol) (2S,3S)-2-Acetylthio-3-methylpentansäure in Tetrahydrofuran (50

ml) wurde zu 0,83 g (3,05 mmol) des in Beispiel 22 erhaltenen [3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-Amino]-9-ethyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylats unter Eiskühlung hinzugegeben. Zu dieser Lösung wurden nacheinander 0,70 g (3,66 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (DEC·HCl), 0,4 ml (3,66 mmol) N-Methylmorpholin und 0,50 g (9,3 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazolmonohydrat (HOBt) hinzugegeben, gefolgt von 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre. Zu der Reaktionslösung wurde Wasser hinzugegeben und dann mit Ethylacetat extrahiert. Dann wurde die organische Schicht mit 1N-Salzsäure, einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt und der erhaltene Rückstand mittels Silicagel-Säulenchromatografie (Hexan-Ethylacetat = 3 : 1) gereinigt, wodurch 476 mg der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten wurden. Ausbeute: 35%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,36 (1H, d, J = 6,0 Hz), 5,34 (1H, dd, J = 3,2, 6,4 Hz), 4,86 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,54 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,78 (3H, s), 3,21 (1H, dd, J = 3,2, 12,0 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 6,4, 12,0 Hz), 2,38 (3H, s), 2,16–2,04 (2H, m), 1,82–1,52 (6H, m), 1,31 (1H, m), 16 (1H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz).

BEISPIEL 24

[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-ethyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure:

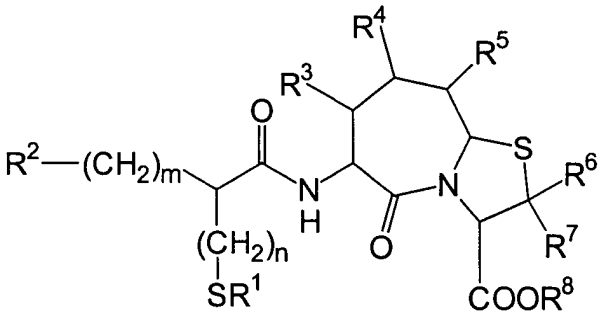


[0162] 476 mg (1,07 mmol) des in Beispiel 23 erhaltenen Methyl-[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-ethyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylats wurden in 10,7 ml entlüftetem Ethanol aufgelöst, und unter Eiskühlung wurden 5,36 ml einer entlüfteten wässrigen 1N-Lithiumhydroxidlösung hinzugegeben, gefolgt von 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 2N-Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert und mit Wasser verdünnt, gefolgt von der Extraktion mit Dichlormethan. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt. Der erhaltene amorphe Feststoff wurde mit Hexan trituriert und dann durch Filtration abgetrennt. Dieser wurde für 12 Stunden mit Warmluft bei 50°C getrocknet, wodurch 300 mg der Titelverbindung erhalten wurden. Ausbeute: 72%.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,66 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,36 (1H, dd, J = 3,2, 6,4 Hz), 4,91 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,61 (1H, m), 3,28 (1H, dd, J = 3,2, 12,0 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 6,8, 8,8 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 6,4, 12,0 Hz), 2,16–2,08 (2H, m), 1,98 (1H, m), 1,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,84–1,56 (5H, m), 1,38–1,18 (2H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,6 Hz).

Patentansprüche

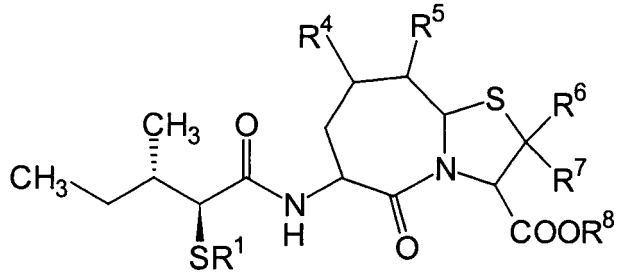
1. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmakologisch annehmbares Salz davon:



(I)

worin R^1 ein Wasserstoffatom ist oder eine Schutzgruppe für eine Thiolgruppe, ausgewählt aus einer C_{1-6}-Alkylgruppe, Gruppen, die von aliphatischen gesättigten Monocarbonsäuren abgeleitet sind, Gruppen, die von aliphatischen ungesättigten Carbonsäuren abgeleitet sind, Gruppen, die von carbocyclischen Carbonsäuren abgeleitet sind, Gruppen, die von heterocyclischen Carbonsäuren abgeleitet sind, Gruppen, die von Hydroxycarbonsäuren und Alkoxycarbonsäuren abgeleitet sind, Phenyl- oder Naphthylgruppen, Heteroarylgruppen, worin die Heteroarylgruppen einen Ring aufweisen, der aus 3–8 Ringgliedern und 1–4 Heteroatomen aufgebaut ist, Benzyl, Furoylmethyl, Thienylmethyl und Pyridylmethyl;
R^2 ist ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe, die einen Substituenten aufweisen kann, eine Heteroarylgruppe, die einen Substituenten aufweisen kann, eine C_{1-6}-Alkoxygruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, worin der oben genannte Substituent der Phenyl- oder Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus C_{1-6}-Alkyl, Halogenatomen, C_{1-6}-Alkoxy, Nitro und Amino, und worin die Heteroarylgruppe ein 3- bis 8-gliedriger Ring mit 1–4 Heteroatomen ist;
R^3, R^4 und R^5 können identisch oder voneinander verschieden sein und repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe, eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, oder alternativ dazu können R^3, R^4 oder R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist;
R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom;
R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe, ausgewählt aus einer C_{1-6}-Alkylgruppe, Benzyl, 1-Naphthylmethyl, 2-Naphthylethyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylpropyl und 2-Thienylethyl; und
n und m sind jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2.

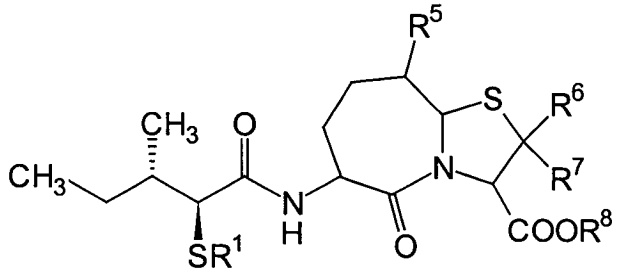
2. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat gemäss Anspruch 1, das durch die allgemeine Formel (I') repräsentiert wird:



(I')

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Thiolgruppe wie in Anspruch 1 definiert darstellt;
R^4 und R^5 können identisch oder voneinander verschieden sein und sind jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, oder alternativ dazu können R^4 und R^5 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^4 und R^5 beide Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist;
R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe wie in Anspruch 1 definiert.

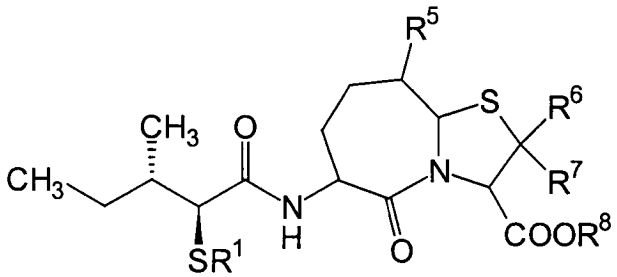
3. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat gemäss Anspruch 1, das durch die allgemeine Formel (I') repräsentiert wird:



(I')

worin R^1 ein Wasserstoffatom ist oder eine Schutzgruppe für eine Thiolgruppe wie in Anspruch 1 definiert; R^5 ist eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe;
R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe wie in Anspruch 1 definiert.

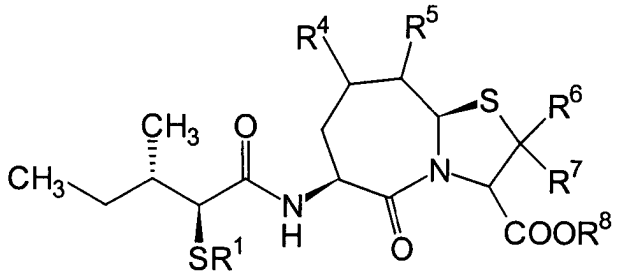
4. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat gemäss Anspruch 1, das durch die folgende Formel (A') repräsentiert wird:



(A')

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe ist; R^5 ist eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxylgruppe oder eine Niederalkylthiogruppe;
R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe wie in Anspruch 1 definiert.

5. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat gemäss Anspruch 1, das durch die allgemeine Formel (I") repräsentiert wird:



(I")

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Thiolgruppe darstellt; R^4 und R^5 können identisch oder voneinander verschieden sein und sind jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, oder alternativ dazu können R^4 und R^5 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^4 und R^5 beide Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist;
R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe wie in Anspruch 1 definiert.

6. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäss Anspruch 1, worin R^1 eine Acetylgruppe, eine Propionylgruppe, eine Butyrylgruppe, eine Pivaloylgruppe, eine Palmitoylgruppe, eine Stearoylgruppe, eine Acryloylgruppe, eine Propioloylgruppe, eine Methacryloylgruppe, eine Crotonoylgruppe, eine Oleoylgruppe, eine Benzoylgruppe, eine Naphthoylgruppe, eine Toluoylgruppe, eine Apotoylgruppe, eine Cinnamoylgruppe, eine Thenoylgruppe, eine Nicotinoylgruppe, eine Isonicotinoylgruppe, eine Glycoloylgruppe, eine Lactoylgruppe, eine Glyceroylgruppe, eine Maloylgruppe, eine Tartaroylgruppe,

eine Benziloylgruppe, eine Salicyloylgruppe, eine Anisoylgruppe, eine Vanilloylgruppe oder eine Piperonyloylgruppe repräsentiert.

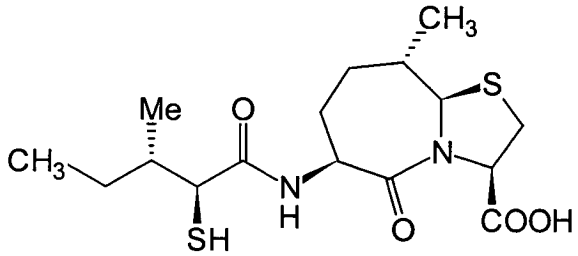
7. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäss mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R^1 Wasserstoff oder eine Acetylgruppe ist.

8. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäss mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R^1 Methyl, Ethyl, n-Propyl oder t-Butyl ist.

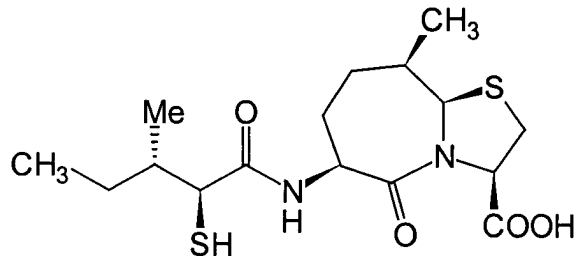
9. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäss mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R^1 Furoyl, Pyridyl oder Thienyl ist.

10. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäss mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R^8 Methyl, Ethyl, n-Propyl oder t-Butyl ist.

11. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäss mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dargestellt durch die Formel:



12. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäss mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dargestellt durch die Formel:

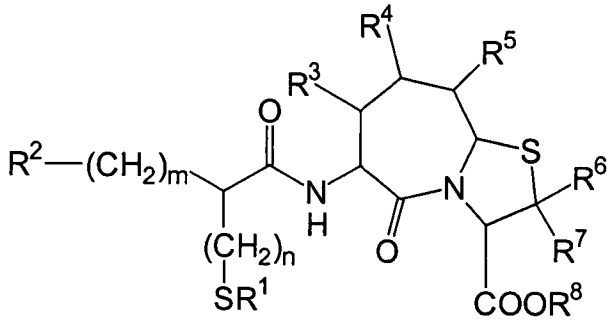


13. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäss mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, ausgewählt aus:
Methyl[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat;
Methyl[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat;
[3R-(3α,6α,9α,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
Methyl(3R,6S,7aR,11aR,11bR)-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-5-oxo-2,3,5,6,7a,11a,11b-octahydrocyclohexyl[c]thiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat;
(3R,6S,7aR,11aR,11bR)-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-5-oxo-2,3,5,6,7,7a,11a,11b-octahydrocyclohexyl[c]thiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
Methyl[3R-(3a,6a,8β,9aβ]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat;
Methyl[3R-(3a,6a,8a,9aβ]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat;
[3R-(3a,6a,8a,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-octahydro-5-oxothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,8β,9aβ]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-8-methyl-octahydro-5-oxothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;

[3R-(3a,6a,9a,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]-amino]-9-methyl-4-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-propionyl-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-benzoylthio-3-methylpentyl]-amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-(1,1-dimethylpropionyl)thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-(4-morpholinyl)acetylthio-3-methylpentyl]amino-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-(4-thio-morpholinyl)acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,9β,9aβ)]-6-([(2S,3S)-1-Oxo-2-(4-dioxo-thiomorpholinyl)acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,9β,9aβ)]-6-[[(25,3S)-1-Oxo-2-nicotinoylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,9a,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
[3R-(3a,6a,9a,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-benzoylthio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure;
Methyl[3R-(3a,6a,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]amino]-9-ethyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxylat; und
[3R-(3a,6a,9β,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-ethyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure.

14. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäss Anspruch 12, ausgewählt aus:
[3R-(3a,6a,9a,9aβ)]-6-[[(25,3S)-1-Oxo-2-thio-3-methylpentyl]amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure und
[3R-(3a,6a,9a,9aβ)]-6-[[(2S,3S)-1-Oxo-2-acetylthio-3-methylpentyl]-amino]-9-methyl-5-oxo-octahydrothiazolo[3,2-a]azepin-3-carbonsäure.

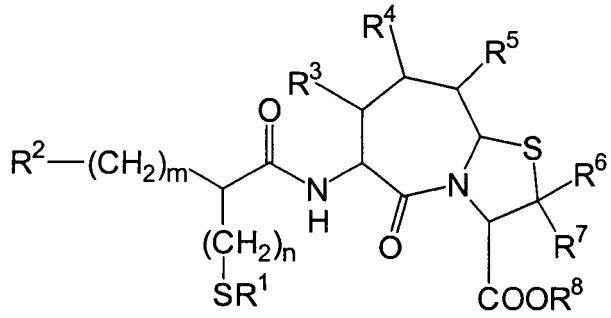
15. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat der allgemeinen Formel (I):



(I)

worin R^1 eine Schutzgruppe für eine Thiolgruppe darstellt und R^2 bis R^8 und n und m wie in Anspruch 1 definiert sind.

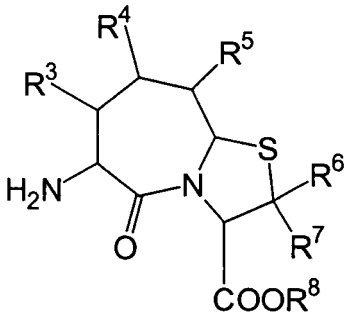
16. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin R^8 eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe ist und R^1 bis R^7 und m und n wie in Anspruch 1 definiert sind.

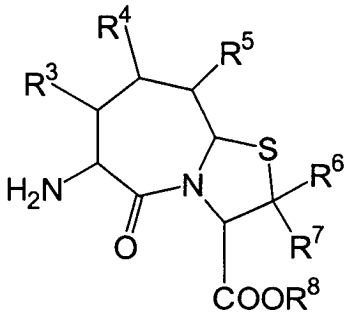
17. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin R^3, R^4 und R^5 identisch oder voneinander verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe repräsentieren, oder alternativ dazu können zwei aus R^3, R^4 und R^5, die einander benachbart sind, mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist;
R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe.

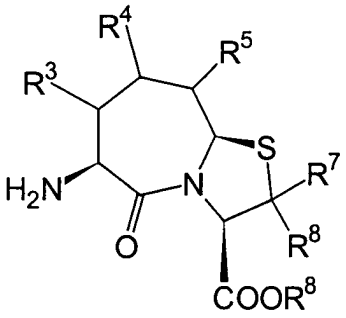
18. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat gemäss Anspruch 17, repräsentiert durch die allgemeine Formel (II'):



(II')

worin R^4 ein Wasserstoffatom ist, R^5 ist eine C_{1-6}-Alkylgruppe, R^6 und R^7 sind Wasserstoffatome und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe.

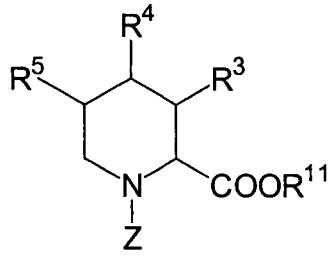
19. Substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat gemäss Anspruch 17, repräsentiert durch die allgemeine Formel (II''):



(II")

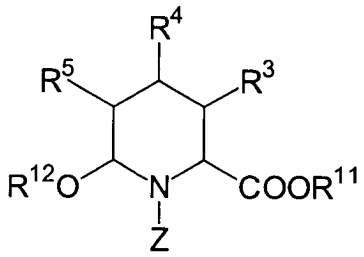
worin R^3 ein Wasserstoffatom ist, R^4 und R^5 können identisch oder voneinander verschieden sein und sind jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, oder alternativ dazu können R^4 und R^5 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^4 und R^5 beide Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist; R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom, und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe.

20. Verfahren zur Herstellung eines Hemiacetalderivats der Formel (3) wie unten definiert, gekennzeichnet durch die elektrolytische Oxidation eines Pipecolinsäurederivats der allgemeinen Formel (2):



(2)

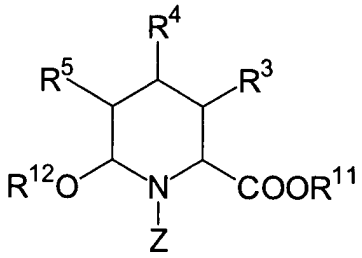
worin R^3, R^4 und R^5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe repräsentieren, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome sind, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe, wodurch ein Hemiacetal der allgemeinen Formel (3) erhalten wird:



(3)

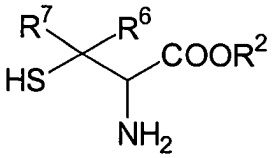
R^3, R^4, R^5, Z und R^{11} haben die Bedeutungen wie oben beschrieben und R^{12} ist eine Gruppe, die zusammen mit dem endocyclischen Stickstoffatom ein Aldehydäquivalent bildet.

21. Verfahren zur Herstellung eines Thiazolidinderivats der Formel (5) wie unten definiert, gekennzeichnet durch die Umsetzung eines Hemiacetals der allgemeinen Formel (3):



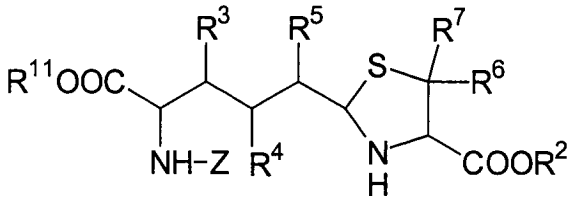
(3)

worin R^3, R^4 und R^5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe repräsentieren, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome sind, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe; und R^{12} ist eine Gruppe, die zusammen mit dem endocyclischen Stickstoffatom ein Aldehydäquivalent bildet,
mit einem Cysteinderivat der allgemeinen Formel (4):



(4)

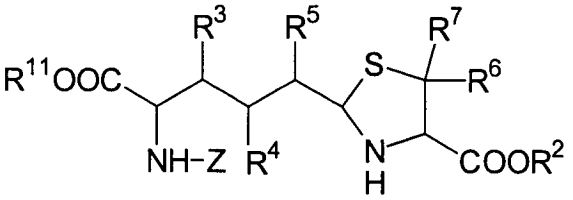
worin R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist; und R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom,
wodurch ein Thiazolidinderivat (5) erhalten wird:



(5)

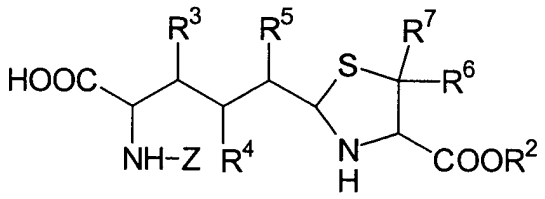
worin R^2 bis R^7 und R^{11} wie oben definiert sind.

22. Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel (7) oder (1) wie unten definiert, gekennzeichnet durch die Entschützung eines Thiazolidinderivats der allgemeinen Formel (5):



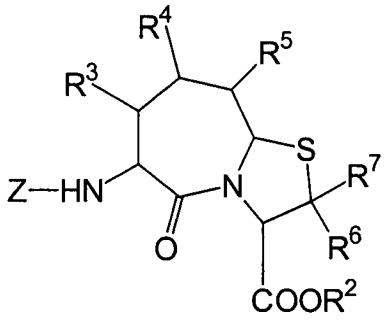
(5)

worin R^2 eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist; R^6 und R^7 sind ein Wasserstoffatom; R^3, R^4 und R^5 repräsentieren jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, mit der Massgabe, dass der Fall dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe,
zu einem Thiazolidinderivat der allgemeinen Formel (6):



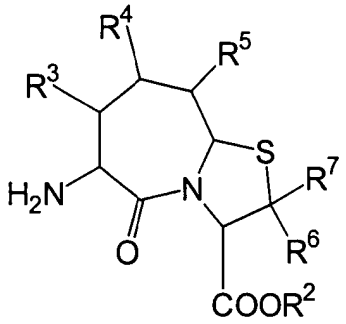
(6)

worin R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und Z die gleichen Bedeutungen haben wie oben beschrieben,
Cyclisieren dieses Derivats unter Erhalt eines Aminosäurederivats der allgemeinen Formel (7):



(7)

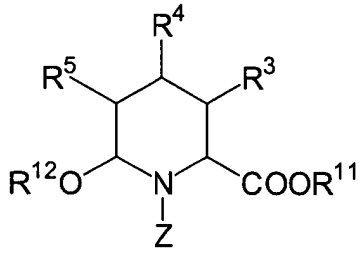
worin R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und Z die oben beschriebenen Bedeutungen aufweisen,
und, sofern erforderlich, Umwandlung dieses Derivats in ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel (1):



(1)

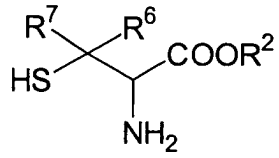
worin R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 die oben beschriebenen Bedeutungen besitzen.

23. Verfahren zur Herstellung des Aminosäurederivats der Formel (1) oder (7) gemäss Anspruch 22, gekennzeichnet durch die Umsetzung eines Hemiacetals der allgemeinen Formel (3):



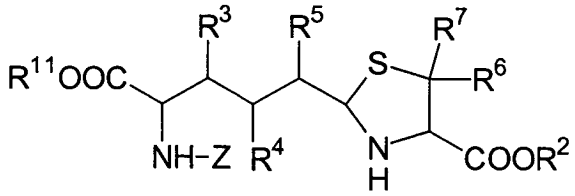
(3)

worin R^3, R^4 und R^5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe repräsentieren, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome sind, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und R^{12} ist eine Gruppe, die zusammen mit dem endocyclischen Stickstoffatom ein Aldehydäquivalent bildet,
mit einem Cysteinderivat der allgemeinen Formel (4):



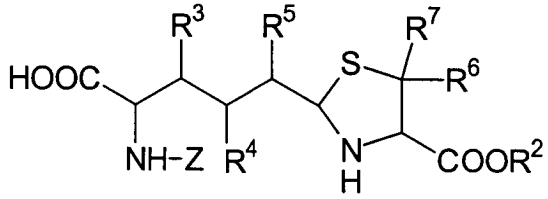
(4)

worin R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist; und R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom, wodurch ein Thiazolidinderivat der allgemeinen Formel (5) erhalten wird:



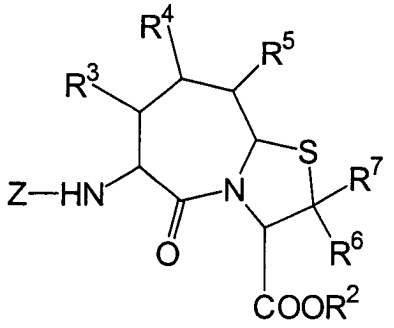
(5)

worin R^2 eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist; R^6 und R^7 sind ein Wasserstoffatom; R^3, R^4 und R^5 repräsentieren jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, mit der Massgabe, dass der Fall dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe,
Cyclisierung eines Thiazolidinderivats, das durch weitere Entschützung des obigen Derivats erhalten wird und das durch die allgemeine Formel (6) repräsentiert wird:



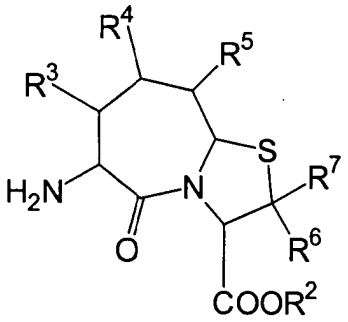
(6)

worin R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und Z die gleichen Bedeutungen haben wie oben beschrieben,
wodurch ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel (7) erhalten wird:



(7)

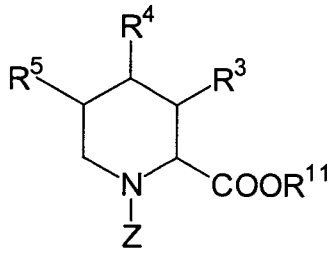
worin R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und Z die oben beschriebenen Bedeutungen aufweisen,
und, sofern erforderlich, Entschützen dieses Derivats zu einem Aminosäurederivat der allgemeinen Formel (1):



(1)

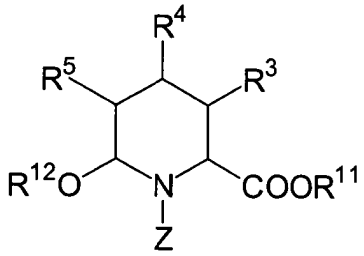
worin R^2 bis R^7 die oben beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

24. Verfahren zur Herstellung des Aminosäurederivats der Formel (1) oder (7) gemäss Anspruch 22, gekennzeichnet durch die elektrolytische Oxidation eines Pipecolinsäurederivats der allgemeinen Formel (2):



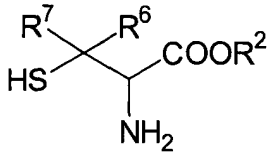
(2)

wodurch ein Hemiacetal der allgemeinen Formel (3) erhalten wird:



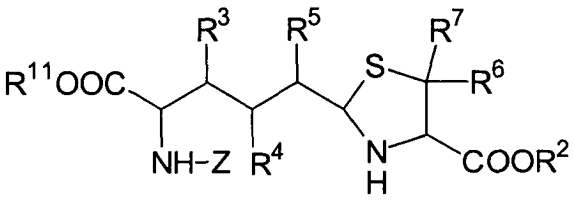
(3)

worin R^3, R^4 und R^5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe repräsentieren, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome sind, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und R^{12} ist eine Gruppe, die zusammen mit dem endocyclischen Stickstoffatom ein Aldehydäquivalent bildet,
Umsetzung des erhaltenen Hemiacetals (3) mit einem Cysteinderivat der allgemeinen Formel (4):



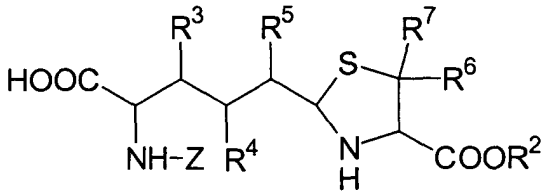
(4)

worin R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist; und R^6 und R^7 sind jeweils ein Wasserstoffatom,
wodurch ein Thiazolidinderivat der allgemeinen Formel (5) erhalten wird:



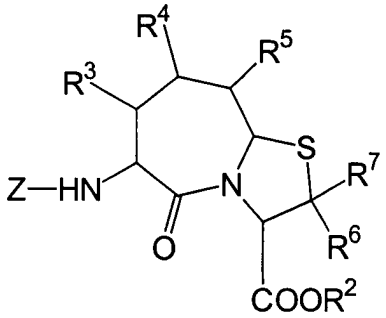
(5)

worin R^2 eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist; R^6 und R^7 sind ein Wasserstoffatom; R^3, R^4 und R^5 repräsentieren jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, mit der Massgabe, dass der Fall dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe,
Cyclisierung eines Thiazolidinderivats, das durch weitere Entschützung des obigen Derivats erhalten wird und das durch die allgemeine Formel (6) repräsentiert wird:



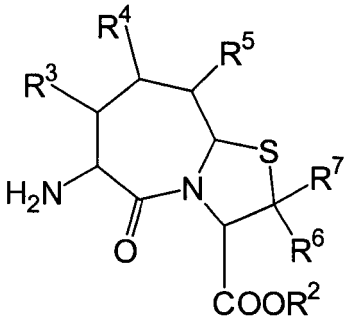
(6)

worin R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und Z die gleichen Bedeutungen haben wie oben beschrieben,
wodurch ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel (7) erhalten wird:



(7)

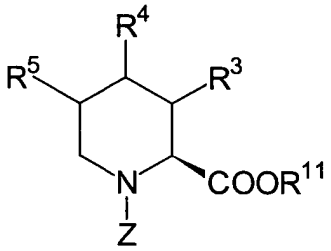
worin R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und Z die oben beschriebenen Bedeutungen aufweisen,
und, sofern erforderlich, Entschützen dieses Derivats zu einem Aminosäurederivat der allgemeinen Formel (1):



(1)

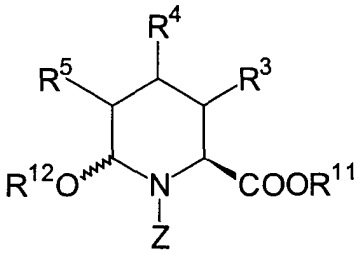
worin R^2 bis R^7 die oben beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

25. Verfahren zur Herstellung eines Hemiacetals der Formel (3a) wie unten definiert, gekennzeichnet durch die elektrolytische Oxidation eines Pipecolinsäurederivats der allgemeinen Formel (2a):



(2a)

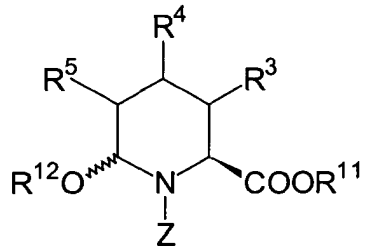
wodurch ein Hemiacetal der allgemeinen Formel (3a) erhalten wird:



(3a)

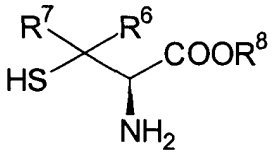
worin R^3, R^4 und R^5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe repräsentieren, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome sind, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure und Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe; und R^{12} ist eine Gruppe, die zusammen mit dem endocyclischen Stickstoffatom ein Aldehydäquivalent bildet.

26. Verfahren zur Herstellung eines Thiazolidinderivats der Formel (5a) wie unten definiert, gekennzeichnet durch die Umsetzung eines Hemiacetals der allgemeinen Formel (3a):



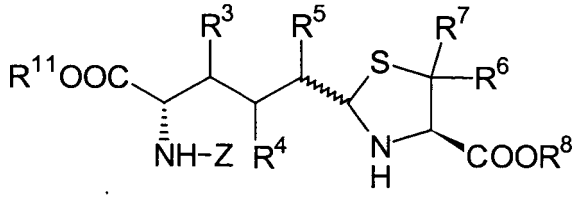
(3a)

worin R^3, R^4 und R^5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe repräsentieren, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome sind, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und R^{12} ist eine Gruppe, die zusammen mit dem endocyclischen Stickstoffatom ein Aldehydäquivalent bildet,
mit einem Cysteinderivat der allgemeinen Formel (4a):



(4a)

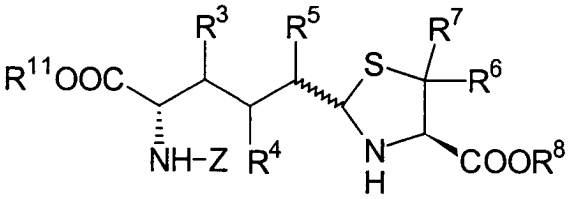
worin R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist; und R^6 und R^7 repräsentieren ein Wasserstoffatom,
wodurch ein Thiazolidinderivat (5a) erhalten wird:



(5a)

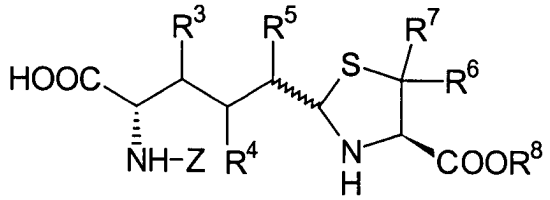
worin R^3 bis R^8 und R^{11} wie oben definiert sind.

27. Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel (1a) oder (7a) wie unten definiert, gekennzeichnet durch die Entschützung eines Thiazolidinderivats der allgemeinen Formel (5a)



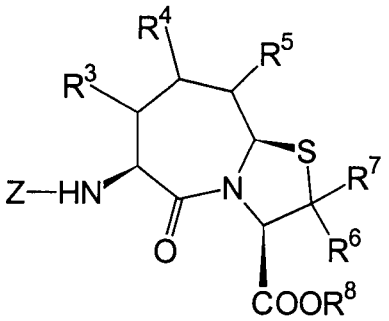
(5a)

worin R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist, R^6 und R^7 repräsentieren ein Wasserstoffatom; R^3, R^4 und R^5 repräsentieren jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe,
zu einem Thiazolidinderivat der allgemeinen Formel (6a):



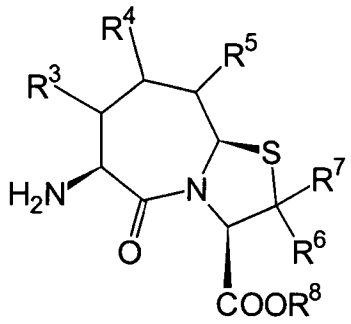
(6a)

worin R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 und Z die oben beschriebenen Bedeutungen aufweisen,
Cyclisierung dieses Derivats unter Erhalt eines Aminosäurederivats der allgemeinen Formel (7a):



(7a)

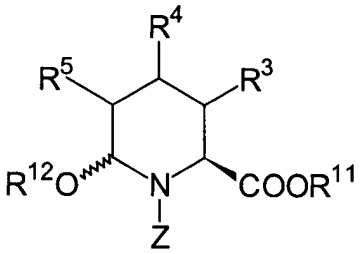
worin R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 und Z die oben beschriebenen Bedeutungen aufweisen,
und, sofern erforderlich, Umwandlung in ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel (1a):



(1a)

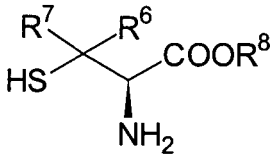
worin R^3 bis R^8 wie oben definiert sind.

28. Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel (1a) oder (7a) wie unten definiert, gekennzeichnet durch die Umsetzung eines Hemiacetals der allgemeinen Formel (3a):



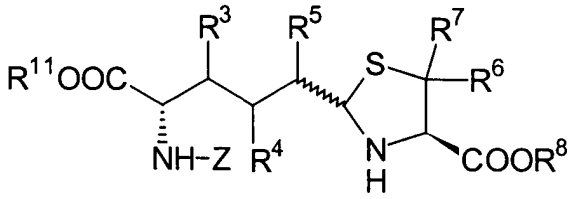
(3a)

worin R^3, R^4 und R^5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe repräsentieren, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome sind, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure und Z repräsentiert eine Acylgruppe; und R^{12} ist eine Gruppe, die zusammen mit dem endocyclischen Stickstoffatom ein Aldehydäquivalent bildet,
mit einem Cysteinderivat der allgemeinen Formel (4a):



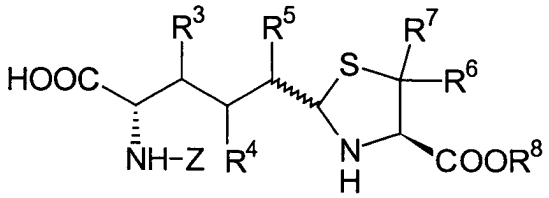
(4a)

worin R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist; und R^6 und R^7 repräsentieren ein Wasserstoffatom,
wodurch ein Thiazolidinderivat der allgemeinen Formel (5a) erhalten wird:



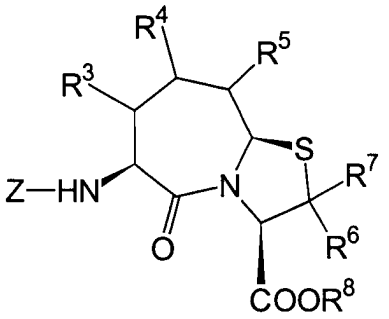
(5a)

worin R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist, R^6 und R^7 repräsentieren ein Wasserstoffatom; R^3, R^4 und R^5 repräsentieren jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist; R^{11} repräsentiert eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe,
Cyclisierung eines Thiazolidinderivats, das erhalten wird durch weitere Entschützung des obigen Derivats, und das durch die allgemeine Formel (6a) repräsentiert wird:



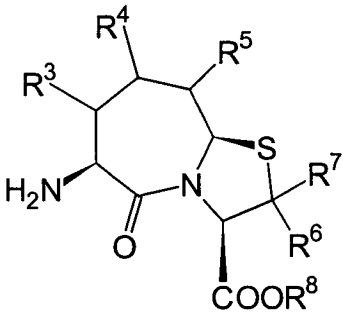
(6a)

worin R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 und Z die oben beschriebenen Bedeutungen aufweisen,
wodurch ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel (7a) erhalten wird:



(7a)

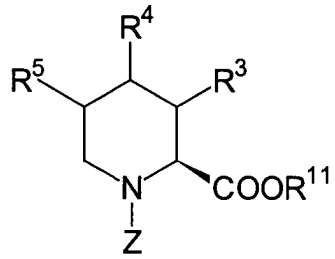
worin R^3 bis R^8 und Z die gleichen Bedeutungen haben wie oben definiert,
und, sofern erforderlich, Entschützen dieses Derivats unter Erhalt eines Aminosäurederivats der allgemeinen Formel (1a):



(1a)

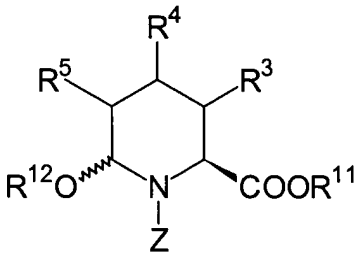
worin R^3 bis R^8 die gleichen Bedeutungen aufweisen wie oben definiert.

29. Verfahren zur Herstellung des Aminosäurederivats der Formel (1a) oder (7a) wie unten definiert, gekennzeichnet durch die elektrolytische Oxidation eines Pipecolinsäurederivats der allgemeinen Formel (2a):



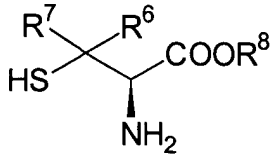
(2a)

wodurch ein Hemiacetal der allgemeinen Formel (3a) erhalten wird:



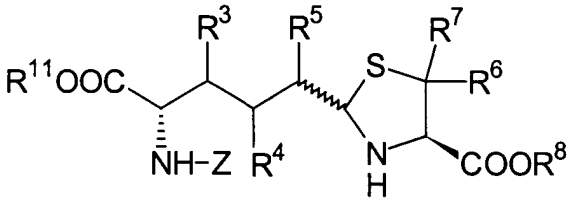
(3a)

worin R^3, R^4 und R^5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe repräsentieren, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome sind, ausgenommen ist; R^{11} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure und Z repräsentiert eine Acylgruppe; und R^{12} ist eine Gruppe, die zusammen mit dem endocyclischen Stickstoffatom ein Aldehydäguivalent bildet,
Umsetzen des erhaltenen Hemiacetals (3a) mit einem Cysteinderivat der allgemeinen Formel (4a):



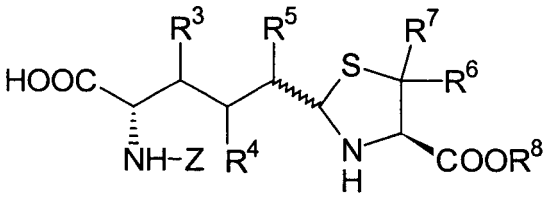
(4a)

worin R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist; und R^6 und R^7 repräsentieren ein Wasserstoffatom,
wodurch ein Thiazolidinderivat der allgemeinen Formel (5a) erhalten wird:



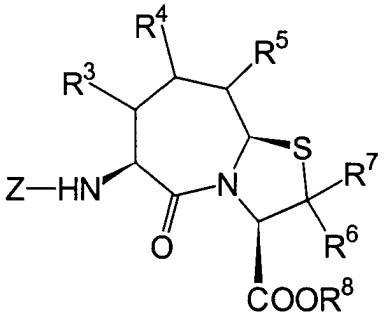
(5a)

worin R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist, R^6 und R^7 repräsentieren ein Wasserstoffatom; R^3, R^4 und R^5 repräsentieren jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgenommen ist; R^{11} repräsentiert eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure; und Z ist eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe,
Cyclisierung eines Thiazolidinderivats, das erhalten wird durch weitere Entschützung des obigen Derivats, und das durch die allgemeine Formel (6a) repräsentiert wird:



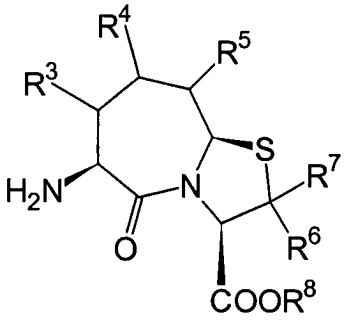
(6a)

worin R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 und Z die oben beschriebenen Bedeutungen aufweisen,
wodurch ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel (7a) erhalten wird:



(7a)

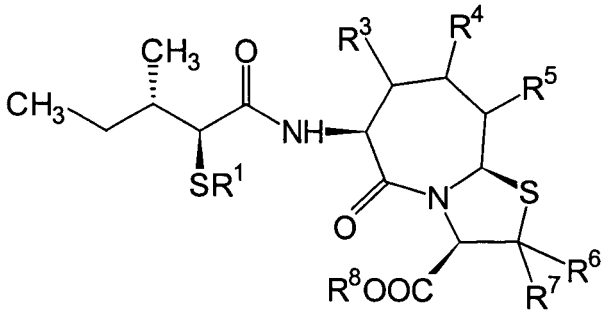
worin R^3 bis R^8 und Z die gleichen Bedeutungen haben wie oben definiert,
und, sofern erforderlich, Entschützen dieses Derivats unter Erhalt eines Aminosäurederivats der allgemeinen Formel (1a):



(1a)

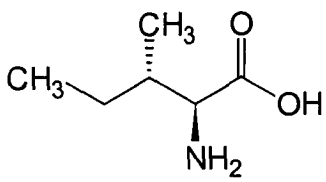
worin R^3 bis R^8 die gleichen Bedeutungen aufweisen wie oben definiert.

30. Verfahren zur Herstellung eines (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivats der allgemeinen Formel (8)



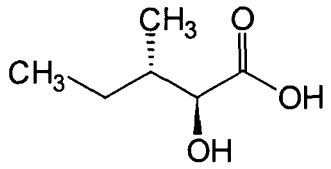
(8)

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe ist; R^3, R^4 und R^5 sind jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgeschlossen ist; R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure, dadurch gekennzeichnet, dass es den Schritt der Hydroxylierung von L-Isoleucin (9) umfasst:



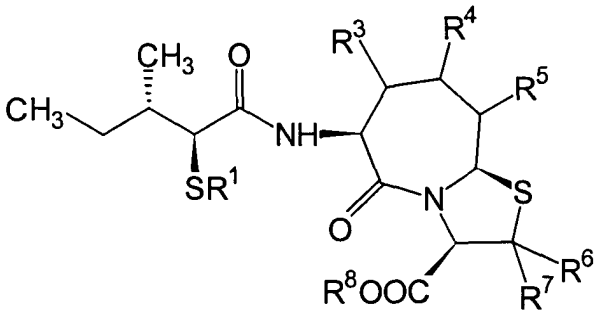
(9)

wodurch eine α-Hydroxycarbonsäure (10) erhalten wird:



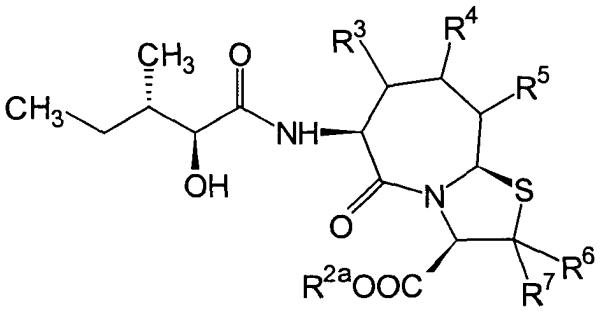
(10)

31. Verfahren zur Herstellung eines (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivats der allgemeinen Formel (8)



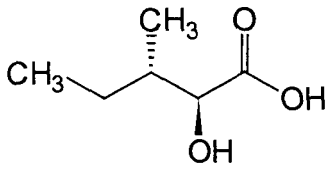
(8)

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe ist; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe,
das einen Schritt umfasst, der gekennzeichnet ist durch die Synthese eines α-Hydroxycarbonsäureamidderivats der allgemeinen Formel (12)



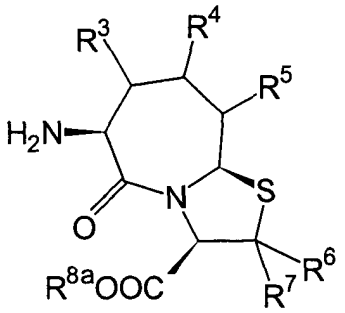
(12)

worin R^{2a} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe ist,
durch Kupplung einer α-Hydroxycarbonsäure (10):



(10)

mit einem Aminderivat der allgemeinen Formel (11):

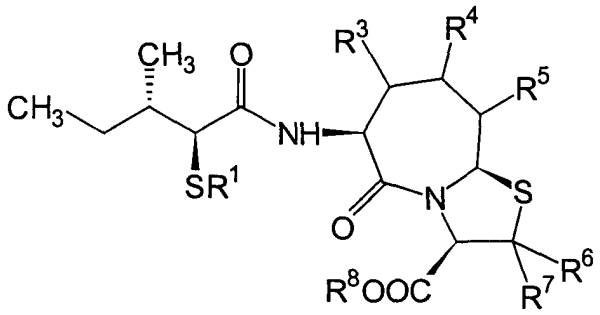


(11)

worin R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe darstellen, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle

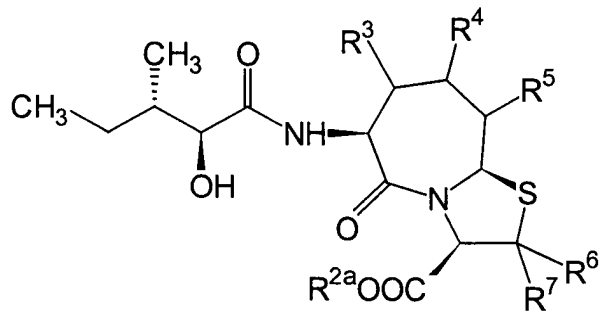
Wasserstoffatome darstellen, ausgeschlossen ist; R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^{8a} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure.

32. Verfahren zur Herstellung eines (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivats, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Schritt umfasst, worin ein (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivat der allgemeinen Formel (8)



(8)

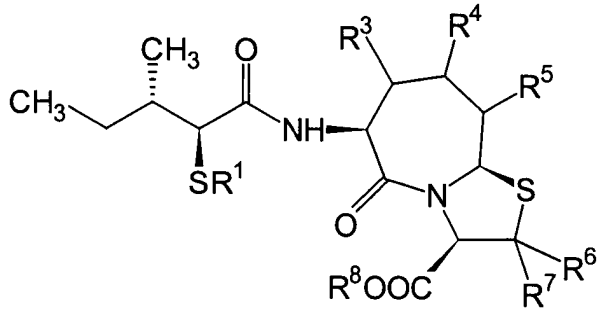
worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe ist; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe, erhalten wird durch Einführung einer Acylthiogruppe in ein α-Hydroxycarbonsäureamidderivat der allgemeinen Formel (12):



(12)

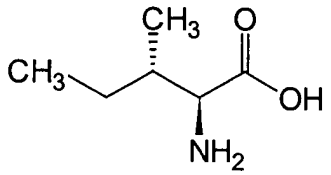
und, falls notwendig, Hydrolysieren desselben,
worin R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe darstellen, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgeschlossen ist; R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^{2a} ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure.

33. Verfahren zur Herstellung eines (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivats der allgemeinen Formel (8):



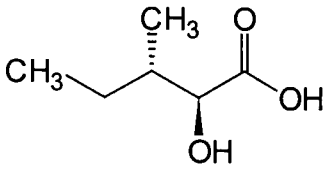
(8)

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe ist; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe wie in Anspruch 30 oder 31 definiert, das den Schritt der Hydroxylierung von L-Isoleucin (9) umfasst:



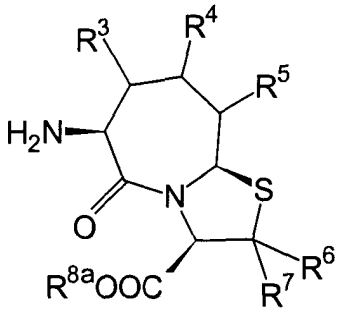
(9)

wodurch eine α-Hydroxycarbonsäure erhalten wird:



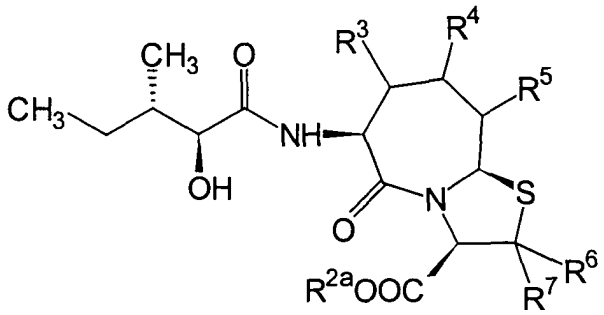
(10)

sowie die Kupplung dieser Säure mit einem Aminderivat der allgemeinen Formel (11):



(11)

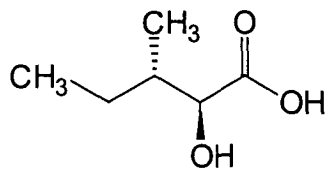
worin R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe darstellen, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgeschlossen ist; R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^{8a} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure, wodurch ein α-Hydroxycarbonsäureamidderivat der allgemeinen Formel (12) erhalten wird:



(12)

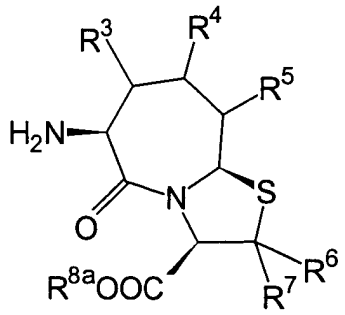
worin R^{2a} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist.

34. Verfahren zur Herstellung eines (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivats wie in Anspruch 30 oder 31 definiert, das die Kupplung einer α-Hydroxycarbonsaure (10):



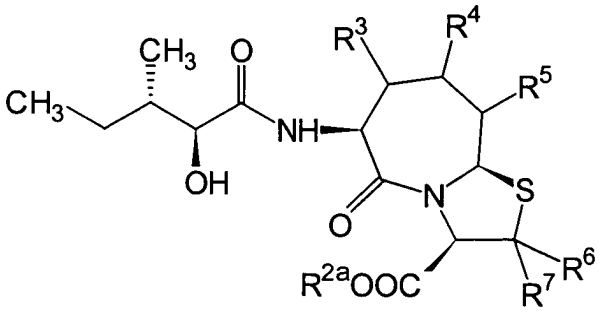
(10)

mit einem Aminderivat der allgemeinen Formel (11) umfasst:



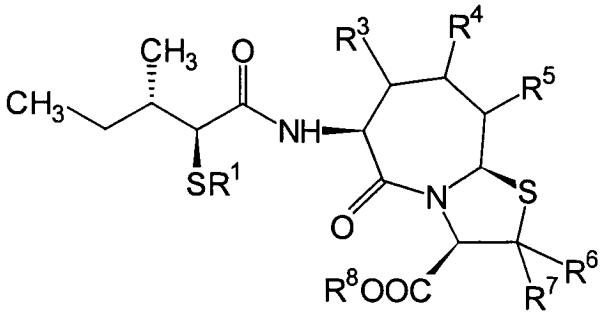
(11)

worin R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe darstellen, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgeschlossen ist; R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^{8a} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure, wodurch ein α-Hydroxycarbonsäureamidderivat der allgemeinen Formel (12) erhalten wird:



(12)

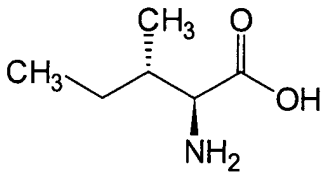
worin R^{2a} ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure darstellt,
sowie die Einführung einer Acylthiogruppe und, sofern erforderlich, Hydrolyse derselben, wodurch ein (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivat der allgemeinen Formel (8) erhalten wird:



(8)

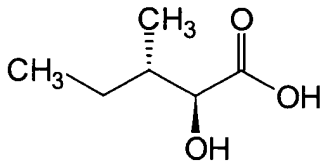
worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe ist; und R^5 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe.

35. Verfahren zur Herstellung eines (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivats wie in Anspruch 30 oder 31 definiert, gekennzeichnet durch den Schritt der Hydroxylierung von L-Isoleucin (9):



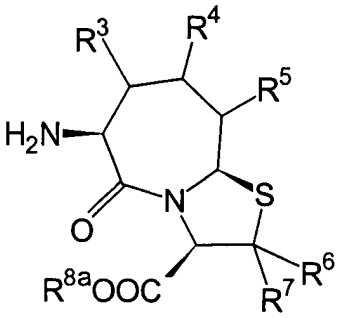
(9)

wodurch eine α-Hydroxycarbonsäure (10) erhalten wird:



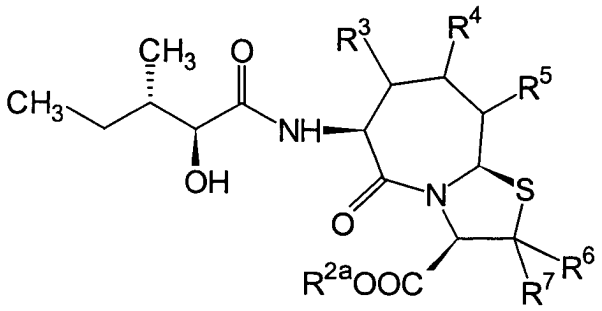
(10)

sowie die Kupplung dieser Säure mit einem Aminderivat der allgemeinen Formel (11):



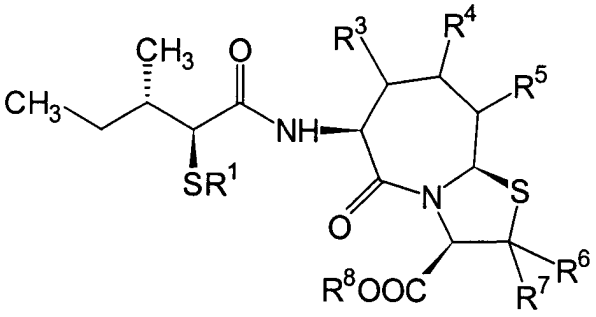
(11)

worin R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe darstellen, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgeschlossen ist; R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^{8a} ist eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure, wodurch ein α-Hydroxycarbonsäureamidderivat der allgemeinen Formel (12) erhalten wird:



(12)

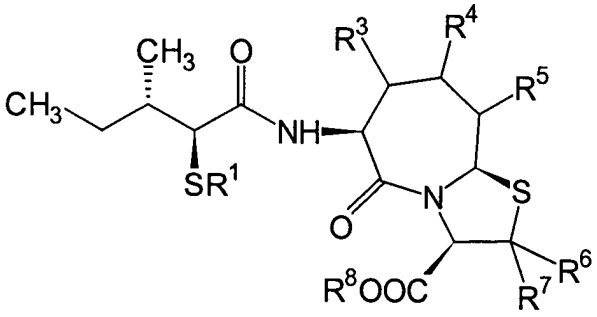
worin R^{2a} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure ist,
sowie die Einführung einer Acylthiogruppe und, soweit erforderlich, Hydrolyse derselben, wodurch ein (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivat der allgemeinen Formel (8) erhalten wird:



(8)

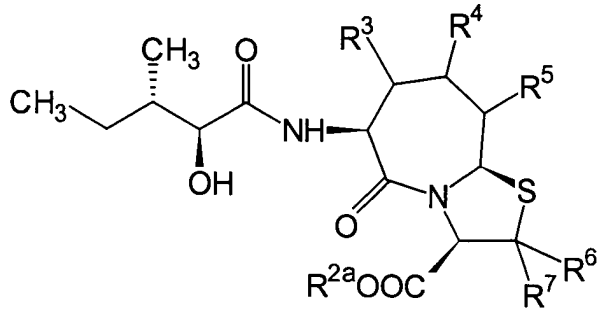
worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe ist; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe.

36. Verfahren zur Herstellung eines (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivats der allgemeinen Formel (8):



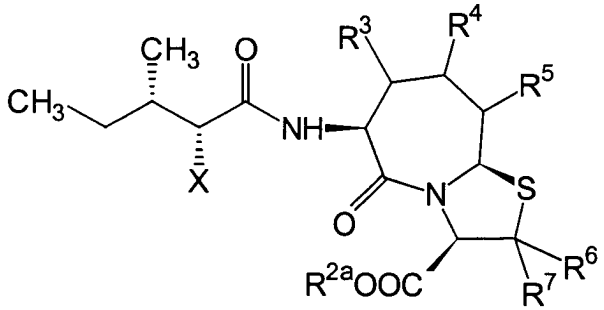
(8)

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe ist; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe, wie in den Ansprüchen 30 oder 31 definiert, aus einem α-Hydroxycarbonsäureamidderivat der allgemeinen Formel (12):



(12)

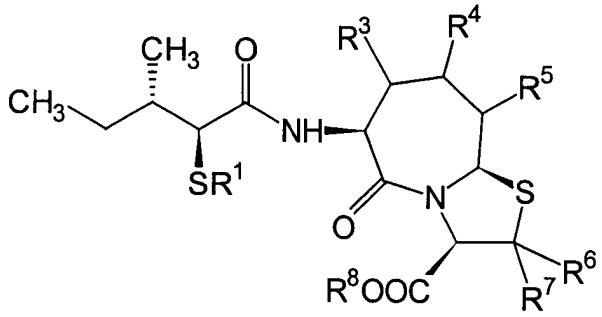
das einen Schritt umfasst, worin es erhalten wird durch Halogenierung des α-Hydroxycarbonsäureamidderivats unter Erhalt eines α-Halogencarbonsäureamidderivats der allgemeinen Formel (13):



(13)

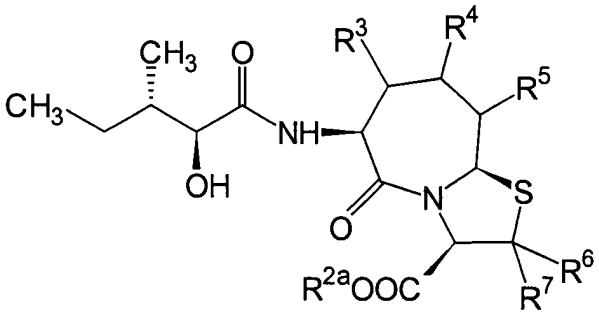
worin X ein Halogenatom ist; R^3, R^4 und R^5 sind jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgeschlossen ist; R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^{2a} ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure,
Einführen einer Acylthiogruppe und, sofern erforderlich, Hydrolyse.

37. Verfahren zur Herstellung eines (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivats der allgemeinen Formel (8):



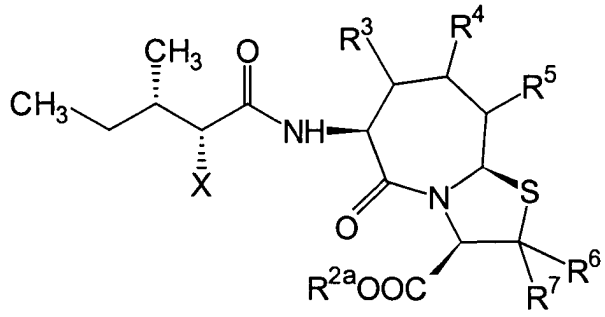
(8)

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe ist; und R^8 ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carboxylgruppe, wie in den Ansprüchen 30 oder 31 definiert, worin das (2S,3S)-3-Methyl-2-thiopentansäurederivat der Formel (8) erhalten wird aus einem α-Hydroxycarbonsäureamidderivat der allgemeinen Formel (12):



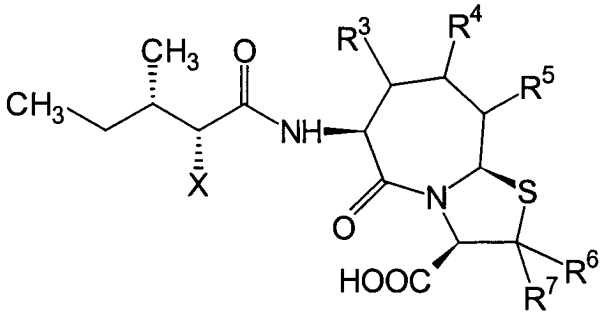
(12)

das einen Schritt umfasst, der die Halogenierung des α-Hydroxycarbonsäureamidderivats (12) umfasst, wodurch ein α-Halogencarbonsäureamidderivat der allgemeinen Formel (13) erhalten wird:



(13)

worin X ein Halogenatom ist;
sowie bei Bedarf dessen Hydrolyse, wodurch ein α-Halogencarbonsäurederivat der allgemeinen Formel (14) erhalten wird:



(14)

worin R^3, R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{1-6}-Alkoxylgruppe oder eine C_{1-6}-Alkylthiogruppe darstellen, mit der Massgabe, dass der Fall, dass R^3, R^4 und R^5 alle Wasserstoffatome darstellen, ausgeschlossen ist; R^6 und R^7 repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom; und R^{2a} ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Carbonsäure,
und ferner Einführung einer Acylthiogruppe.

38. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein substituiertes Thiazolo[3,2-a]azepinderivat oder ein pharmakologisch annehmbares Salz davon wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert, als aktive Komponente umfasst.

39. Verwendung eines substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivats oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen, bei denen eine NEP-inhibierende Wirkung wirksam ist.

40. Verwendung eines substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivats oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen, bei denen eine ACE-inhibierende Wirkung wirksam ist.

41. Verwendung eines substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivats oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und Behandlung von akutem und chronischem Herzversagen.

42. Verwendung eines substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivats oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und Behandlung von Angina pectoris.

43. Verwendung eines substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivats oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert, zur Herstellung eines diuretischen Medikaments.

44. Verwendung eines substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivats oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und Behandlung von Bluthochdruck.

45. Verwendung eines substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivats oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und Behandlung von Restenose.

46. Verwendung eines substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivats oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und Behandlung von Arteriosklerose.

47. Verwendung eines substituierten Thiazolo[3,2-a]azepinderivats oder eines pharmakologisch annehmbaren Salzes davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und Behandlung von Nierenversagen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen