



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 206 993

B1

12

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

Veröffentlichungstag der Patentschrift: 23.05.90

Anmeldenummer: 86810255.9

Anmeldetag: 09.06.86

Int. Cl.⁵: C 07 C 309/72,
C 07 D 223/16,
C 07 C 227/00, C 07 B 53/00

Neue Sulfonsäureester.

Priorität: 13.06.85 CH 2501/85

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.12.86 Patentblatt 86/52

Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
23.05.90 Patentblatt 90/21

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

Entgegenhaltungen:
EP-A-0 050 850 EP-A-0 134 392
EP-A-0 081 320 EP-B-0 072 352
EP-A-0 126 986 US-A-4 473 575

ANGEWANDTE CHEMIE, 95. Jahrgang, Heft 1,
1983, Weinheim F. EFFENBERGER et al.
"Trifluormethansulfonate von alpha-
Hydroxycarbonsäureestern-Edukte zur
racemisierungsfreien Synthese H-substituierter
alpha-Aminosäuren"

Patentinhaber: CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel (CH)

Erfinder: Blaser, Hans-Ulrich, Dr.
Brücklismattstrasse 18
CH-4107 Ettingen (CH)
Erfinder: Jalett, Hans-Peter
Sevogelstrasse 70/3
CH-4052 Basel (CH)
Erfinder: Sedelmeier, Gottfried, Dr.
Erlenweg 11
D-7801 Schallstadt (DE)

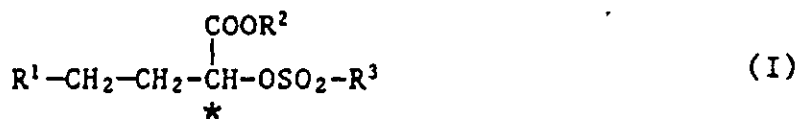
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen.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

Courier Press, Leamington Spa, England.

EP 0 206 993 B1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Sulfonsäureester, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die Verwendung dieser Verbindungen als Zwischenprodukte bei der Herstellung von ACE-Inhibitoren oder deren Vorstufen.
Die neuen Sulfonsäureester haben die Formel I,



worin R¹ für unsubstituiertes oder durch C₁—C₇-Alkyl substituiertes C₅—C₆-Cycloalkyl, oder für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht, R² C₁—C₇-Alkyl bedeutet, R³ für Phenyl steht, das durch Halogen oder Nitro substituiert ist, und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

Ein Phenylrest R¹ kann z.B. durch Substituenten aus der Gruppe C₁—C₇-Alkyl, z.B. Methyl, Hydroxy, C₁—C₇-Alkoxy, z.B. Methoxy, C₁—C₇-Alkanoyloxy, z.B. Acetoxy, Fluor, C₁—C₇-Alkylendioxy, z.B. Ethylendioxy, Amino, C₁—C₇-Alkylamino, z.B. Methylamino, Di-(C₁—C₇)-alkylamino, z.B. Dimethylamino, C₁—C₇-Alkanoylamino, z.B. Acetylamino, Carbamoyl, C₁—C₇-Alkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl, Di-(C₁—C₇)-alkylcarbamoyl, z.B. Dimethylcarbamoyl, C₁—C₇-Alkylsulfamoyl, z.B. Methylsulfamoyl, Di(C₁—C₇)-alkylsulfamoyl, z.B. Dimethylsulfamoyl, Halogen-C₁—C₇-alkyl, z.B. Trifluormethyl, Hydroxy-C₁—C₇-alkyl, z.B. Hydroxymethyl, und Amino-C₁—C₇-alkyl, z.B. Aminomethyl oder 2-Aminoethyl, substituiert sein.

Ver- und nachstehend haben die verwendeten Allgemeinbegriffe die folgenden Bedeutungen: Das Präfix "C₁—C₇" kennzeichnet organische Reste mit 1 bis 7 und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

C₁—C₇-Alkyl, ist z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert-Butyl, kann aber auch Pentyl, Hexyl oder Heptyl sein.

C₁—C₇-Alkoxy ist z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy oder einer der vier isomeren Butoxyreste.

C₁—C₇-Alkanoyl ist z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl oder Butyryl, ferner Isobutyryl oder Pivaloyl.

C₁—C₇-Alkanoyloxy ist z.B. Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy, ferner Formyloxy oder Pivaloyloxy.

C₅—C₆-Cycloalkyl ist Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Durch C₁—C₇-Alkyl substituiertes C₅—C₆-Cycloalkyl ist z.B. Ethyl- oder Methylcyclohexyl, wie 4-Methylcyclohexyl.

Aryl ist z.B. Naphthyl und insbesondere Phenyl.

1-Aryl-C₁—C₇-alkyl ist z.B. 1-Naphthylethyl, Benzyl oder insbesondere 1-Phenylethyl.

Halogen ist z.B. Fluor oder Iod, insbesondere aber Chlor oder Brom.

C₁—C₇-Alkylendioxy ist z.B. Ethylendioxy, 1,3-Propylendioxy, 2,3-Butylendioxy oder 1,3(2,2-Dimethyl)propylendioxy.

C₁—C₇-Alkylamino oder Di-(C₁—C₇)-alkylamino ist z.B. Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Propylamino, Isopropylamino oder Butylamino.

C₁—C₇-Alkanoylamino ist z.B. Acetylamino oder Propionylamino, ferner Formylamino.

C₁—C₇-Alkylcarbamoyl oder Di-(C₁—C₇)-alkylcarbamoyl ist z.B. Methylcarbamoyl, Dimethylcarbamoyl, Ethylcarbamoyl, Diethylcarbamoyl, Propylcarbamoyl oder Butylcarbamoyl.

C₁—C₇-Alkylsulfamoyl ist z.B. Methylsulfamoyl, Ethylsulfamoyl, Propylsulfamoyl oder Butylsulfamoyl.

C₁—C₇-Alkylsulfamoyl oder Di-(C₁—C₇)-alkylsulfamoyl ist z.B. Methylsulfamoyl, Dimethylsulfamoyl, Ethylsulfamoyl, Diethylsulfamoyl, Propylsulfamoyl oder Butylsulfamoyl.

Halogen-C₁—C₇-alkyl ist z.B. Halogenmethyl, wie Trifluormethyl, oder 2-Chlorethyl.

Hydroxy-C₁—C₇-alkyl ist z.B. Hydroxymethyl oder 1- und in erster Linie 2-Hydroxyethyl.

Amino-C₁—C₇-alkyl ist z.B. Aminomethyl oder 1- oder 2-Aminoethyl.

Durch Nitro substituiertes Phenyl R³ ist z.B. Mono- oder Dinitrophenyl, wie 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl.

Durch Halogen substituiertes Phenyl R² ist ein- bis fünffach durch Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, substituiertes Phenyl und bedeutet z.B. Bromphenyl, Trichlorphenyl oder Pentafluorphenyl.

Das Symbol *, das ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, bezeichnet den Umstand, dass die Verbindungen der Formel I bezüglich dieses Kohlenstoffatoms nicht als Racemate, sondern als überwiegend reine Enantiomere erhalten werden. Der Begriff "überwiegend rein" bedeutet im Zusammenhang mit Formel I eine von der 50:50-Verteilung eines Racemats dadurch abweichende Enantiomerenverteilung, dass sie zumindest 90:10, bevorzugt zumindest 95:5 und insbesondere 98:2 bis 100:0 zugunsten der R- oder der S-Form beträgt. Dabei sind Verbindungen der Formel I mit einem wie vorstehend definiert überwiegenden R-Anteil bevorzugt.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, worin R¹ für C₅—C₆-Cycloalkyl, Phenyl oder für durch C₁—C₇-Alkyl, Hydroxy, C₁—C₇-Alkoxy, C₁—C₇-Alkanoyloxy, Fluor, Trifluormethyl oder C₁—C₇-Alkylendioxy substituiertes Phenyl steht, und R², R³ und * die vorstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R¹ für C₅—C₆-Cycloalkyl, Phenyl oder durch einen der Reste C₁—C₄-Alkyl, Hydroxy, C₁—C₄-Alkoxy oder Fluor substituiertes Phenyl steht, R² C₁—C₄-Alkyl bedeutet, R³ für 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl, 2,4-Dinitrophenyl oder für Pentafluorphenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, insbesondere jedoch in R-Konfiguration.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R¹ für Cyclohexyl, Phenyl, C₁—C₄-Alkylphenyl oder C₁—C₄-Alkoxyphenyl steht, R² C₁—C₄-Alkyl bedeutet, R³ für 2-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R¹ für Phenyl steht, R² C₁—C₄-Alkyl bedeutet, R³ für 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt; unter diesen vor allem diejenigen Verbindungen, in denen R² Ethyl bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich auf an sich bekannte Weise herstellen, indem man einen α-Hydroxyester der Formel II,



worin R¹ und R² wie für Formel I definiert sind und * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, mit einer den Substituenten —OH in den Rest der Formel —OSO₂—R³ überführenden Verbindung umsetzt, worin R³ wie für Formel I definiert ist.

Den Substituenten —OH in den Rest der Formel —OSO₂—R³ überführende Verbindungen sind z.B. R³-Sulfonsäureanhydride, wie gemischte Anhydride, z.B. mit Halogenwasserstoffsäuren, d.h. R³ Sulfonsäurehalogenide, wie -chloride oder -bromide, sowie Anhydride der jeweiligen R³-Sulfonsäuren selbst, d.h. Verbindungen vom Typus R³—SO₂—O—SO₂—R³. Die Umsetzung wird vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel sowie in Gegenwart einer Base durchgeführt. Als Lösungsmittel sind z.B. halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, geeignet, ferner Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, Benzol oder Hexan. Als Basen können anorganische oder organische Basen verwendet werden, z.B. basische Erdalkali- oder Alkalimetallsalze, wie Alkalimetallcarbonate, z.B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, ferner z.B. tertiäre Amine, wie Pyridin, oder Trialkylamine, wie Triethylamin.

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen —50° und +110°C, gegebenenfalls unter Schutzgas, wie unter Stickstoff oder Argon, durchgeführt.

Die Umsetzung verläuft stereochemisch einheitlich in der Weise, dass die Konfiguration am mit * gekennzeichneten Kohlenstoffatom erhalten bleibt. Daher bedeutet das Symbol * im Zusammenhang mit Formel II eine Enantiomerenverteilung in der Abstufung, die bei Formel I definiert ist, zumindest aber eine Enantiomerenverteilung von 80:20, bevorzugt von zumindest 85:15.

Ausgangsverbindungen der Formel II sind bekannt oder lassen sich auf bekannte Weise herstellen. Zahlreich bekannte Herstellungsverfahren (siehe z.B. Europäische Patentanmeldung 126 986), wie die Reduktion entsprechender α-Ketoester mit Raney-Nickel und Wasserstoff oder die saure Verseifung entsprechender α-Hydroxynitrile mit anschliessender Veresterung, führen zu racemischen α-Hydroxyestern, die in einem nachgeschalteten Schritt, z.B. über Diastereomere, chromatographisch oder auf dem Weg der fraktionierten Kristallisation, getrennt werden müssen. Dieser Trennschritt bringt regelmässig den Verlust von mindestens 50% der in die Trennung eingebrachten Substanz mit sich. Es besteht daher das Bedürfnis nach einem Verfahren, das eine derartige verlustreiche Isomerentrennung vermeidet.

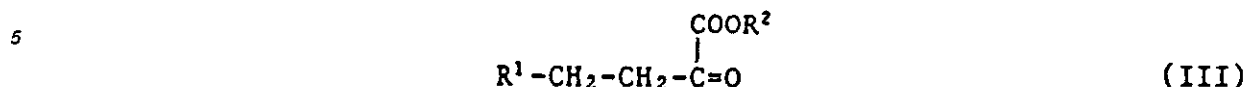
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung konnte festgestellt werden, dass sich ein zur asymmetrischen Reduktion von gewissen α-Ketoestern (siehe z.B. US—Patentschrift 4,329,487 oder japanische Offenlegungsschrift 80 35,060) bekanntes Verfahren mit gutem Erfolg auf Verbindungen der Formel III,



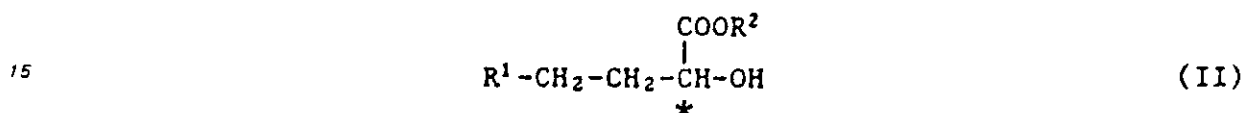
worin R¹ und R² wie für Formel I definiert sind, übertragen lässt. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung

EP 0 206 993 B1

besteht daher darin, dass man eine Verbindung der Formel I, die wie vorstehend definiert ist, herstellt, indem man eine Verbindung der Formel III,



worin R^1 und R^2 wie für Formel I definiert sind, in Gegenwart eines Platinkatalysators auf einem Träger sowie eines Cinchonaalkaloides zu einer Verbindung der Formel II, die wie vorstehend definiert ist, enantioselektiv reduziert,



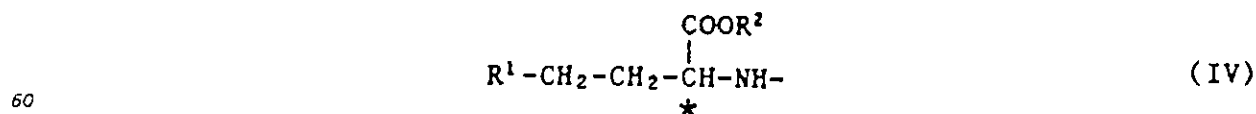
und die erhaltene Verbindung der Formel II mit einer den Substituenten $-\text{OH}$ in den Rest der Formel $-\text{OSO}_2-\text{R}^3$ überführenden Verbindung umgesetzt, worin R^3 wie für Formel I definiert ist.

Die Reduktion einer Verbindung der Formel III wird als enantioselektiv bezeichnet, wenn die optische Ausbeute 60% oder mehr, bevorzugt 70% oder mehr, insbesondere 80% oder mehr, beträgt. Das überwiegende Vorliegen einer Konfiguration am mit * gekennzeichneten Kohlenstoffatom bezieht sich im Zusammenhang mit Formel II daher auf Enantiomerenverteilungen von zumindest 80:20, bevorzugt zumindest 85:15 und besonders bevorzugt zumindest 90:10m zugunsten der R- oder S-Form.

Die enantioselektive Reduktion wird auf an sich bekannte Weise durchgeführt. Die verwendeten Platinkatalysatoren sind auf inerten Trägern aufgebracht, wie z.B. auf Koble, Aluminiumoxid, Calciumcarbonat oder Bariumsulfat, bevorzugt auf Aluminiumoxid. Die Katalysatoren werden auf bekannte Weise mit Wasserstoff bei 200—400°C aktiviert und anschliessend mit der Lösung eines Cinchonaalkaloides modifiziert (imprägniert) und/oder ein Cinchonaalkaloid wird bei der Reduktion direkt zugesetzt. Unter Cinchonaalkaloiden wird die auch Chinaalkaloide genannte Gruppe von Chinolin-Pflanzenbasen verstanden, die vornehmlich aus der Rinde von Bäumen der Gattung Cinchona und Remijia isoliert werden können. Insbesondere fallen darunter die Alkaloide (–)-Chinin, (+)-Chinidin, (+)-Cinchonin und (–)-Cinchonidin. Dabei führt die Verwendung von (–)-Chinin und (–)-Cinchonidin zu Verbindungen der Formel II in der R-Form, während bei der Verwendung von (+)-Chinidin und (+)-Cinchonin Verbindungen der Formel II in der S-Form erhalten werden. Die Verwendung von (–)-Cinchonidin ist bevorzugt. Die Hydrierung findet zweckmässigerweise in einem Druckreaktor, wie einem Autoklaven, bei einem Wasserstoffdruck von 10 bis 170 bar, insbesondere von 50 bis 150 bar, und bei Temperaturen von Raumtemperatur +30°C, insbesondere bei 0° bis 30°C, statt. Bevorzugte Lösungsmittel für die Imprägnierung sind solche, die das verwendete Chinaalkaloid lösen, insbesondere, C_1 – C_7 -Alkanole, wie Ethanol, oder Ether, wie Tetrahydrofuran. Für die Hydrierung geeignete Lösungsmittel sind z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, ferner halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Ether, wie tert.-Butylmethylether, oder niedrigsiedende Carbonsäureester, wie Essigester.

Wie der Definition des Symbols * in Zusammenhang mit Formel II entnommen werden kann, lassen sich die Verbindungen der Formel II auf vorstehend beschriebene Weise in optischen Ausbeuten von zumindest 60%, bevorzugt 70% und insbesondere 80%, erhalten. Im Zuge der weiteren Umsetzung zu Sulfonsäureestern der Formel I, wie vorstehend beschrieben, lässt sich die optische Ausbeute dahingehend steigern, dass Verbindungen der Formel I überwiegend rein erhalten werden, d.h. in optischen Ausbeuten von zumindest 95%, bevorzugt zumindest 97,5% und insbesondere 99 bis 100%.

Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung von ACE-Inhibitoren oder deren Vorstufen. Diese Wirkstoffklasse hat in den vergangenen Jahren wechselndes Interesse gefunden. Sie erweitert das Potential der verfügbaren Anti-hypertensive und damit die therapeutischen Möglichkeiten bei der Bekämpfung des Bluthochdrucks. Bei einer Reihe von wirksamen ACE-Inhibitoren (siehe z.B. europäische Patentanmeldungen 50 850 und 72 352) ist das Strukturelement der Teilformel IV bedeutsam,

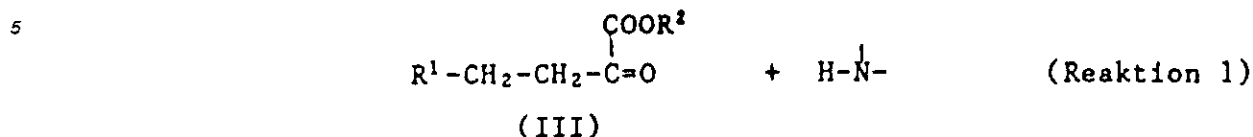


worin R^1 und R^2 wie für Formel I definiert sind und das Symbol * ein Kohlenstoffatom bezeichnet, das in der S-Konfiguration vorliegt.

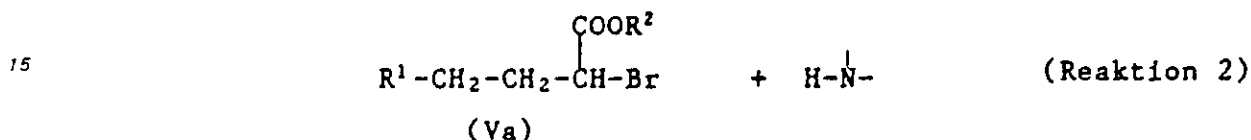
Die Bindung zwischen dem Stickstoffatom der Teilformel IV und dem benachbarten Kohlenstoffatom der Teilformel IV ist nach den bisher bekanntgewordenen Verfahren z.B. geknüpft worden, indem eine

EP 0 206 993 B1

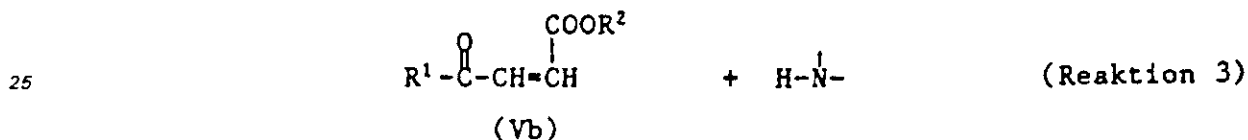
Verbindung der Formel III unter reduktiven Alkylierungsbedingungen mit einem primären oder sekundären Amin umgesetzt wird (Reaktion 1)



oder indem ein α -Bromester der Formel Va eingesetzt wird (Reaktion 2),



oder indem eine ungesättigte Verbindung der Formel Vb eingesetzt wird (Reaktion 3),



wobei jeweils R^1 und R^2 wie vorstehend definiert sind.

Nach den Verfahren nach Reaktion 1 und 2 können die gewünschten Verbindungen der S-konfigurierten Struktur der Teilformel IV auf direktem Wege nicht erhalten werden. Stattdessen muss das erhaltene racemische Material einer Racematspaltung unterworfen werden, die zum Verlust von zumindest 50% des eingesetzten Materials führt. Da das Stickstoffatom der Teilformel IV zu dem Zeitpunkt, zu dem die Umsetzung nach Reaktion 1 oder Reaktion 2 stattfindet, zumeist bereits seinerseits Bestandteil eines komplexen chiralen Moleküls ist, kann ein Substanzverlust von zumindest 50% in dieser späten Phase der Gesamtsynthese eines ACE-Hemmers nicht befriedigen.

Nach dem Verfahren nach Reaktion 3 kann zwar eine etwas günstigere Isomerenverhältnis erzielt werden, als es ein Racemat aufweist, nämlich bis zu 2:1; es muss sich aber dann noch ein weiterer Reaktionsschritt, eine Reduktion, anschließen.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen der Formel I ungeht die vorstehend beschriebenen Nachteile. Danach können nämlich, ausgehend von Verbindungen der Formel III, Verbindungen, die die Teilformel IV enthalten, in chemischen Ausbeuten von mehr als 50% erhalten werden.

Im einzelnen beruht diese vorteilhafte Verwendung unter anderem darauf, dass sich die Verbindungen der Formel I ohne nennenswerte Racemisierung oder das Auftreten von Eliminierungsprodukten mit primären oder sekundären Aminen umsetzen lassen. So werden in hohen chemischen und optischen Ausbeuten unter Inversion Verbindungen mit der Teilformel IV erhalten, wenn Verbindungen der Formel I eingesetzt werden, in denen * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekülen in der R-Konfiguration vorliegt. Ebenso lassen sich, ausgehend von Verbindungen der Formel I, in denen * Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekülen in der S-Konfiguration vorliegt, Verbindungen mit einer der Teilformel IV entsprechenden Struktur erhalten, in der das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das in der R-Konfiguration vorliegt.

Dies ist unerwartet und überraschend, da nach dem Stand der Technik mit Nebenreaktionen sowie mit Racemisierung gerechnet werden muss. Beides würde die chemischen Ausbeuten deutlich unter 50% absinken lassen.

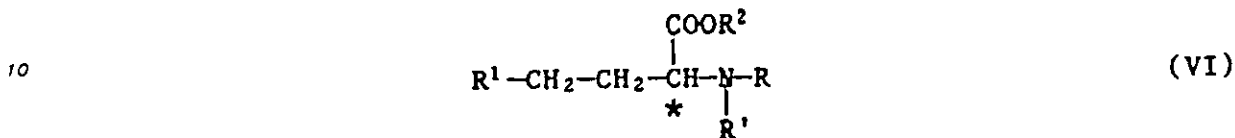
Zwar beschreiben bereits F. Effenberger et al., Angew. Chem. 95, 50 (1983), eine Abgangsgruppe, die zur racemisierungsfreien Synthese N-substituierter α -Aminosäuren, ausgehend von α -Hydroxycarbonsäureestern, geeignet ist. Es handelt sich dabei um die α -Trifluormethansulfonyloxy-Gruppe. In derselben Veröffentlichung raten aber die Autoren von der Verwendung anderer Abgangsgruppen ab, da bei α -Methansulfonyloxy- und α -Toluolsulfonyloxy-carbonsäurederivaten infolge drastischer Reaktionsbedingungen — unter anderem Racemisierungs- und Eliminierungsprodukte auftreten. Ferner liegen die Ausbeuten bei Verwendung von α -Brom-, α -Methansulfonyloxy-, α -Toluolsulfonyloxy- und α -Chlorpropionsäureethylester nach 22 Stunden bei 40, 10, 5 bzw. 1%, während der Umsatz der vorgeschlagenen α -Trifluormethansulfonyloxy-Verbindung nach 20 Minuten 100% beträgt.

Abgesehen von dem danach grundsätzlich nicht zu erwartenden Resultat, dass aromatische

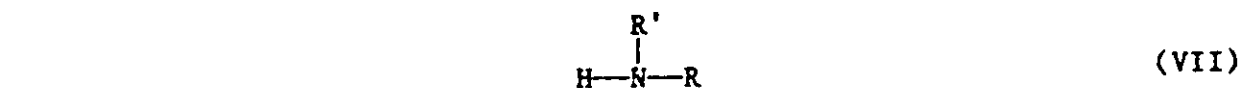
EP 0 206 993 B1

Sulfonyloxyverbindungen ausgezeichnet zur racemisierungsfreien Synthese von α -Aminosäuren geeignet sind, weisen die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen mit dem Rest R^2 gegenüber den nach dem Stand der Technik bekannten Verbindungen mit der Abgangsgruppe CF_3SO_2-O- nachhaltige Vorteile auf. So sind sie deutlich billiger, besser umweltverträglich und sehr viel weniger toxisch.

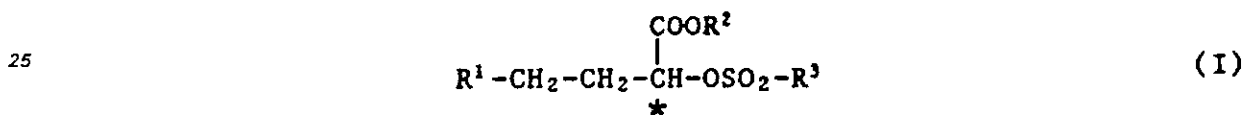
5 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht daher in der Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI,



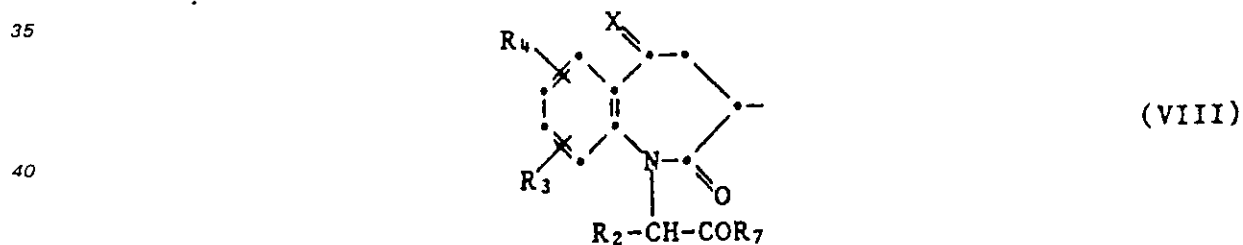
15 dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VII



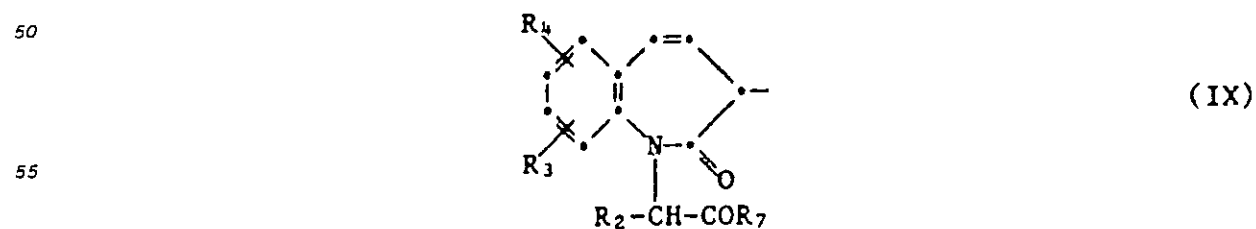
unter Inversion mit einer Verbindung der Formel I



30 alkyliert, wobei R¹, R² und R³ wie vorstehend definiert sind, das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, und wobei R' Wasserstoff oder C₁—C₇-Alkyl ist und R den Rest der Teilformel VIII



45 bedeutet, wobei in dieser Teilformel VIII die Reste R_2 , R_3 , R_4 , R_7 (mit tiefgestellten Indizes) und X die Bedeutungen haben, die in der europäischen Patentanmeldung 72 352 definiert sind, oder wobei R' Wasserstoff oder C_1 — C_7 -Alkyl ist und R den Rest der Teilformel IX



60 bedeutet, wobei in dieser Teilformel IX die Reste R_2 , R_3 , R_4 und R_7 die Bedeutungen haben, die in der europäischen Patentanmeldung 72 352 definiert sind, oder wobei R' für Wasserstoff und R für 1-Aryl- C_1 — C_7 -alkyl steht, oder wobei R' und R Wasserstoff bedeuten.

Die Bedeutungen der Substituenten der Teilformel VIII oder IX gemäss der europäischen Patentanmeldung 72 352 sind Wasserstoff oder niedrig-Alkyl für R_2 , für R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, niedrig-Alkyl, niedrig-Alkoxy, niedrig-Alkanoyloxy, Hydroxy, Halogen oder Trifluoromethyl, oder R_3 und R_4 bedeuten gemeinsam niedrig-Alkylendioxy, R_7 bildet gemeinsam mit der Carbonylgruppe, an die es

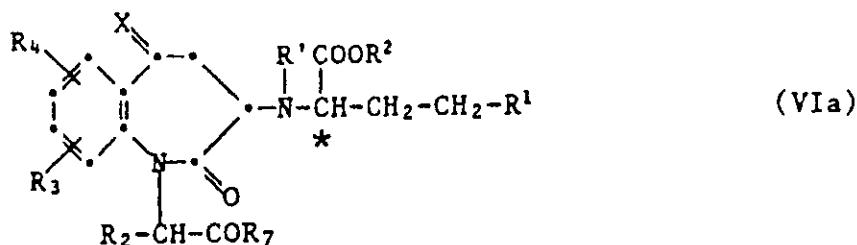
EP 0 206 993 B1

gebunden ist, Carboxy oder ein funktionell modifiziertes Carboxy COR_1 , und X steht für Oxo, zwei Wasserstoffatome oder ein Wasserstoffatom gemeinsam mit einer Hydroxygruppe. Dabei bezeichnet der Begriff "niedrig" organische rest bzw. Verbindungen, die bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 und vorteilhafterweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten. Für weitergehende Definitionen wird auf die erwähnte Offenlegungsschrift verwiesen.

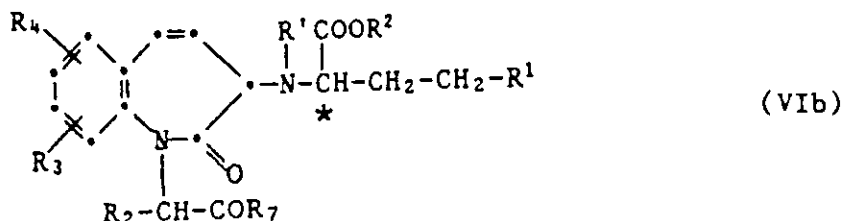
Die vorstehende Umsetzung, eine substitutive Alkylierung, wird unter herkömmlichen allgemeinen Bedingungen bei Temperaturen im Bereich von etwa 0° bis zur Siedetemperatur der Reaktionsmischung, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C , durchgeführt. Die Umsetzung findet vorteilhaft in Gegenwart eines Lösungsmittels, das im Hinblick auf die Reaktanten inert ist, statt, wie in Gegenwart eines chlorierten Niederalkans (z.B. Chloroform oder Methylenchlorid), eines acyclischen oder cyclischen Ethers (z.B. Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran), eines Niederalkancarbonitrils (z.B. Acetonitril), eines leichtflüchtigen Niederalkancarbonsäureniederalkylesters (z.B. Essigester) oder eines tertiären Amids mit niedrigem Molekulargewicht (z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, N-Ethylpiperidon und Hexamethylphosphorsäuretrisamid). Vorteilhafterweise wird die während der Reaktion freigesetzte starke Säure $\text{HOSO}_2\text{—R}^3$ durch Zugabe eines säurebindenden Mittels gebunden, wie vorzugsweise eines anorganischen Säurefängers, wie eines Alkalimetallbicarbonats, -carbonats oder -hydroxids, eines organischen quaternären Ammoniumsalzes (z.B. eines Tetrabutylammoniumsalzes) oder einer organischen tertiären Base, wie Triethylamin, N-Ethylpiperidin, N-Methylmorpholin, Pyridin oder Chinolin.

Diese Umsetzung verläuft unter Inversion, d.h. stereochemisch einheitlich in der Weise, dass die Konfiguration am mit * gekennzeichneten Kohlenstoffatom sich umkehrt. Wenn daher in einer Verbindung der Formel I das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, kennzeichnet das Symbol * in der aus dieser Verbindung I entstehenden Verbindung der Formel VI ein Kohlenstoffatom, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S-Konfiguration vorliegt, und vice versa. Der Begriff "überwiegend in einer Konfiguration vorliegend" hat im Zusammenhang mit Formel VI die auch schon für Formel I angegebene Bedeutung. Für den Fall, dass in der Formel VII R und R' Wasserstoff bedeuten, wenn es sich daher um die Umsetzung einer Verbindung der Formel I mit Ammoniak handelt, wird die Reaktion vorzugsweise unter erhöhtem Druck, z.B. bei 10 bis 20 bar, in einem inerten Lösungsmittel, wie Acetonitril, durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel VII sind bekannt oder können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden (siehe z.B. europäische Patentanmeldung 72 352). Die erhaltenen Verbindungen der Formel VI sind entweder ACE-Hemmer der Formel VIa,



worin R^1 , R^2 , R' , * sowie R_2 , R_3 , R_4 , R_7 und X wie vorstehend definiert sind, oder es sind Vorstufen zu ACE-Hemmern der Formel VIb,



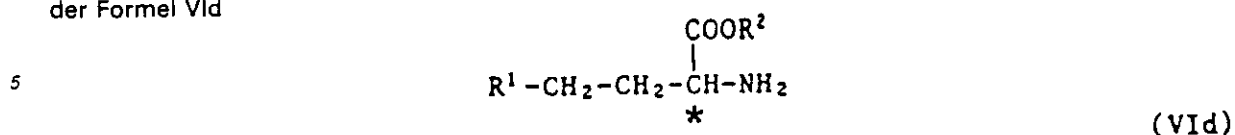
worin R^1 , R^2 , R' , * sowie R_2 , R_3 , R_4 , R_7 wie vorstehend definiert sind, oder es sind Vorstufen zu ACE-Hemmern der Formel VIc,



worin R^1 , R^2 und * wie vorstehend definiert sind und R für 1-Aryl- $\text{C}_1\text{—C}_7$ -alkyl, z.B. für Benzyl, 1-Phenylethyl

EP 0 206 993 B1

oder 1-Naphthylethyl, steht, oder, wenn auch R für Wasserstoff steht, sind es Vorstufen zu ACE-Hemmern der Formel VI d



10 worin R¹, R² und * wie vorstehend definiert sind.

Verbindungen der Formel VI b lassen sich auf an sich bekannte Weise durch Reduktion (Hydrogenolyse) in Verbindungen der Formel VI a, worin X für zwei Wasserstoffatome steht, überführen. Dieses Verfahren erweist sich als besonders vorteilhaft und ist daher bevorzugt, wenn in einer Verbindung der Formel VI b R₁ für 1-Aryl-C₁—C₇-Alkoxy, z.B. für Benzoyloxy, steht. In einem solchen Fall lassen sich
15 nämlich die Reduktion der C-C-Doppelbindung und die Ueberführung einer beispielsweise Benzoyloxycarbonylgruppe COR₁ in die Carboxygruppe COR₁ gleichzeitig durchführen.

Verbindungen der Formel VI d sind ausser auf direktem Wege (Verbindung der Formel I + Ammoniak) ohne nachteilige Auswirkungen auf die chemische oder optische Ausbeute auch auf einem zweistufigen Weg erhältlich. So lassen sich Verbindungen der Formel VI c auf an sich bekannte Weise unter schonenden
20 Bedingungen (Hydrogenolyse) und unter Erhalt der Konfiguration an mit * gekennzeichneten Kohlenstoffatom in Verbindungen der Formel VI d überführen.

Die Aminosäureester der Formel VI d sind ihrerseits geeignet, als wesentliche Bausteine bei der Synthese von ACE-Hemmern zu dienen, da sie das als bedeutsam erkannte Strukturelement der Teilformel IV in sich tragen.

25 Zusammenfassend erweisen sich die neuen Verbindungen der Formel I als Schlüsselverbindungen auf dem Weg zu ACE-Hemmern, sei es auf dem direkten Weg von I zu VI a, auf dem Weg von I über VI b zu VI a oder auf dem Weg von I ausgehend über VI d, wobei dabei wahlweise Verbindungen der Formel VI c durchlaufen werden können. Dabei zeichnet sich die erfindungsgemässe Synthese durch hohe chemische und optische Ausbeuten aus.

30 Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorgliegende Erfindung erläutern, ohne sie, etwa auf den Umfang der Beispiele, zu beschränken. Die mit dem Zusatz "ee" versehenen Prozentangaben sind optische Ausbeuten. Temperaturen sind in Celsius-Graden angegeben.

Beispiel 1

35 Die Vorbereitung des Katalysators und die Durchführung der Hydrierung kann analog zu den Angaben im US—Patent 4,329,487 erfolgen:

Vorbereitung des Katalysators: 1 g 5% Pt/C (z.B. Degussa Typ D 101 R) wird 3 Stunden unter einem leichten Wasserstoffstrom auf 300°C erhitzt. Nach Abkühlen unter Argon wird der Katalysator in 80 ml einer 1% ethanolischen Cinchonidinlösung unter Rückfluss gekocht, abfiltriert, mit wenig Ethanol und danach
40 mit dem bei der Hydrierung verwendung Lösungsmittel gewaschen.

Durchführung der Hydrierung: 20 g 4-Phenyl-2-oxo-buttersäureethylester werden in 100 ml Benzol gelöst und in einen 300 ml Autoklaven gespült, der mit einem Begasungsrührer ausgestattet ist. Anschliessend werden 0,1 g Cinchonidin und der vorbereitete Katalysator zugegeben, und die Hydrierung wird auf übliche Weise bei 150 bar Gesamtdruck und 20—30°C durchgeführt. Nach Beendigung der
45 Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die chemische Ausbeute an 2-Hydroxy-4-phenyl-buttersäureethylester beträgt ca: 95%, die optische Ausbeute an der R-Form beträgt 70%

Beispiel 2

50 Es wird wie in Beispiel 1 vorgegangen, jedoch wird 1 g 5% Pt/Al₂O₃ (z.B. Engelhard Typ 4759 b) verwendet, und die Wasserstoffbehandlung wird 2 Stunden bei 400°C durchgeführt. Die chemische Ausbeute beträgt ca. 95%, die optische Ausbeute 72%.

Biespiel 3

55 Es wird wie in Beispiel 2 vorgegangen, jedoch wird der Katalysator nicht mit einer Cinchonidinlösung vorbehandelt. Die chemische Ausbeute beträgt ca. 95%, die optische Ausbeute 68%.

Beispiel 4

60 Es wird wie in Biespiel 2 vorgegangen, dabei werden für die Hydrierung folgende Lösungsmittel verwendet: a) Toluol, b) Dichlormethan, c) Essigester, d) t-Butyl-methylether. Die chemischen Ausbeuten betragen ca. 95%, die optischen Ausbeuten liegen zwischen 60 und 70%.

Beispiel 5

65 Die Reaktion wird analog zu Biespiel 3, jedoch bei einer Reaktionstemperatur von 5°C durchgeführt. Die chemische Ausbeute beträgt ca. 95%, die optische Ausbeute 80%.

EP 0 206 993 B1

Beispiel 6

104,16 g (-)-R-2-Hydroxy-4-phenyl-buttersäureethylester vom Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 17,0^\circ$ (82% ee) und 121,89 g 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid werden bei Raumtemperatur in 500 ml Toluol gelöst. Bei einer Innentemperatur von 0°C werden innerhalb einer Stunde 66,8 g Triethylamin zugetropft. Anschliessend wird noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Extraktion der Toluolphase mit 1 N Salzsäure werden die vereinigten Toluolphasen über wenig Kieselgel filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das zurückbleibende Öl wird in 100 ml Cyclohexan/Essigester (4:1) aufgenommen und 48 Stunden bei Raumtemperatur, anschliessend 8 Stunden bei 0°C , gerührt und dann filtriert. Der Filtrückstand wird getrocknet und ergibt 41,5 g racemischen 2-(4-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester, Fp. $68-70^\circ\text{C}$. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedunstet, im Hochvakuum bei 45°C entgast und ergibt 146,5 g angereicherten (+)-R-2-(4-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester vom Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 10,6^\circ$ (3%, Ethanol, abs.) Auf diese Weise hergestelltes Produkt hat einen Enantiomerenüberschuss von 90% und gemäss HPLC einen Gehalt von 95%.

Nach obiger Vorschrift aus reinem (-)-R-2-Hydroxy-4-phenyl-buttersäureethylester ($[\alpha]_D^{20} = -20,8^\circ$, 1% Chloroform) hergestellter (+)-R-2-(4-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester zeigt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +13,2^\circ$ (3% Ethanol abs.).

Beispiel 7

Auf analoge Weise wie in Beispiel 6 wird aus (-)-R-2-Hydroxy-4-phenyl-buttersäureethylester (82% ee) mit 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid der entsprechende (-)-R-2-(2-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester hergestellt. Der mit 95% Ausbeute als Öl anfallende Ester zeigt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -9,6^\circ$ (3% Ethanol abs.).

Beispiel 8

Auf analoge Weise wie in Beispiel 6 wird aus (-)-R-2-Hydroxy-4-phenyl-buttersäureethylester (82% ee) mit 3-Nitrobenzolsulfonylchlorid der (+)-R-2-(3-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester hergestellt, $[\alpha]_D^{20} = -6,9^\circ$ (3% Ethanol abs.).

Beispiel 9

Auf analoge Weise wie in Beispiel 6 wird aus (-)-R-2-Hydroxy-4-phenyl-buttersäureethylester (84% ee) mit Pentafluorbenzolsulfonylchlorid in 98% Ausbeute (-)-R-2-(Pentafluorbenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester erhalten, F. $64-65^\circ\text{C}$ (aus Ether/Cyclohexan); $[\alpha]_D^{20} = -2,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $n_{D,436}^{20} = 12,4^\circ$ (5% Chloroform).

Beispiel 10

Auf analoge Weise wie in Beispiel 6 wird aus (-)-R-2-Hydroxy-4-phenyl-buttersäureethylester (100% ee) mit 2,4-Dinitrobenzolsulfonylchlorid in 95% Ausbeute (-)-R-2-(2,4-Dinitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester als Öl erhalten. Das Öl wird Essigester/Cyclohexan (1:4) kristallisiert und ergibt ein fast weisses Kristallisat (83.7% Ausbeute) Fp. $69-71^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -10,6^\circ$ (3% Ethanol abs.).

Beispiel 11

393,4 g angereicherter (+)-R-2-(4-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester (90% ee) werden in 600 ml Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur mit 121,4 g Triethylamin versetzt. Nach Aufheizen auf 70°C werden innerhalb von 2 Stunden 210 g (+)-R-1-Phenylethylamin zugetropft. Anschliessend wird weitere 16 Stunden bei 70°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird abgekühlt, vom ausgefallenen Ammoniumsalz abfiltriert und das Filtrat eingedunstet. Dann wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt, die wässrige Phase mit 2 N Salzsäure auf pH 9 gestellt. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingedunstet, das erhaltene Öl wird anschliessend in einem Gemisch aus 1000 ml Diethylester und 250 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Die ausgefallene Kristallsuspension wird bei 0°C mit 700 ml Cyclohexan versetzt und bei -12°C filtriert, mit Cyclohexan gewaschen und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Ausbeute beträgt 287,5 g. Das durch HPLC bestimmte Diastereomerenverhältnis beträgt SR:SS = 98,5 : 1,5. Durch einmaliges Umkristallisieren wird N-(R-1-Phenylethyl)-S-homophenylalaninethylesterhydrochlorid als reines SR-Isomer erhalten, Fp. $181,5-182,5^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$ (1%, Methanol).

Beispiel 12

86,88 g N-(R-1-Phenylethyl)-S-homophenylalaninethylesterhydrochlorid vom Drehwert $+52,5^\circ$ werden in 870 ml Ethanol und 87 ml deionisiertem Wasser gelöst und mit 17 g Pd/C (5%) bei Normaldruck eine Stunde hydriert. Nach 109% Wasserstoffaufnahme wird die Hydrierung abgebrochen. Nach Filtrieren wird das Filtrat auf ein Volumen von ca. 200 ml aufkonzentriert. Unter Rühren werden 750 ml Diethylether zugetropft, und die entstandene Kristallsuspension wird auf 0°C gekühlt, abfiltriert und mit eiskaltem Ether gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 55,23 g (+)-S-Homophenylalaninethylester-

EP 0 206 993 B1

hydrochlorid vom Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +41,1^\circ$ (1%, Ethanol). Aus der Mutterlauge werden durch Aufkonzentrieren nachmals 3,96 g Produkt von vergleichbarer Reinheit erhalten.

Beispiel 13

5 Aufkonzentrierte ethanolische Hydrierlösung (0,7 molarer Ansatz) aus Beispiel 12 wird mit 500 ml Methanol verdünnt und 36 Stunden mit einer Lösung aus 58,8 g Natriumhydroxid und 58,8 Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert. Das Filtrat wird auf circa 300 ml aufkonzentriert, wobei bereits Homophenylalanin-Natriumsalz auszukristallisieren beginnt. Die Kristallisation wird durch Zutropfen von 1000 ml Acetonitril unter Rühren und anschliessendes Abkühlen
10 auf 0°C vervollständigt. Das Produkt wird abfiltriert, mit kaltem Acetonitril gewaschen und bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz im Hochvakuum getrocknet. Das isolierte Natriumsalz hat einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +37,2^\circ$ (1%, 1 N Salzsäure).

Beispiel 14

15 10,0 g Homophenylalanin-Natrium werden in 60 ml deionisiertem Wasser gelöst und innerhalb von 1 Stunde zu 24 ml 2 N Salzsäure getropft. Es entsteht eine weisse, leicht glänzende Kristallisation. Diese Suspension wird mit 1 N Natronlauge auf pH 4,0 eingestellt, dann noch weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und mit deionisiertem Wasser gewaschen. Nach Trocknen bei Raumtemperatur im Hochvakuum erhält man reines (+)-S-Homophenylalanin vom Drehwert
20 $[\alpha]_D^{20} = +45,6^\circ$ (1%, 1 N Salzsäure), Fp. $287-290^\circ\text{C}$, Ausbeute: 89,6%.

Beispiel 15

In einem Autoklaven werden 78,7 g (+)-R-2-(4-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester in 40 ml Acetonitril verlegt und mit 7,5 g Ammoniak bei 60°C und 12–18 bar zur Reaktion gebracht. Nach
25 6–7 Stunden ist die Reaktion vollständig. Die Reaktionslösung wird eingedampft, der Rückstand in 200 ml Diethylether aufgenommen. Die Etherlösung wird mit 130 ml Chlorwasserstoff in Essigester (1,7 N) versetzt, worauf nahezu weisser kristalliner (+)-S-Homophenylalaninethylester vom Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +37,8^\circ$ ausfällt, Ausbeute: 95,6%. Ein Drehwert von $+37,8^\circ$ (1%, Ethanol) entspricht 93% ee.

Beispiel 16

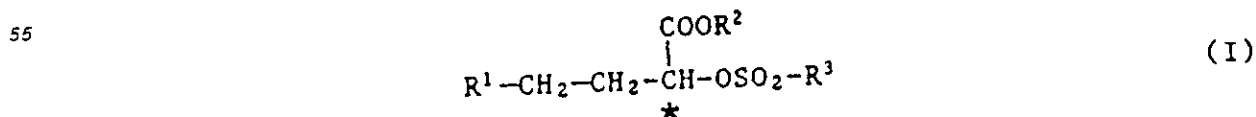
30 1-Carboxymethyl-3S-[(1S-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-on

46,1 g 1-tert.-Butoxycarbonyl-3S-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-on, 84,3 g auf 90% ee angereicherter (+)-R-2-(4-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester und 19,53 g N-Methylmorpholin werden ohne Lösungsmittel bei $75-80^\circ\text{C}$ 9 Stunden zur Reaktion gebracht. Das
35 ausgefallene N-Methylmorpholin-salz der 4-Nitrobenzolsulfonsäure wird durch Zugabe von 250 ml Essigester und 150 ml Wasser in Lösung gebracht. Mit ca. 150 ml 2 N Sodalösung wird pH 8,8 eingestellt, die Essigesterphase abgetrennt und noch zweimal mit Wasser gewaschen. Das nach Abdestillieren des Essigesters zurückbleibende Öl (98 g) zeigt im HPLC ein Diastereomerenverhältnis von SS:SR = 96:4.

40 Die Herstellung des Rohwirkstoffes erfolgt durch Einleiten von 54 g Chlorwasserstoffgas in eine Lösung von 96 g obigen Ölen in 200 ml Essigester bei $0-10^\circ\text{C}$. Nach vollständiger Solvolyse des tert.-Butylesters fällt der Rohwirkstoff als feinkristalline Suspension an. Der überschüssige Chlorwasserstoff wird durch wiederholtes Abdestillieren von Essigester im Vakuum vollständig entfernt. Anschliessend wird
45 zweimal je 50 ml Essigester gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum bei 60°C bis zur Gewichtskonstanz werden 62,5 g (85,4%) praktisch weisser Wirkstoff mit einem Diastereomerenverhältnis von SS:SR = 99,1 : 0,9 isoliert. Diese 62,5 g Rohwirkstoff werden zur weiteren Reinigung in 250 ml Essigester suspendiert, 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt, bei 15°C filtriert, gewaschen und bei 60°C im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 61,15 g (83,6%), Verhältnis SS:SR = 99,7 : 0,3; $[\alpha]_D^{20} = -137,3^\circ$ (1%, Ethanol abs.). Fp. 181°C .

50 Patentansprüche für die Vertragsstaaten: BE CH DE FR GB IT LI NL SE

1. Verbindungen der Formel I,



60 worin R^1 für unsubstituiertes oder durch C_1-C_7 -Alkyl substituiertes C_5-C_6 -Cycloalkyl, oder für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht, R^2 C_1-C_7 -Alkyl bedeutet, R^3 für Phenyl steht, das durch Halogen oder Nitro substituiertes ist, und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.
65

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R^2 , R^3 und * die Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben und worin R^1 für Phenyl steht, das mit einem oder mehreren Substituenten aus der Gruppe C_1-C_7 -Alkyl, Hydroxy, C_1-C_7 -Alkoxy, C_1-C_7 -Alkanoyloxy, Fluor, C_1-C_7 -Alkylendioxy, Amino, C_1-C_7 -Alkylamino, Di-(C_1-C_7)-alkylamino, C_1-C_7 -Alkanoylamino, Carbamoyl, C_1-C_7 -Alkylcarbamoyl, Di-(C_1-C_7)-alkylcarbamoyl, C_1-C_7 -Alkansulfonylamino, Sulfamoyl, C_1-C_7 -Alkylsulfamoyl, Di-(C_1-C_7)-alkylsulfamoyl, Halogen- C_1-C_7 -alkyl, Hydroxy- C_1-C_7 -alkyl und Amino- C_1-C_7 -alkyl substituiertes sein kann.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R^2 , R^3 und * die Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben und worin R^1 für C_5-C_6 -Cycloalkyl, Phenyl oder für durch C_1-C_7 -Alkyl, Hydroxy, C_1-C_7 -Alkoxy, C_1-C_7 -Alkanoyloxy, Fluor, Trifluormethyl oder C_1-C_7 -Alkylendioxy substituiertes Phenyl steht.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R^1 für C_5-C_6 -Cycloalkyl, Phenyl oder durch einen Reste C_1-C_4 -Alkyl, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy oder Fluor substituiertes Phenyl steht, R^2 C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, R^3 für 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl, 2,4-Dinitrophenyl oder für Pentafluorphenyl steht, und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R^1 für Cyclohexyl, Phenyl, C_1-C_4 -Alkylphenyl oder C_1-C_4 -Alkoxyphenyl steht, R^2 C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, R^3 für 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R^1 für Phenyl steht, R^2 C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, R^3 für 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

7. (+)-R-2-(4-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester und (-)-R-2-(2,4-Dinitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 und das Symbol * wie vorstehend definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man einen α -Hydroxyester der Formel II,



worin R^1 und R^2 wie für Formel I definiert sind und * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, mit einer den Substituenten $-\text{OH}$ in den Rest der Formel $-\text{OSO}_2-\text{R}^3$ überführenden Verbindung umsetzt, worin R^3 wie für Formel I definiert ist.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein R^3 -Sulfonsäureanhydrid verwendet.

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein R^3 -Sulfonsäurehalogenid verwendet.

11. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 4-Nitrobenzolsulfonsäurehalogenid verwendet.

12. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 3-Nitrobenzolsulfonsäurehalogenid verwendet.

13. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäurehalogenid verwendet.

14. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Pentafluorbenzolsulfonsäurehalogenid verwendet.

15. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Anhydrid vom Typus $\text{R}^3-\text{SO}_2-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^3$ verwendet.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 und das Symbol * wie vorstehend definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III,



worin R^1 und R^2 wie für Formel I definiert sind, in Gegenwart eines Platinkatalysators auf einem Träger

EP 0 206 993 B1

sowie eines Cinchonaalkaloides zu einer Verbindung der Formel II, die wie vorstehend definiert ist, enantioselektiv reduziert,



und die erhaltene Verbindung der Formel II mit einer den Substituenten —OH in den Rest der Formel —OSO₂—R³ überführenden Verbindung umgesetzt, worin R³ wie für Formel I definiert ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Träger um Kohle, Aluminiumoxid, Calciumcarbonat oder Bariumsulfat handelt.

18. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Cinchonaalkaloid um (–)-Chinin, (+)-Chinidin, (+)-Cinchonin oder (–)-Cinchonidin handelt.

19. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Cinchonaalkaloid um (–)-Cinchonidin handelt.

20. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man von 4-Phenyl-2-oxo-buttersäureethylester ausgeht.

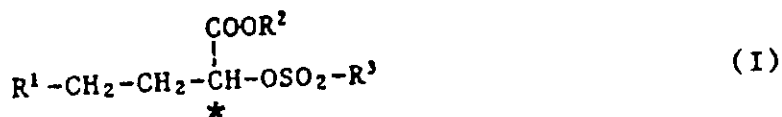
21. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI,



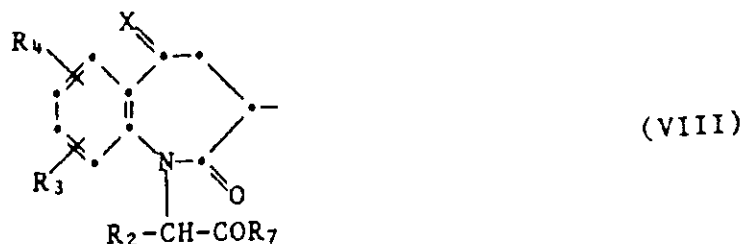
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VII



unter Inversion mit einer Verbindung der Formel I



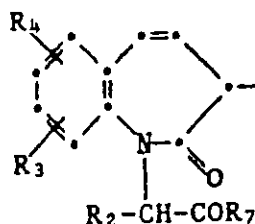
alkyliert, wobei R¹, R² und R³ wie vorstehend definiert sind, das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, und wobei R' Wasserstoff oder C₁–C₇-Alkyl ist und R den Rest der Teilformel VIII



bedeutet, wobei in dieser Teilformel VIII die Reste R₂, R₃, R₄, R₇ und X die Bedeutungen haben, die in der

EP 0 206 993 B1

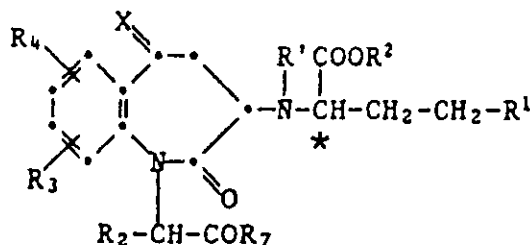
europäischen Patentanmeldung 72 352 definiert sind, oder wobei R' Wasserstoff oder C₁—C₇-Alkyl ist und R den Rest der Teilformel IX



(IX)

bedeutet, wobei in dieser Teilformel IX die Reste R₂, R₃, R₄, R₇ die Bedeutungen haben, die in der europäischen Patentanmeldung 72 352 definiert sind, oder wobei R' Wasserstoff und R für 1-Aryl-C₁—C₇-alkyl steht, oder wobei R' und R Wasserstoff bedeuten.

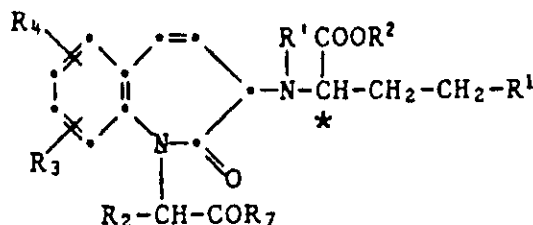
22. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I nach Anspruch 21 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VIa,



(VIa)

worin R¹, R², R', * sowie R₂, R₃, R₄, R₇ und X wie in Anspruch 21 definiert sind.

23. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I nach Anspruch 21 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VIb

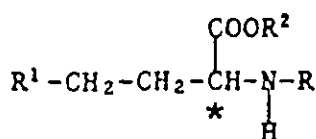


(VIb)

worin R¹, R², R', * sowie R₂, R₃, R₄, R₇ wie in Anspruch 21 definiert sind.

24. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 23 gezeigten Formel VIb zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 22 gezeigten Formel VIa, worin X zwei Wasserstoffatome darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VIb hydrogenolysiert.

25. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I zur Herstellung von Verbindungen der Formel VIc,



(VIc)

worin R¹, R² und * wie vorstehend definiert sind und R für 1-Aryl-C₁—C₇-alkyl, z.B. für Benzyl, 1-Phenylethyl oder 1-Naphthylethyl, steht.

26. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I nach Anspruch 21 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI d



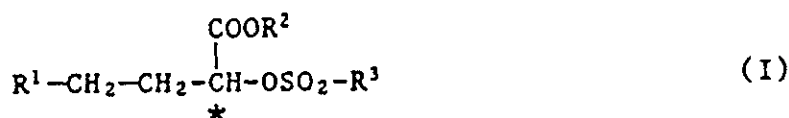
worin R^1 , R^2 und * wie vorstehend definiert sind.

27. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I nach Anspruch 21 zur Herstellung von 1-Carboxymethyl-3S-[(1S-ethoxycarbonyl-3-phenyl-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-on.

28. (+)-R-2-(3-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester.

Patentansprüche für den Vertragsstaat: AT

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



worin R^1 für unsubstituiertes oder durch C_1 — C_7 -Alkyl substituiertes C_5 — C_6 -Cycloalkyl, oder für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht, R^2 C_1 — C_7 -Alkyl bedeutet, R^3 für Phenyl steht, das durch Halogen oder Nitro substituiert ist, und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, dadurch gekennzeichnet, dass man einen α -Hydroxyester der Formel II,



worin R^1 und R^2 wie für Formel I definiert sind und * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, mit einer der Substituenten —OH in den Rest der Formel — OSO_2 — R^3 überführenden Verbindung umgesetzt, worin R^3 wie für Formel I definiert ist,

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^2 , R^3 und * die Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben und worin R^1 für Phenyl steht, das mit einem oder mehreren Substituenten aus der Gruppe C_1 — C_7 -Alkyl, Hydroxy, C_1 — C_7 -Alkoxy, C_1 — C_7 -Alkanoyloxy, Fluor, C_1 — C_7 -Alkylendioxy, Amino, C_1 — C_7 -Alkylamino, Di-(C_1 — C_7 -)alkylamino, C_1 — C_7 -Alkanoylamino, Carbamoyl, C_1 — C_7 -Alkylcarbamoyl, Di-(C_1 — C_7 -)alkylcarbamoyl, C_1 — C_7 -Alkylsulfonylamino, Sulfamoyl, C_1 — C_7 -Alkylsulfamoyl, Di-(C_1 — C_7 -)alkylsulfamoyl, Halogen- C_1 — C_7 -alkyl, Hydroxy- C_1 — C_7 -alkyl und Amino- C_1 — C_7 -alkyl substituiert sein kann.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^2 , R^3 und * die Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben und worin R^1 für C_5 — C_6 -Cycloalkyl, Phenyl oder für durch C_1 — C_7 -Alkyl, Hydroxy, C_1 — C_7 -Alkoxy, C_1 — C_7 -Alkanoyloxy, Fluor, Trifluormethyl oder C_1 — C_7 -Alkylendioxy substituiertes Phenyl steht.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 für C_5 — C_6 -Cycloalkyl, Phenyl oder durch einen Rest C_1 — C_4 -Alkyl, Hydroxy, C_1 — C_4 -Alkoxy oder Fluor substituiertes Phenyl steht, R^2 C_1 — C_4 -Alkyl bedeutet, R^3 für 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl, 2,4-Dinitrophenyl oder für Pentafluorphenyl steht, und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 für Cyclohexyl, Phenyl, C_1 — C_4 -Alkylphenyl oder C_1 — C_4 -Alkoxyphenyl steht, R^2 C_1 — C_4 -Alkyl bedeutet, R^3 für 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 für Phenyl steht, R^2 C_1 — C_4 -Alkyl bedeutet, R^3 für 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

EP 0 206 993 B1

7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von (+)-R-2-(4-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester oder (-)-R-2-(2,4-Dinitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester.

8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von (+)-R-2-(3-Nitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein R³-Sulfonsäureanhydrid verwendet.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein R³-Sulfonsäurehalogenid verwendet.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 4-Nitrobenzolsulfonsäurehalogenid verwendet.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 3-Nitrobenzolsulfonsäurehalogenid verwendet.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäurehalogenid verwendet.

14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Pentafluorbenzolsulfonsäurehalogenid verwendet.

15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Anhydrid vom Typus R³-SO₂-O-SO₂-R³ verwendet.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I, worin R¹, R², R³ und das Symbol * wie vorstehend definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III,



worin R¹ und R² wie für Formel I definiert sind, in Gegenwart eines Platinkatalysators auf einem Träger sowie eines Cinchonaalkaloides zu einer Verbindung der Formel II, die wie vorstehend definiert ist, enantioselektiv reduziert,



und die erhaltene Verbindung der Formel II mit einer den Substituenten —OH in den Rest der Formel —OSO₂—R³ überführenden Verbindung umsetzt, worin R³ wie für Formel I definiert ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Träger um Kohle, Aluminiumoxid, Calciumcarbonat oder Bariumsulfat handelt.

18. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Cinchonaalkaloid um (-)-Chinin, (+)-Chinidin, (+)-Cinchonin oder (-)-Cinchonidin handelt.

19. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Cinchonaalkaloid um (-)-Cinchonidin handelt.

20. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man von 4-Phenyl-2-oxo-buttersäureethylester ausgeht.

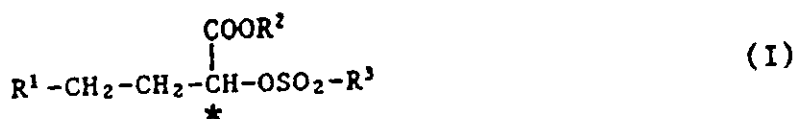
21. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI,



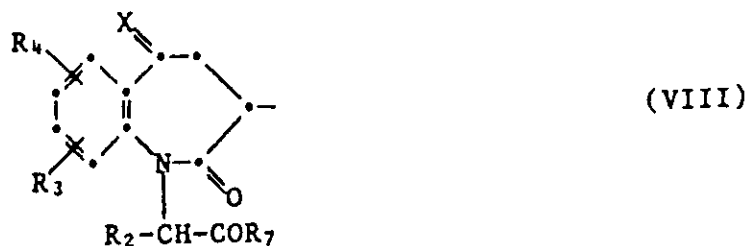
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VII



unter Inversion mit einer Verbindung der Formel I



alkyliert, wobei R^1 , R^2 und R^3 wie vorstehend definiert sind, das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, und wobei R' Wasserstoff oder C_1 — C_7 -Alkyl ist und R den Rest der Teilformel VIII

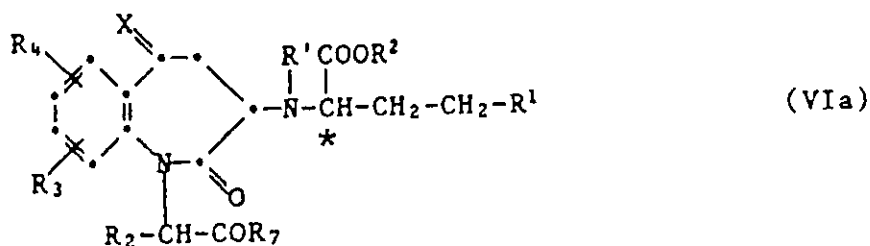


bedeutet, wobei in dieser Teilformel VIII die Reste R_2 , R_3 , R_4 , R_7 und X die Bedeutungen haben, die in der europäischen Patentanmeldung 72 352 definiert sind, oder wobei R' Wasserstoff oder C_1 — C_7 -Alkyl ist und R den Rest der Teilformel IX



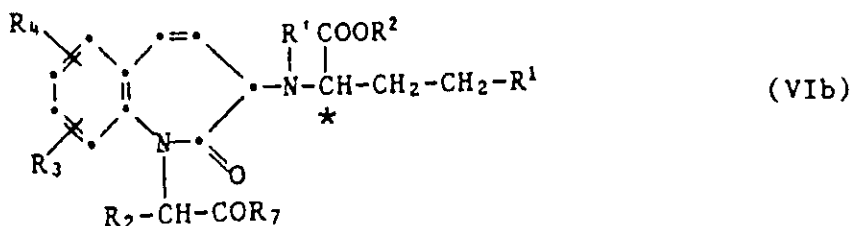
bedeutet, wobei in dieser Teilformel IX die Reste R_2 , R_3 , R_4 , R_7 die Bedeutungen haben, die in der europäischen Patentanmeldung 72 352 definiert sind, oder wobei R' Wasserstoff und R für 1-Aryl- C_1 — C_7 -alkyl steht, oder wobei R' und R Wasserstoff bedeuten.

22. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I nach Anspruch 21 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VIa,



worin R^1 , R^2 , R' , * sowie R_2 , R_3 , R_4 , R_7 und X wie in Anspruch 21 definiert sind.

23. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I nach Anspruch 21 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VIb

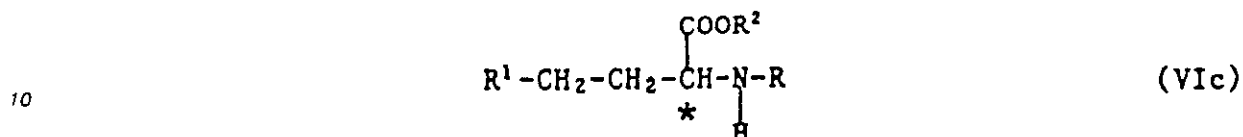


worin R^1 , R^2 , R' , * sowie R_2 , R_3 , R_4 , R_7 wie in Anspruch 21 definiert sind.

EP 0 206 993 B1

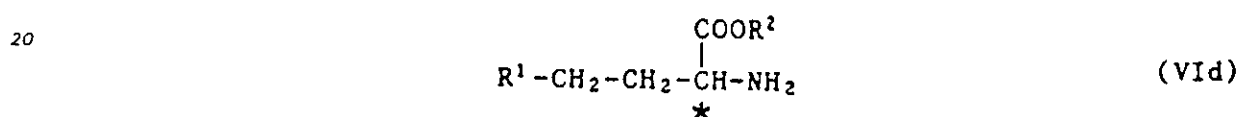
24. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 23 gezeigten Formel VIb zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 22 gezeigten Formel VIa, worin X zwei Wasserstoffatome darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VIb hydrogenolysiert.

25. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I zur Herstellung von Verbindungen der Formel VIc,



worin R¹, R² und * wie vorstehend definiert sind und R für 1-Aryl-C₁-C₇-alkyl, z.B. für Benzyl, 1-Phenylethyl oder 1-Naphthylethyl, steht.

26. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I nach Anspruch 21 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VIId

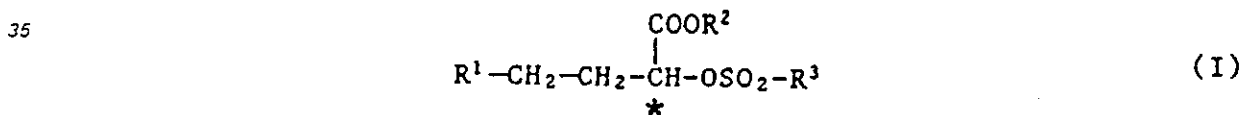


worin R¹, R² und * wie vorstehend definiert sind.

27. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I nach Anspruch 21 zur Herstellung von 1-Carboxymethyl-3S-[(1S-ethoxycarbonyl-3-phenyl-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-on.

Revendications pour les Etats contractants: BE CH DE FR GB IT LI NL

1. Composés de formule I:



où R¹ représente un cycloalkyle en C₅-C₆ non substitué ou substitué par un alkyle en C₁-C₇ ou le phényle non substitué ou substitué, R² représente un alkyle en C₁-C₇, R³ représente le phényle substitué par un halogène ou le nitro, et le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration S, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.

2. Composés de formule I selon la revendication 1, où R², R³ et * ont la même signification que dans la revendication 1 et où R¹ représente le phényle pouvant être substitué par un ou plusieurs substituants provenant du groupe constitué par un alkyle en C₁-C₇, l'hydroxy, un alcoxy en C₁-C₇, un alcanoyl en C₁-C₇, oxy, le fluor, un alkylène en C₁-C₇, dioxy, l'amino, un alkyle en C₁-C₇, amino, un dialkyle en C₁-C₇, amino, un alcanoyl en C₁-C₇, amino, un carbamoyl, un alkyle en C₁-C₇, carbamoyl, un dialkyle en C₁-C₇, carbamoyl, un alcane en C₁-C₇, sulfonylamino, le sulfamoyl, un alkyle en C₁-C₇, sulfamoyl, un dialkyle en C₁-C₇, sulfamoyl, un halogénoalkyle en C₁-C₇, un hydroxyalkyle en C₁-C₇ et un aminoalkyle en C₁-C₇.

3. Composés de formule I selon la revendication 1 où R², R³ et * ont la même signification que dans la revendication 1 et où R¹ représente un cycloalkyle en C₅-C₆, le phényle ou le phényle substitué par un alkyle en C₁-C₇, l'hydroxy, un alcoxy en C₁-C₇, un alcanoyl en C₁-C₇, oxy, le fluor, le trifluorométhyle ou le phényle substitué par un alkylène en C₁-C₇, dioxy.

4. Composés de formule I selon la revendication 1 où R¹ représente un cycloalkyle en C₅-C₆, le phényle ou le phényle substitué par l'un des restes alkyle en C₁-C₄, l'hydroxy, un alcoxy en C₁-C₄ ou le fluor, R² représente un alkyle en C₁-C₄, R³ représente le 2-, le 3- ou le 4-nitrophényle, le 2,4-dinitrophényle ou le pentafluorophényle, et le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration S, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.

5. Composés de formule I selon la revendication 1 où R¹ représente le cyclohexyle, le phényle, un alkyle en C₁-C₄, phényle ou un alcoxy en C₁-C₄, R³ représente le 4-nitrophényle ou le 2,4-dinitrophényle et le symbole * marque un atome de carbone se présentant dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.

6. Composés de formule I selon la revendication 1 où R¹ représente le phényle, R² représente un alkyle en C₁—C₄, R³ représente le 4-nitrophényle ou le 2,4-dinitrophényle et le symbole * marque un atome de carbone se présentant dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.

7. L'ester éthylique de l'acide (+)-R-2-(4-nitrobenzènesulfonyl)-4-phénylbutyrique et l'ester éthylique de l'acide (-)-R-2-(2,4-dinitrobenzènesulfonyloxy)-4-phénylbutyrique.

8. Procédé de préparation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 où R¹, R², R³ et le symbole * sont définis comme précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir un α-hydroxyester de formule II:



où R¹ et R² sont définis comme pour la formule I et * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration S, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R, avec un composé transformant les substituants OH en un reste de formule —OSO₂—R³ où R³ est défini comme pour la formule I.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise un anhydride sulfonique R³.

10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise un halogénure d'acide sulfonique R³.

11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise un halogénure d'acide 4-nitrobenzènesulfonique.

12. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise un halogénure d'acide 3-nitrobenzènesulfonique.

13. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise un halogénure d'acide 2,4-dinitrobenzènesulfonique.

14. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise un halogénure d'acide pentafluorobenzènesulfonique.

15. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise un anhydride du type R³ —SO₂—O—SO₂—R³.

16. Procédé pour la préparation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 où R¹, R², R³ et le symbole * sont définis comme précédemment, caractérisé en ce que l'on réduit énantiosélectivement un composé de formule III:



où R¹, et R² sont définis comme pour la formule I, en présence d'un catalyseur à base de platine sur un support ainsi que d'un alcaloïde du cinchona, en un composé de formule II défini comme précédemment:



et en ce que l'on fait réagir le composé de formule II obtenu avec un composé transformant les substituants OH en un reste de formule —OSO₂—R³ où R³ est défini comme pour la formule I.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que le support est constitué par du charbon, de l'oxyde d'aluminium, du carbonate de calcium ou du sulfate de baryum.

18. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'alcaloïde du cinchona est la (-)-quinine, la (+)-quinidine, la (+)-cinchonine ou la (-)-cinchonidine.

19. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'alcaloïde du cinchona est la (-)-conchonidine.

20. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'on part de l'ester éthylique de l'acide 4-phényl-2-oxobutyrique.

EP 0 206 993 B1

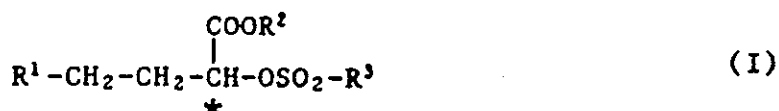
21. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 pour la préparation des composés de formule VI:



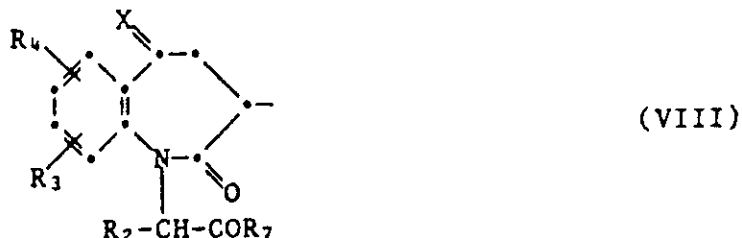
caractérisé en ce que l'on alcoyle un composé de formule VII



sous inversion avec un composé de formule I:



où R^1 , R^2 et R^3 sont définis comme précédemment, le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration S et où R' est l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 et R représente le reste de formule partielle VIII



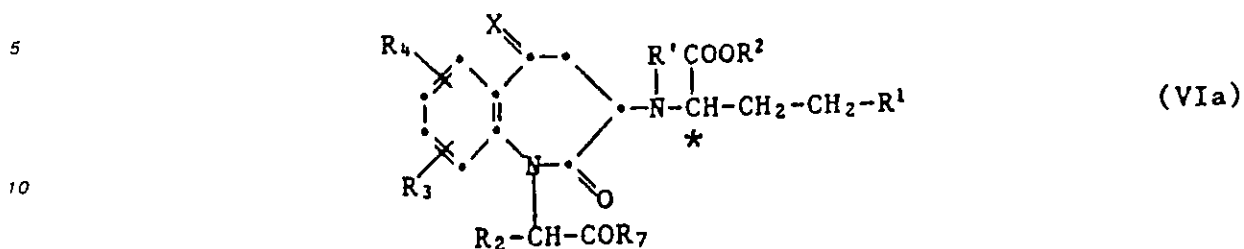
où dans cette formule partielle VIII les restes R_2 , R_3 , R_4 , R_7 ont les significations définies dans la demande de brevet européen 72 352 où R' est l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_7 et R représente le reste de formule partielle IX:



où dans cette formule partielle IX les restes R_2 , R_3 , R_4 et R_7 ont les significations définies dans la demande de brevet européen 72 352 où R' représente l'hydrogène et R représente un 1-arylalkyle en C_1-C_7 où R' et R représentent l'hydrogène.

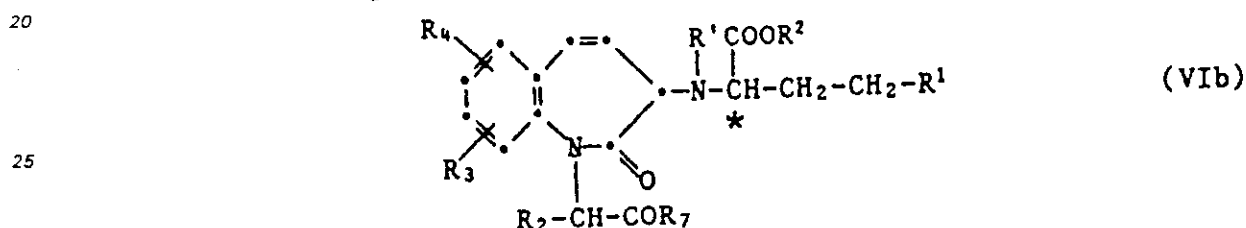
EP 0 206 993 B1

22. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VIa:



15 où R¹, R², R', * ainsi que R₂, R₃, R₄, R₇ et X sont définis comme dans la revendication 21.

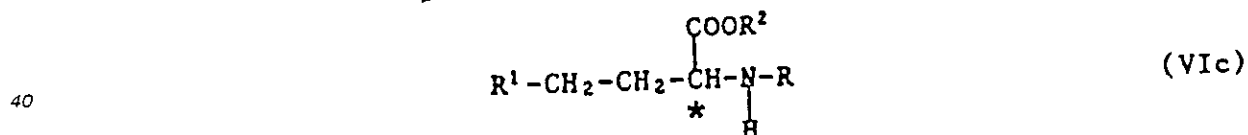
23. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VIb:



30 où R¹, R², R', * ainsi que R₂, R₃, R₄ et R₇ sont définis comme dans la revendication 21.

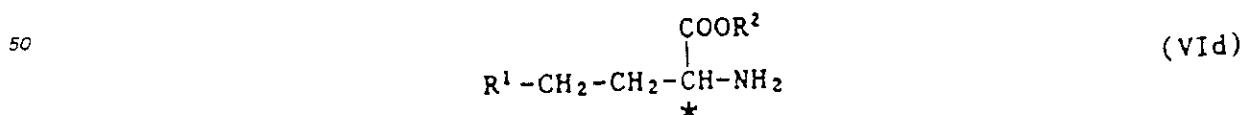
24. Utilisation des composés de formule VIb représentée dans la revendication 23 pour la préparation des composés de formule VIa représentée dans la revendication 22 où X représente deux atomes d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on hydrogénolyse un composé de formule VIb.

25. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VIc:



45 où R¹, R² et * sont définis comme précédemment et où R représente un 1-arylalkyle en C₁-C₇, par exemple le benzyle, le 1-phényléthyle ou le 1-naphtyléthyle.

26. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VIId:



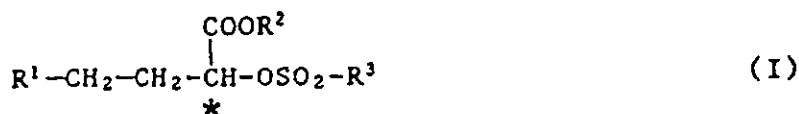
55 où R¹, R² et * sont définis comme précédemment.

27. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 selon la revendication 21 pour la préparation de la 1-carboxyméthyle-3S-[(1S-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-amino]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]-benzazépin-2-one.

28. Ester éthylique de l'acide (+)-R-2-(3-nitrobenzènesulfonyloxy)-4-phénylbutyrique.

Revendications pour l'Etat contractant: AT

1. Procédé de préparation des composés de formule I



où R¹ représente un cycloalkyle en C₅—C₆ non substitué ou substitué par un alkyle en C₁—C₇ ou le phényle non substitué ou substitué, R² représente un alkyle en C₁—C₇, R³ représente le phényle substitué par un halogène ou le nitro, et le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécule dans la configuration S, soit dans un nombre prédominant de molécule dans la configuration R, caractérisé en ce que l'on fait réagir un α-hydroxyester de formule II



où R¹ et R² sont définis comme pour la formule I et * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration S, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R, avec un composé transformant les substituants OH en un reste de formule —OSO₂—R³ où R³ est défini comme pour la formule I.

2. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 où R², R³ et * ont la même signification que dans la revendication 1 et où R¹ représente le phényle pouvant être substitué par un ou plusieurs substituants provenant du groupe constitué par un alkyle en C₁—C₇, l'hydroxy, un alcoxy en C₁—C₇, un alcanoyl en C₁—C₇, oxy, le fluor, un alkylène en C₁—C₇, dioxy, l'amino, un alkyle en C₁—C₇, amino, un dialkyle en C₁—C₇, amino, un alcanoyl en C₁—C₇, amino, un carbamoyl, un alkyle en C₁—C₇, carbamoyl, un dialkyle en C₁—C₇, carbamoyl, un alcane en C₁—C₇, sulfonylamino, le sulfamoyl, un alkyle en C₁—C₇, sulfamoyl, un dialkyle en C₁—C₇, sulfamoyl, un halogénoalkyle en C₁—C₇, un hydroxyalkyle en C₁—C₇ et un aminoalkyle en C₁—C₇.

3. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 où R¹, R² et * ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et où R¹ représente un cycloalkyle en C₅—C₆, le phényle ou le phényle substitué par un alkyle en C₁—C₇, l'hydroxy, un alcoxy en C₁—C₇, un alcanoyl en C₁—C₇, oxy, le fluor, le trifluorométhyle ou le phényle substitué par un alkylène en C₁—C₇, dioxy.

4. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 où R¹ représente un cycloalkyle en C₅—C₆, le phényle ou le phényle substitué par l'un des restes alkyle en C₁—C₄, l'hydroxy, un alcoxy en C₁—C₄ ou le fluor, R² représente un alkyle en C₁—C₄, R³ représente le 2-, le 3- ou le 4-nitrophényle, le 2,4-dinitrophényle ou le pentafluorophényle, et le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration S, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.

5. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 où R¹ représente le cyclohexyle, le phényle, un alkyle en C₁—C₄, phényle ou un alcoxy en C₁—C₄, phényle, R² représente un alkyle en C₁—C₄, R³ représente le 4-nitrophényle ou le 2,4-dinitrophényle et le symbole * marque un atome de carbone se présentant dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.

6. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1, où R¹ représente le phényle, R² représente un alkyle en C₁—C₄, R³ représente le 4-nitrophényle ou le 2,4-dinitrophényle et le symbole * marque un atome de carbone se présentant dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.

7. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'ester éthylique de l'acide (+)-R-2-(4-nitrobenzènesulfonyl)-4-phényl-butyrique et l'ester éthylique de l'acide (—)-R-2-(2,4-dinitrobenzènesulfonyloxy)-4-phényl-butyrique.

8. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'ester éthylique de l'acide (+)-R-2-(3-nitrobenzènesulfonyloxy)-4-phényl-butyrique.

9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise un anhydride sulfonique R³.

10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise un halogénure d'acide sulfonique R³.

11. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise un halogénure d'acide 4-nitrobenzènesulfonique.

EP 0 206 993 B1

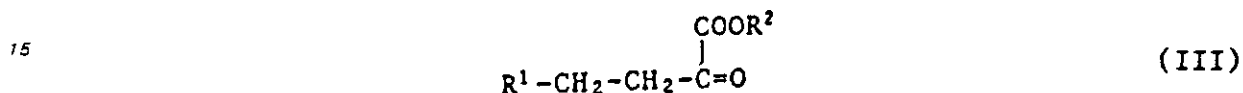
12. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise un halogénure d'acide 3-nitrobenzènesulfonique.

13. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise un halogénure d'acide 2,4-dinitrobenzènesulfonique.

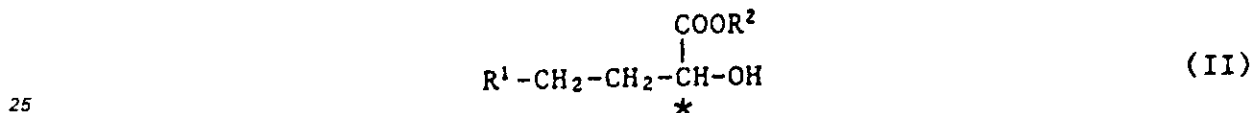
5 14. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise un halogénure d'acide pentafluorobenzènesulfonique.

15. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise un anhydride du type $R^3-SO_2-O-SO_2-R^3$.

16. Procédé pour la préparation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 où R^1 , R^2 , R^3 et le symbole * sont définis comme précédemment, caractérisé en ce que l'on réduit énantiosélectivement un composé de formule III



où R^1 et R^2 sont définis comme pour la formule I, en présence d'un catalyseur à base de platine sur un support ainsi que d'un alcaloïde du cinchona, en un composé de formule II défini comme précédemment



et en ce que l'on fait réagir le composé de formule II obtenu avec un composé transformant les substituants OH en un reste de formule $-OSO_2-R^3$ où R^3 est défini comme pour la formule I.

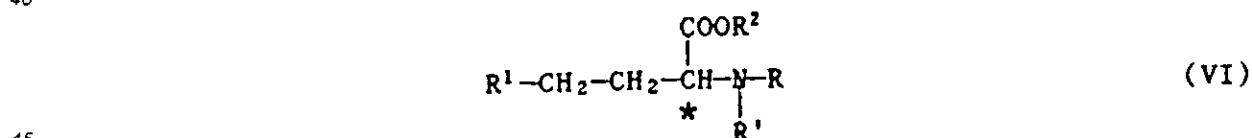
17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que le support est constitué par du charbon, de l'oxyde d'aluminium, du carbonate de calcium ou du sulfate de baryum.

18. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'alcaloïde du cinchona est la (-)-quinine, la (+)-quinidine, la (+)-cinchonine ou la (-)-cinchonidine.

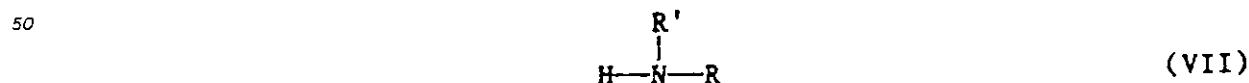
19. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'alcaloïde du cinchona est la (-)-conchonidine.

20. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'on part de l'ester éthylique de l'acide 4-phényl-2-oxo-butyrique.

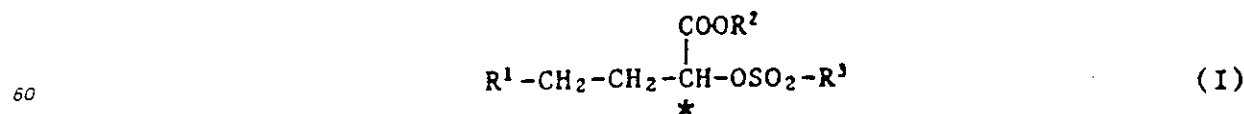
21. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 pour la préparation des composés de formule VI:



caractérisée en ce que l'on alcoyle un composé de formule VII



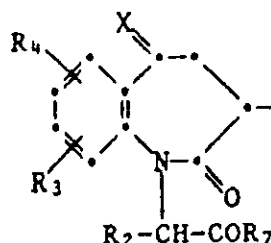
55 sous inversion avec un composé de formule I:



où R^1 , R^2 et R^3 sont définis comme précédemment, le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R, soit dans un nombre

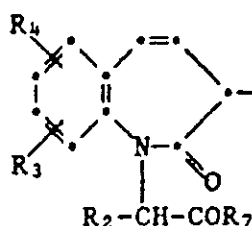
EP 0 206 993 B1

prédominant de molécules dans la configuration R et où R' est l'hydrogène ou un alkyle en C₁—C₇ et R représente le reste de formule partielle VIII



(VIII)

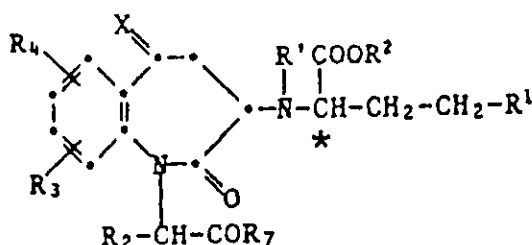
où dans cette formule partielle IX les restes R₂, R₃, R₄ et R₇ et X ont les significations définies dans la demande de brevet européen 72 352 où R' est l'hydrogène ou un alkyle en C₁—C₇ et R représente le reste de formule partielle IX:



(IX)

où dans cette formule partielle IX les restes R₂, R₃, R₄ et R₇ ont les significations définies dans la demande de brevet européen 72 352 où R' représente l'hydrogène et R représente un 1-arylaikyle en C₁—C₇ où R' et R représentent l'hydrogène.

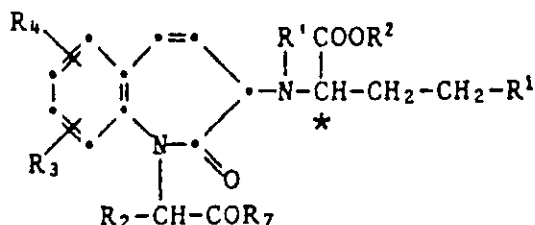
22. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VIa:



(VIa)

où R¹, R², R', * ainsi que R₂, R₃, R₄, R₇ et X sont définis comme dans la revendication 21.

23. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1, selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VIb



(VIb)

où R¹, R², R', * ainsi que R₂, R₃, R₄ et R₇ sont définis comme dans la revendication 21.

24. Utilisation des composés de formule VIb représentée dans la revendication 23 pour la préparation des composés de formule VIa représentée dans la revendication 22 où X représente deux atomes d'hydrogène, caractérisée en ce que l'on hydrogénolyse un composé de formule VIb.

EP 0 206 993 B1

25. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1, selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VIc:



où R¹, R² et * sont définis comme précédemment et où R représente un 1-arylalkyle en C₁—C₇, par exemple le benzyle, le 1-phényléthyle ou le 1-naphtyléthyle.

26. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1, selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VId:

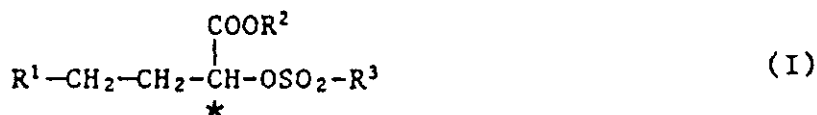


où R¹, R² et * sont définis comme précédemment.

27. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1, selon la revendication 21 pour la préparation de la 1-carboxy-méthyle-3S-[(1S-éthoxycarbonyl-3-phényl-propyl)-amino]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]-benzazépin-2-one.

Claims for the Contracting States: BE CH DE FR GB IT LI NL SE

1. Compounds of formula I



wherein R¹ is C₅—C₆cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by C₁—C₇alkyl, or is unsubstituted or substituted phenyl, R² is C₁—C₇alkyl, R³ is phenyl which is substituted by halogen or by nitro, and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration.

2. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R², R³ and the asterisk are as defined in claim 1 and R¹ is phenyl that may be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of C₁—C₇alkyl, hydroxy, C₁—C₇alkoxy, C₁—C₇alkanoyloxy, fluorine, C₁—C₇alkylenedioxy, amino, C₁—C₇alkylamino, di(C₁—C₇)alkylamino, C₁—C₇alkanoylamino, carbamoyl, C₁—C₇alkylcarbamoyl, di(C₁—C₇)alkylcarbamoyl, C₁—C₇alkanesulfonylamino, sulfamoyl, C₁—C₇alkylsulfamoyl, di(C₁—C₇)alkylsulfamoyl, C₁—C₇haloalkyl, C₁—C₇hydroxyalkyl and C₁—C₇aminoalkyl.

3. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R², R³ and the asterisk are as defined in claim 1 and R¹ is C₅—C₆cycloalkyl, phenyl or phenyl which is substituted by C₁—C₇alkyl, hydroxy, C₁—C₇alkoxy, C₁—C₇alkanoyloxy, fluorine, trifluoromethyl or by C₁—C₇alkylenedioxy.

4. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R¹ is C₅—C₆cycloalkyl, phenyl or phenyl which is substituted by one of the radicals selected from C₁—C₄alkyl, hydroxy, C₁—C₄alkoxy or fluorine, R² is C₁—C₄alkyl, R³ is 2-, 3- or 4-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl or pentafluorophenyl, and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration.

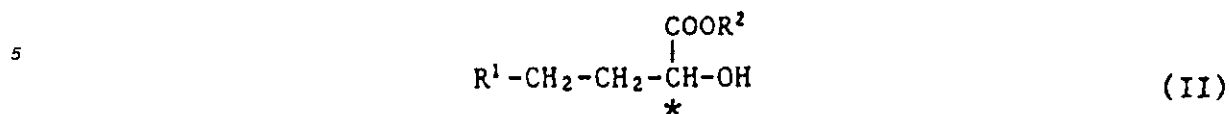
5. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R¹ is cyclohexyl, phenyl, C₁—C₄alkylphenyl or C₁—C₄alkoxyphenyl, R² is C₁—C₄alkyl, R³ is 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl, and the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration.

6. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R¹ is phenyl, R² is C₁—C₄alkyl, R³ is 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl and the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration.

7. Ethyl (+)-R-2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenylbutyrate and ethyl (—)-R-2-(2,4-dinitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenylbutyrate.

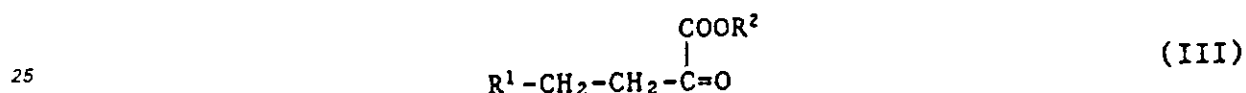
EP 0 206 993 B1

8. A process for the preparation of compounds of the formula I as indicated in claim 1, wherein R¹, R², R³ and the asterisk are as defined above, which comprises reacting an α-hydroxy ester of formula II

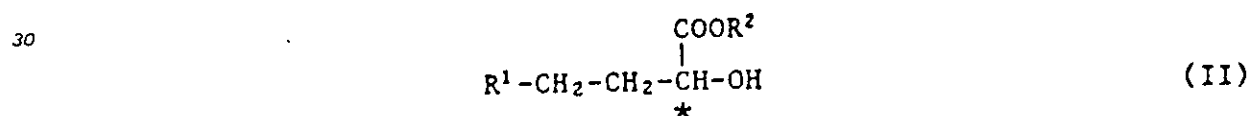


wherein R¹ and R² are as defined for formula I and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, with a compound that converts the —OH substituent into the radical of formula IOSO₂—R³, wherein R³ is as defined for formula I.

9. A process according to claim 8, wherein an R³-sulfonic acid anhydride is used.
10. A process according to claim 8, wherein an R³-sulfonyl halide is used.
11. A process according to claim 8, wherein a 4-nitrobenzenesulfonyl halide is used.
12. A process according to claim 8, wherein a 3-nitrobenzenesulfonyl halide is used.
13. A process according to claim 8, wherein a 2,4-dinitrobenzenesulfonyl halide is used.
14. A process according to claim 8, wherein a pentafluorobenzenesulfonyl halide is used.
15. A process according to claim 8, wherein an anhydride of the R³—SO₂—O—SO₂—R³ type is used.
16. A process for the preparation of compounds of the formula I as indicated in claim 1, wherein R¹, R², R³ and the asterisk are as defined above, which comprises enantio-selectively reducing a compound of formula III



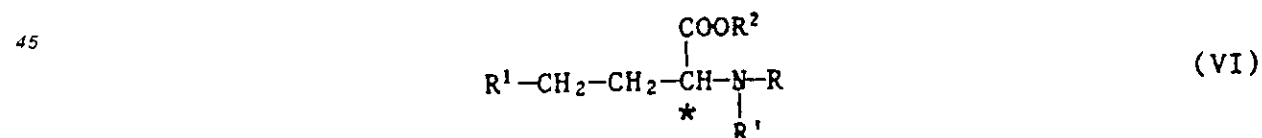
wherein R¹ and R² are as defined for formula I, in the presence of a platinum catalyst on a carrier as well as of a cinchona alkaloid, to a compound of formula II as defined above



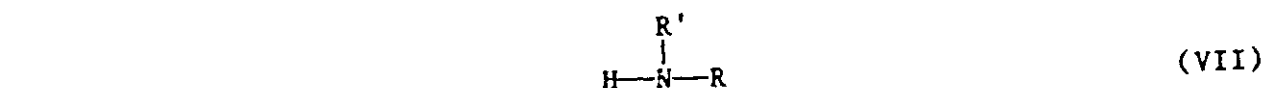
and reacting the resulting compound of formula II with a compound that converts the —OH substituent into the radical of formula —OSO₂—R³, wherein R³ is as defined for formula I.

17. A process according to claim 16, wherein the carrier is carbon, alumina, calcium carbonate or barium sulfate.
18. A process according to claim 16, wherein the cinchona alkaloid is (–)-quinine, (+)-quinidine, (+)-cinchonine or (–)-cinchonidine.
19. A process according to claim 16, wherein the cinchona alkaloid is (–)-cinchonidine.
20. A process according to claim 16, wherein the starting material is ethyl 4-phenyl-2-oxo-butylate.
21. use of compounds of formula I as indicated in claim 1 for the preparation of compounds of formula

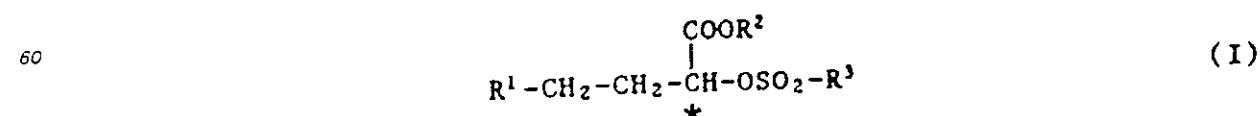
VI



which comprises alkylating a compound of formula VII



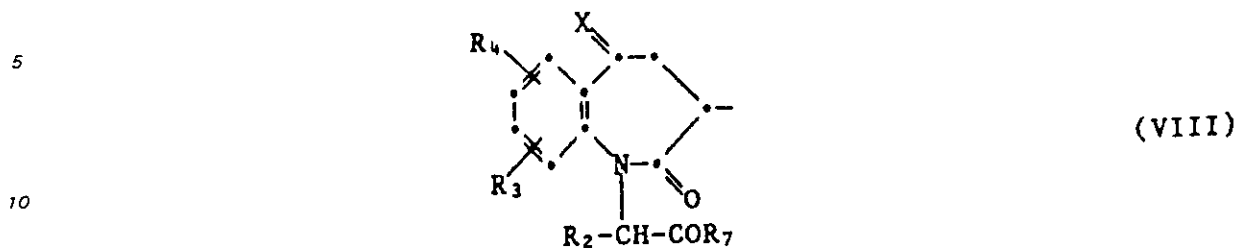
with inversion, with a compound of formula I



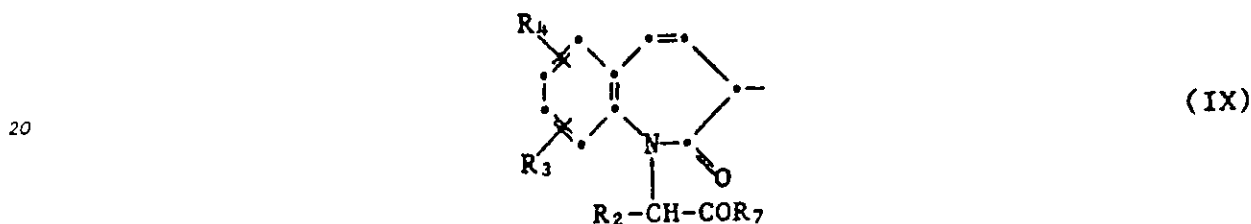
wherein R¹, R² and R³ are as defined above, the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the

EP 0 206 993 B1

preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, and R' is hydrogen or C₁-C₇alkyl and R is the radical of partial formula VIII

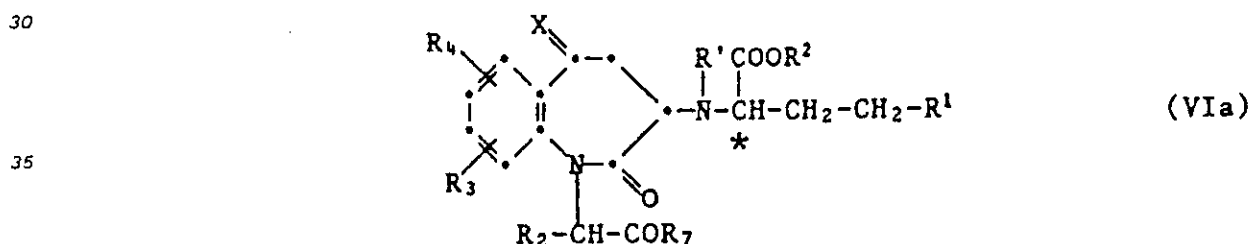


15 wherein, in this partial formula VIII, the radicals R₂, R₃, R₄, R₇ and X are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen or C₁-C₇alkyl and R is the radical of partial formula IX



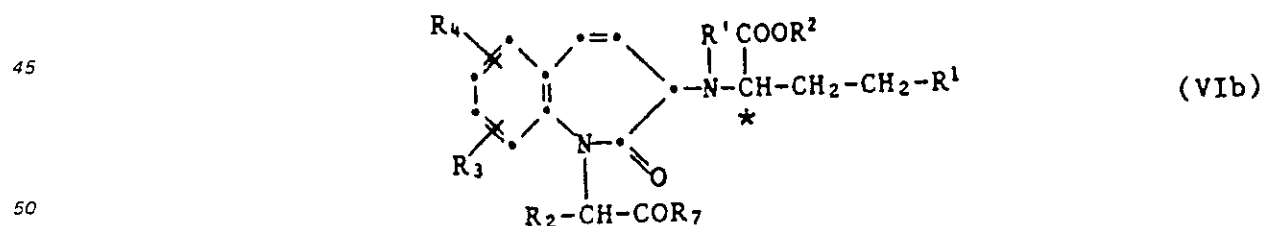
25 wherein, in this partial formula IX, the radicals R₂, R₃, R₄ and R₇ are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen and R is 1-aryl-C₁-C₇alkyl, or wherein R' and R are hydrogen.

22. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIa.



40 wherein R¹, R², R', the asterisk and R₂, R₃, R₄, R₇ and X are as defined in claim 21.

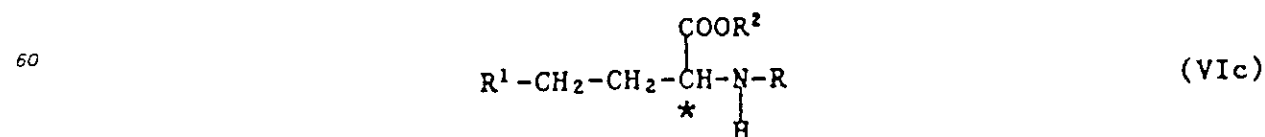
23. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIb.



wherein R¹, R², R', the asterisk and R₂, R₃, R₄ and R₇ are as defined in claim 21.

55 24. Use of compounds of formula VIb as indicated in claim 23 for the preparation of compounds of formula VIa as indicated in claim 22, wherein X denotes two hydrogen atoms, which comprises hydrogenolysing a compound of formula VIb.

25. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIc



65 wherein R¹, R² and the asterisk are as defined above and R is 1-aryl-C₁-C₇alkyl, for example benzyl, 1-phenylethyl or 1-naphthylethyl.

26. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIId



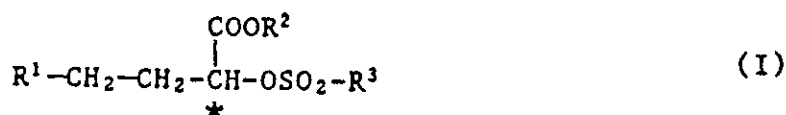
wherein R^1 , R^2 and the asterisk are as defined above.

27. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of 1-carboxymethyl-3S-[(1S-ethoxycarbonyl-3-phenyl-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-one.

28. Ethyl (+)-R-2-(3-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenylbutyrate.

Claims for the Contracting State: AT

1. A process for the preparation of compounds of formula I



wherein R^1 is C_5 — C_6 cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by C_1 — C_7 alkyl, or is unsubstituted or substituted phenyl, R^2 is C_1 — C_7 alkyl, R^3 is phenyl which is substituted by halogen or by nitro, and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, which comprises reacting an α -hydroxy ester of formula II



wherein R^1 and R^2 are as defined for formula I and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, with a compound that converts the —OH substituent into the radical of formula — OSO_2 — R^3 , wherein R^3 is as defined for formula I.

2. A process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula I, wherein R^2 , R^3 and the asterisk are as defined in claim 1 and R^1 is phenyl that may be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of C_1 — C_7 alkyl, hydroxy, C_1 — C_7 alkoxy, C_1 — C_7 alkanoyloxy, fluorine, C_1 — C_7 alkylenedioxy, amino, C_1 — C_7 alkylamino, di(C_1 — C_7)alkylamino, C_1 — C_7 alkanoylamino, carbamoyl, C_1 — C_7 alkylcarbamoyl, di(C_1 — C_7)alkylcarbamoyl, C_1 — C_7 alkanesulfonylamino, sulfamoyl, C_1 — C_7 alkylsulfamoyl, di(C_1 — C_7)alkylsulfamoyl, C_1 — C_7 haloalkyl, C_1 — C_7 hydroxyalkyl and C_1 — C_7 aminoalkyl.

3. A process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula I, wherein R^2 , R^3 and the asterisk are as defined in claim 1 and R^1 is C_5 — C_6 cycloalkyl, phenyl or phenyl which is substituted by C_1 — C_7 alkyl, hydroxy, C_1 — C_7 alkoxy, C_1 — C_7 alkanoyloxy, fluorine, trifluoromethyl or by C_1 — C_7 alkylenedioxy.

4. A process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula I, wherein R^1 is C_5 — C_6 cycloalkyl, phenyl or phenyl which is substituted by one of the radicals selected from C_1 — C_4 alkyl, hydroxy, C_1 — C_4 alkoxy or fluorine, R^2 is C_1 — C_4 alkyl, R^3 is 2-, 3- or 4-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl or pentafluorophenyl, and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration.

5. A process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula I, wherein R^1 is cyclohexyl, phenyl, C_1 — C_4 alkylphenyl or C_1 — C_4 alkoxyphenyl, R^2 is C_1 — C_4 alkyl, R^3 is 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl, and the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration.

6. A process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula I, wherein R^1 is phenyl, R^2 is C_1 — C_4 alkyl, R^3 is 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl and the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration.

EP 0 206 993 B1

7. A process according to claim 1 for the preparation of ethyl (+)-R-2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenylbutyrate and ethyl (-)-R-2-(2,4-dinitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenylbutyrate.

8. A process according to claim 1 for the preparation of ethyl (+)-R-2-(3-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenylbutyrate.

9. A process according to claim 1, wherein an R³-sulfonic acid anhydride is used.

10. A process according to claim 1, wherein an R³-sulfonyl halide is used.

11. A process according to claim 1, wherein a 4-nitrobenzenesulfonyl halide is used.

12. A process according to claim 1, wherein a 3-nitrobenzenesulfonyl halide is used.

13. A process according to claim 1, wherein a 2,4-nitrobenzenesulfonyl halide is used.

14. A process according to claim 1, wherein a pentafluorobenzenesulfonyl halide is used.

15. A process according to claim 1, wherein an anhydride of the R³-SO₂-O-SO₂-R³ type is used.

16. A process for the preparation of compounds of the formula I as indicated in claim 1, wherein R¹, R², R³ and the asterisk are as defined above, which comprises enantio-selectively reducing a compound of formula III



wherein R¹ and R² are as defined for formula I, in the presence of a platinum catalyst on a carrier as well as of a cinchona alkaloid, to a compound of formula II as defined above



and reacting the resulting compound of formula II with a compound that converts the —OH substituent into the radical of formula —OSO₂—R³, wherein R³ is as defined for formula I.

17. A process according to claim 16, wherein the carrier is carbon, alumina, calcium carbonate or barium sulfate.

18. A process according to claim 16, wherein the cinchona alkaloid is (-)-quinine, (+)-quinidine, (+)-cinchonine or (-)-cinchonidine.

19. A process according to claim 16, wherein the cinchona alkaloid is (-)-cinchonidine.

20. A process according to claim 16, wherein the starting material is ethyl 4-phenyl-2-oxo-butyrate.

21. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 for the preparation of compounds of formula

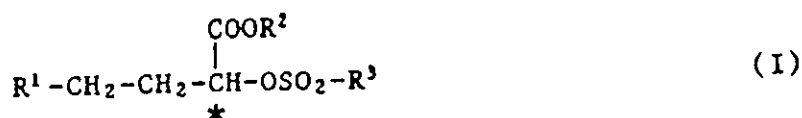
VI



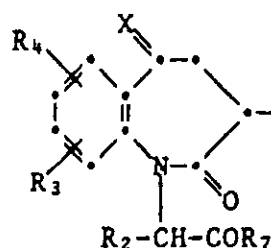
which comprises alkylating a compound of formula VII



with inversion, with a compound of formula I

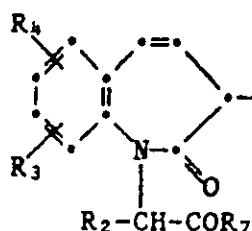


wherein R¹, R² and R³ are as defined above, the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, and R' is hydrogen or C₁—C₇alkyl and R is the radical of partial formula VIII



(VIII)

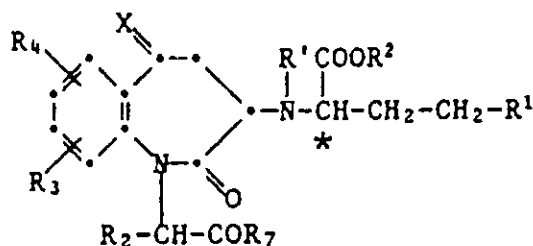
wherein, in this partial formula VIII, the radicals R_2 , R_3 , R_4 , R_7 and X are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen or C_1-C_7 alkyl and R is the radical of partial formula IX



(IX)

wherein, in this partial formula IX, the radicals R_2 , R_3 , R_4 and R_7 are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen and R is 1-aryl- C_1-C_7 alkyl, or wherein R' and R are hydrogen.

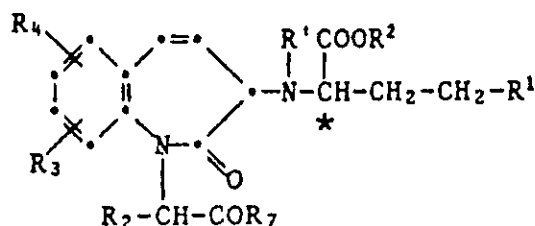
22. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIa.



(VIa)

wherein R^1 , R^2 , R' , the asterisk and R_2 , R_3 , R_4 , R_7 and X are as defined in claim 21.

23. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIb.

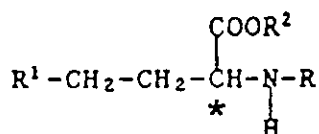


(VIb)

wherein R^1 , R^2 , R' , the asterisk and R_2 , R_3 , R_4 and R_7 are as defined in claim 21.

24. Use of compounds of formula VIb as indicated in claim 23 for the preparation of compounds of formula VIa as indicated in claim 22, wherein X denotes two hydrogen atoms, which comprises hydrogenolysing a compound of formula VIb.

25. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIc



(VIc)

wherein R^1 , R^2 and the asterisk are as defined above and R is 1-aryl- C_1-C_7 alkyl, for example benzyl, 1-phenylethyl or 1-naphthylethyl.

EP 0 206 993 B1

26. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIId



10 wherein R¹, R² and the asterisk are as defined above.

27. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of 1-carboxymethyl-3S-[(1S-ethoxycarbonyl-3-phenyl-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-one.

REGISTER ENTRY FOR EP0206993

European Application No EP86810255.9 filing date 09.06.1986

Application in German

Priority claimed:

13.06.1985 in Switzerland - doc: 250185

Designated States BE CH DE FR GB IT LI NL SE AT

Title SULPHONIC-ACID ESTERS

Applicant/Proprietor

CIBA-GEIGY AG, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel, Switzerland

[ADP No. 50706951002]

Inventors

DR. HANS-ULRICH BLASER, Brücklismattstrasse 18, CH-4107 Ettingen,
Switzerland

[ADP No. 54528385001]

HANS-PETER JALET, Sevogelstrasse 70/3, CH-4052 Basel, Switzerland

[ADP No. 54528393001]

DR. GOTTFRIED SEDELMEIER, Erlenweg 11, D-7801 Schallstadt, Federal
Republic of Germany

[ADP No. 54528401001]

Classified to

C2C U1S

C07C C07B C07D

Address for Service

KENNETH D SPARROW, CIBA-GEIGY PLC, Patent Department, Tenax Road, Trafford
Park, Manchester, M17 1WT, United Kingdom

[ADP No. 00003913001]

Publication No EP0206993 dated 30.12.1986 and granted by EPO 23.05.1990.

Publication in German

Examination requested 09.06.1986

Patent Granted with effect from 23.05.1990 (Section 25(1)) with title
SULPHONIC-ACID ESTERS.. Translation filed 23.07.1990

24.04.1990 FILE RAISED.

Entry Type 10.1 Staff ID. SLP1 Auth ID. AA

26.07.1990 KENNETH D SPARROW, CIBA-GEIGY PLC, Patent Department, Tenax Road,
Trafford Park, Manchester, M17 1WT, United Kingdom

[ADP No. 00003913001]

registered as address for service

Entry Type 8.11 Staff ID. SH1 Auth ID. AO

23.04.1992 Notification of change of Address For Service address of
KENNETH D SPARROW, CIBA-GEIGY PLC, Patent Department, Tenax Road,
Trafford Park, Manchester, M17 1WT, United Kingdom
[ADP No. 00003913001]
to
KENNETH D SPARROW, CIBA-GEIGY PLC, Patent Department, Central
Research, Hulley Road, MACCLESFIELD, Cheshire, SK10 2NX, United
Kingdom [ADP No. 00003913002]
dated 10.03.1992. Official evidence filed on GB2221919
Entry Type 7.3 Staff ID. TR Auth ID. EO

**** END OF REGISTER ENTRY ****

OA80-01
EP

OPTICS - PATENTS

01/12/92 13:32:06
PAGE: 1

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER

EP0206993

PROPRIETOR(S)

CIBA-GEIGY AG, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel, Switzerland

DATE FILED

09.06.1986

DATE GRANTED

23.05.1990

DATE NEXT RENEWAL DUE

09.06.1993

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL

30.04.1992

YEAR OF LAST RENEWAL

07

STATUS

PATENT IN FORCE

IN THE MATTER OF European
Patent No. 0 206 993

in the name of

Ciba-Geigy AG,

and

IN THE MATTER OF a patent
application in Hong Kong.

I, ROSEMARY BOOTH B.Sc., M.I.T.I., of 15, Chalk Lane,
Sidlesham, Chichester, West Sussex, PO20 7LW, England, do
solemnly and sincerely declare as follows :

1. I am well acquainted with the English and
German languages;
2. The following is a true translation of
European Patent Specification No. 0 206 993 B1.

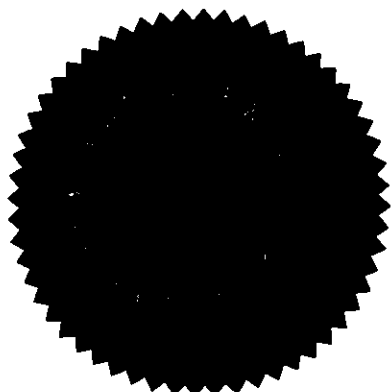
AND I MAKE this Solemn Declaration conscientiously believing
the same to be true and by virtue of the provisions of the
Statutory Declarations Act 1835.

DECLARED AT *55 West Street*)
Chichester West Sussex)
England)
THIS *8*-DAY OF *March* 1993)

R. Booth

Before me :

[Signature]



(19) European Patent Office

(11) Publication Number 0 206 993
B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication of patent specification: 23.05.90 (51) Int. Cl.⁵: C 07 C 309/72,
C 07 D 223/16, C 07 C 227/00
C 07 B 53/00

(21) Application Number: 86810255.9

(22) Date of filing: 09.06.86

(54) Sulphonic-acid esters*

(30) Priority: 13.06.85
CH 2501/85

(43) Date of publication of application: 30.12.86
Patent Bulletin 86/52

(45) Publication of the mention of the grant of the patent: 23.05.90
Patent Bulletin 90/21

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB
IT LI NL SE

(56) Citations:
EP-A-0 050 850
EP-A-0 081 320
EP-A-0 126 986
EP-A-0 134 392
EP-B-0 072 352
US-A-4 473 575

ANGEWANDTE CHEMIE, volume
95, Number 1, 1983,
Weinheim F. EFFENBERGER
et al. "Trifluormethan-
sulfonate von alpha-
Hydroxycarbonsäureestern-
Edukte zur racemisierungs-
freien Synthese H-substit-
uierter alpha-Aminosäuren"

(73) Patent proprietor:
CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basle (CH)

(72) Inventor: Blaser,
Hans-Ulrich, Dr.
Brücklismattstrasse 18
CH-4107 Ettingen (CH)
Inventor: Jalett,
Hans-Peter,
Sevogelstrasse 70/3
CH-4052 Basle (CH)
Inventor: Sedelmeier,
Gottfried, Dr.
Erlenweg 11
D-7801 Schallstadt (DE)

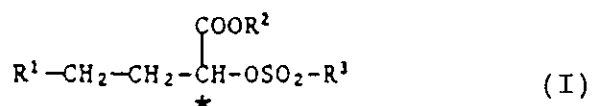
Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European Patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European Patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art. 99(1) of the European Patent Convention).

Courier Press, Leamington Spa, England

*Translator's note: The title is taken from the UK Register and is not the responsibility of the Applicant.

The invention relates to novel sulfonic acid esters, to processes for the preparation thereof, and to the use of these compounds as intermediates for the preparation of ACE inhibitors or their precursors.

The novel sulfonic acid esters have the formula I



wherein R^1 is C_5 - C_6 cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by C_1 - C_7 alkyl, or is unsubstituted or substituted phenyl, R^2 is C_1 - C_7 alkyl, R^3 is phenyl which is substituted by halogen or by nitro, and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration.

A phenyl radical R^1 may carry e.g. substituents selected from the group consisting of C_1 - C_7 alkyl e.g. methyl, hydroxy, C_1 - C_7 alkoxy, e.g. methoxy, C_1 - C_7 alkanoyloxy, e.g. acetoxy, fluorine, C_1 - C_7 alkylenedioxy, e.g. ethylenedioxy, amino, C_1 - C_7 alkylamino, e.g. methylamino, di(C_1 - C_7)alkylamino, e.g. dimethylamino, C_1 - C_7 alkanoylamino, e.g. acetylamino, carbamoyl, C_1 - C_7 alkylcarbamoyl, e.g. methylcarbamoyl, di(C_1 - C_7)alkylcarbamoyl, e.g. dimethylcarbamoyl, C_1 - C_7 alkanesulfonylamino, e.g. methane- or ethanesulfonylamino, sulfamoyl, C_1 - C_7 alkylsulfamoyl, e.g. methylsulfamoyl, di(C_1 - C_7)alkylsulfamoyl, e.g. dimethylsulfamoyl, C_1 - C_7 haloalkyl, e.g. trifluoromethyl, C_1 - C_7 hydroxyalkyl, e.g. hydroxymethyl, and C_1 - C_7 aminoalkyl, e.g. aminomethyl or 2-aminoethyl.

Hereinbefore and hereinafter, the general terms employed

have the following meanings: the prefix "C₁-C₇" denotes organic radicals containing 1 to 7, and especially 1 to 4, carbon atoms.

C₁-C₇Alkyl is e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or tert-butyl, but may also be pentyl, hexyl or heptyl.

C₁-C₇Alkoxy is e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy or one of the four butoxy isomers.

C₁-C₇Alkanoyl is e.g. formyl, acetyl, propionyl or butyryl, and also isobutyryl or pivaloyl.

C₁-C₇Alkanoyloxy is e.g. acetoxo, propionyloxy, butyryloxy, and also formyloxy or pivaloyloxy.

C₅-C₆Cycloalkyl is cyclopentyl or cyclohexyl. C₁-C₇Alkyl-substituted C₅-C₆cycloalkyl is e.g. ethylcyclohexyl or methylcyclohexyl such as 4-methylcyclohexyl.

Aryl is e.g. naphthyl or especially phenyl.

1-Aryl-C₁-C₇alkyl is e.g. 1-naphthylethyl, benzyl or, especially, 1-phenylethyl.

Halogen is e.g. fluorine or iodine, but is especially chlorine or bromine.

C₁-C₇Alkylenedioxy is e.g. ethylenedioxy, 1,3-propylenedioxy, 2,3-butylenedioxy or 1,3-(2,2-dimethyl)propylenedioxy.

C₁-C₇Alkylamino or di(C₁-C₇)alkylamino is e.g. methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, propylamino, isopropylamino or butylamino.

C₁-C₇Alkanoylamino is e.g. acetylamino or propionylamino and also formylamino.

C₁-C₇Alkylcarbamoyl or di(C₁-C₇)alkylcarbamoyl is e.g. methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, propylcarbamoyl or butylcarbamoyl.

C₁-C₇Alkanesulfonylamino is e.g. methanesulfonylamino, ethanesulfonylamino or propanesulfonylamino.

C₁-C₇Alkylsulfamoyl or di(C₁-C₇)alkylsulfamoyl is e.g. methylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl, ethylsulfamoyl, diethylsulfamoyl, propylsulfamoyl or butylsulfamoyl.

C₁-C₇Haloalkyl is e.g. halomethyl such as trifluoromethyl, or 2-chloroethyl.

C₁-C₇Hydroxyalkyl is e.g. hydroxymethyl or 1-hydroxyethyl or, especially, 2-hydroxyethyl.

C₁-C₇Aminoalkyl is e.g. aminomethyl or 1- or 2-aminoethyl.

R³ as nitro-substituted phenyl is e.g. mono- or dinitrophenyl such as 2-, 3- or 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl.

R³ as halogen-substituted phenyl is phenyl which is substituted by 1 to 5 halogen atoms such as fluorine, chlorine or bromine and is for example bromophenyl, trichlorophenyl or pentafluorophenyl.

The asterisk denoting a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in

the R configuration signifies that the compounds of formula I, with respect to said carbon atom, are obtained as substantially pure enantiomers and not as racemates. The expression "substantially pure" means, with respect to formula I, a ratio of enantiomers that differs from the equimolar ratio of a racemate in that said ratio is at least 90:10, preferably at least 95:5 and, especially, 98:2 to 100:0, with the R or S form predominating. In preferred compounds of formula I, the R-configuration in a ratio as defined above will predominate.

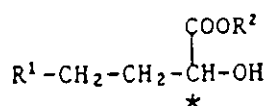
Preferred compounds of formula I are also those wherein R^1 is C_5-C_6 cycloalkyl, phenyl or phenyl which is substituted by C_1-C_7 alkyl, hydroxy, C_1-C_7 alkoxy, C_1-C_7 alkanoyloxy, fluorine, trifluoromethyl or C_1-C_7 alkylenedioxy, and R^2 , R^3 and the asterisk have the meanings assigned to them above.

Further preferred compounds of formula I are those wherein R^1 is C_5-C_6 cycloalkyl, phenyl or phenyl which is substituted by one of the radicals selected from C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy or fluorine, R^2 is C_1-C_4 alkyl, R^3 is 2-, 3- or 4-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl or pentafluorophenyl, and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, but especially in the R configuration.

Particularly preferred compounds of formula I are those wherein R^1 is cyclohexyl, phenyl, C_1-C_4 alkylphenyl or C_1-C_4 alkoxyphenyl, R^2 is C_1-C_4 alkyl, R^3 is 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl, and the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration.

Especially preferred compounds of formula I are those wherein R^1 is phenyl, R^2 is C_1 - C_4 alkyl, R^3 is 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl and the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration; and, among these compounds, first and foremost those wherein R^2 is ethyl.

The compounds of formula I can be prepared in a manner known per se by reacting an α -hydroxy ester of formula II



(II)

wherein R^1 and R^2 are as defined for formula I and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, with a compound that converts the -OH substituent into the radical of formula $-\text{OSO}_2\text{-R}^3$, wherein R^3 is as defined for formula I.

Compounds that convert the -OH substituent into the radical of formula $-\text{OSO}_2\text{-R}^3$ are e.g. R^3 -sulfonic acid anhydrides such as mixed anhydrides, for example with hydrohalic acids, i.e. R^3 -sulfonyl halides, such as R^3 -sulfonyl chlorides or bromides, as well as anhydrides of the respective R^3 sulfonic acids themselves, i.e. compounds of the type $R^3\text{-SO}_2\text{-O-SO}_2\text{-R}^3$. The reaction is advantageously carried out in an inert solvent as well as in the presence of a base. Examples of suitable solvents are halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride, and also hydrocarbons such as toluene, benzene or hexane. Suitable bases are inorganic or organic bases, e.g. basic

alkali metal salts or alkaline earth metal salts such as alkali metal carbonates, e.g. potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, and also e.g. tertiary amines, such as pyridine, or trialkylamines, such as triethylamine.

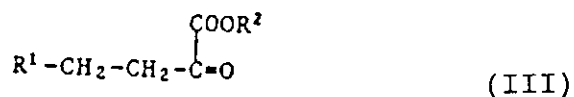
The reaction is advantageously carried out in the temperature range from -50° to $+110^{\circ}\text{C}$, if desired under a protective gas, for example under nitrogen or argon.

The reaction proceeds in a stereochemically uniform manner in such a way that the configuration at the carbon atom indicated by an asterisk is retained. Accordingly, the asterisk in formula II denotes a ratio of enantiomers in the range as defined for formula I, but a ratio of enantiomers of at least 80:20, preferably of at least 85:15.

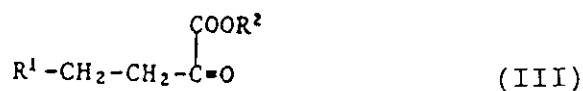
Starting compounds of formula II are known or can be prepared in known manner. Numerous known preparatory methods (see for example European patent application 126 986) such as the reduction of corresponding α -keto esters with Raney nickel and hydrogen or the acid hydrolysis of corresponding α -hydroxy nitriles and subsequent esterification lead to racemic α -hydroxy esters which have to be separated in a subsequent step, e.g. via diastereoisomers, by chromatography or fractional crystallisation. This separation step always entails the loss of at least 50% of the substance being separated. There is consequently a need for a process that avoids such a wasteful separation of isomers.

Within the scope of the present invention it has been found that a known process for the asymmetrical reduction of certain α -keto esters (see for example US patent specification 4 329 487 or Japanese published patent

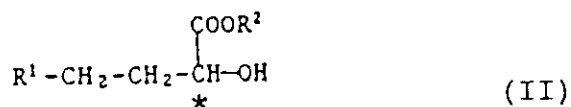
application 80 35 060) can be applied with good success to compounds of formula III



wherein R^1 and R^2 are as defined for formula I. A further subject of the invention therefore resides in preparing a compound of formula I as defined above by enantio-selective reduction of a compound of formula III



wherein R^1 and R^2 are as defined for formula I, in the presence of a platinum catalyst on a carrier as well as of a cinchona alkaloid, to a compound of formula II as defined above



and reacting the resulting compound of formula II with a compound that converts the -OH substituent into the radical of formula $-\text{OSO}_2-\text{R}^3$, wherein R^3 is as defined for formula I.

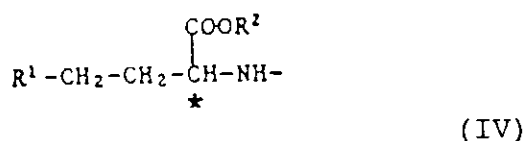
The reduction of a compound of formula III is said to be enantio-selective if the optical yield is 60% or more, preferably 70% or more, especially 80% or more. The predominance of a configuration at the carbon atom indicated by an asterisk therefore refers in connection with formula II to enantiomer ratios of at least 80:20, preferably of at least 85:15 and, most preferably, of at least 90:10, with the R or S form predominating.

The enantio-selective reduction is carried out in a manner known per se. The platinum catalysts employed are applied to inert carriers, e.g. to carbon, alumina, calcium carbonate or barium sulfate, preferably to alumina. The catalysts are activated in known manner with hydrogen at 200°-400°C and then modified (impregnated) with a solution of a cinchona alkaloid and/or a cinchona alkaloid is added direct during the reduction. Cinchona alkaloids will be understood as meaning the group of quinoline plant bases, also known as china alkaloids, that can be isolated principally from the bark of trees of the genera Cinchona and Remijia. They comprise in particular the alkaloids (-)-quinine, (+)-quinidine, (+)-cinchonine and (-)-cinchonidine. The use of (-)-quinine and (-)-cinchonidine leads to compounds of formula II in the R form, whereas compounds of formula II in the S form are obtained when (+)-quinidine and (+)-cinchonine are used. It is preferred to use (-)-cinchonidine. Advantageously, the hydrogenation takes place in a pressure reactor such as an autoclave under a hydrogen pressure of 10 to 170 bar, especially of 50 to 150 bar, and at room temperature $\pm 30^{\circ}\text{C}$, especially in the range from 0° to 30°C . Preferred solvents for the impregnation are those that dissolve the china alkaloid employed, in particular C_1 - C_7 alkanols such as ethanol, or ethers such as tetrahydrofuran. Examples of suitable solvents for the hydrogenation are aromatic hydrocarbons such as benzene or toluene, and also halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, ethers such as tert-butyl methyl ether, or low-boiling carboxylates such as ethyl acetate.

As may be inferred from the definition of the asterisk in formula II, the compounds of formula II can be obtained in the above described manner in optical yields of at least 60%, preferably 70% and, especially, 80%. In the

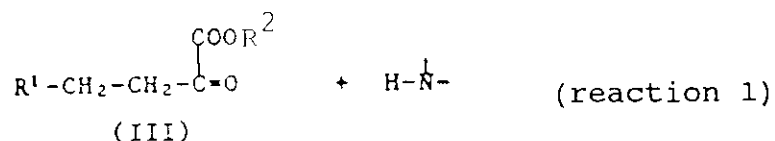
course of the further reaction to sulfonic acid esters of formula I as described above, the optical yield can be increased in such a manner that compounds of formula I are obtained in substantially pure form, i.e. in optical yields of at least 95%, preferably of at least 97.5% and, especially, 99 to 100%.

The compounds of formula I are valuable intermediates for the preparation of ACE inhibitors or precursors thereof. This class of active ingredient has met with increasing interest in recent years. It extends the potential of available antihypertensives and thus the therapeutic possibilities of combating hypertension. In numerous effective ACE inhibitors (see, for example, European patent applications 50 850 and 72 352), importance is attached to the structural unit of partial formula IV

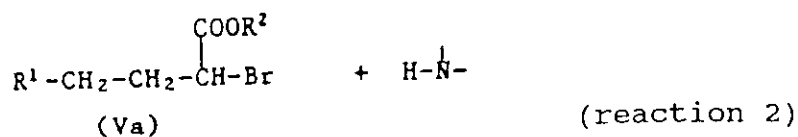


wherein R^1 and R^2 are as defined for formula I and the asterisk denotes a carbon atom in the S configuration.

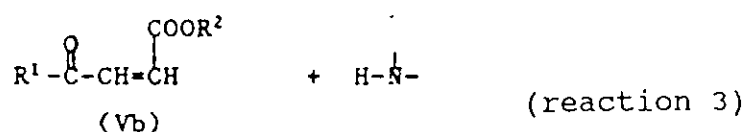
The bond between the nitrogen atom of partial formula IV and the adjacent carbon atom of partial formula IV has been formed by the processes that have become known hitherto, for example by reacting a compound of formula III, under conditions of reductive alkylation, with a primary or secondary amine (reaction 1)



or by using an α -bromo ester of formula Va (reaction 2)



or by using an unsaturated compound of formula Vb
(reaction 3)



wherein R¹ and R² are as defined above.

In the processes according to reactions 1 and 2, the desired compounds having the S configured structure of partial formula IV cannot be obtained direct. Instead, the racemic material obtained must be separated, resulting in the loss of at least 50% of the material used. As the nitrogen atom of partial formula IV is usually itself already the constituent of a complex chiral molecule at the time when reaction 1 or 2 takes place, a product loss of at least 50% in this late stage of the total synthesis of an ACE inhibitor must be regarded as unacceptable.

Although in the process according to reaction 3 it is possible to obtain a somewhat better ratio of isomers than that of a racemate, viz. up to 2:1, it is then, however, necessary to carry out an additional reaction step, i.e. a reduction.

The use according to the invention of compounds of formula I avoids the shortcomings described above since, starting from compounds of formula III, it is possible to obtain compounds containing the partial

formula IV in chemical yields of more than 50%.

Specifically, the advantage of using compounds of formula I derives, *inter alia*, from the fact that the compounds of formula I can be reacted with primary or secondary amines without any appreciable racemisation or formation of elimination products. Thus compounds having the partial formula IV are obtained in high chemical and optical yield, with inversion, by using compounds of formula I in which the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration. In the same way, starting from compounds of formula I in which the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the S configuration, it is possible to obtain compounds having a structure corresponding to the partial formula IV, wherein the asterisk denotes a carbon atom that is in the R configuration.

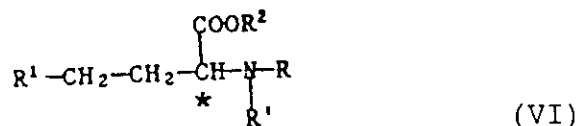
This result is unexpected and surprising, as the prior art would lead one to expect secondary reactions and racemisation, both of which would cause the chemical yields to fall appreciably below 50%.

F. Effenberger et al., *Angew. Chem.* 95, 50, (1983), describe a leaving group that is suitable for synthesising N-substituted α -amino acids without racemisation, starting from α -hydroxycarboxylates. This leaving group is the α -trifluoromethanesulfonyloxy group. However, in the same publication, the authors advise against using other leaving groups, as the use of α -methanesulfonyloxy-carboxylic acid derivatives and α -toluenesulfonyloxycarboxylic acid derivatives results in the formation, *inter alia*, of racemisation and elimination products owing to drastic reaction conditions. Further, the use of ethyl esters of α -bromo-, α -methanesulfonyloxy-, α -toluenesul-

fonyloxy- and α -chloropropionic acid gives yields of 40, 10, 5 and 1%, respectively, after 22 hours, whereas the reaction with the proposed α -trifluoromethanesulfonyloxy compound is 100% after 20 minutes.

Aside from the essentially unexpected result that aromatic sulfonyloxy compounds are excellently suitable for synthesising α -amino acids without racemisation, the compounds used according to the invention containing the radical R^3 have lasting advantages compared with the known prior art compounds containing the CF_3SO_2-O -leaving group: they are appreciably cheaper, ecologically safer and very much less toxic.

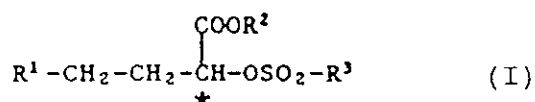
A further aspect of the present invention therefore consists in the use of compounds of formula I for the preparation of compounds of formula VI



which comprises alkylating a compound of formula VII

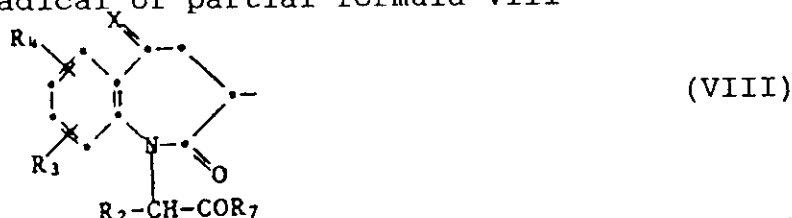


with inversion, with a compound of formula I

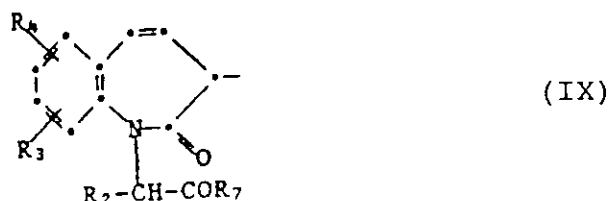


wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined above, the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the

preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, and R' is hydrogen or C₁-C₇alkyl and R is the radical of partial formula VIII



wherein, in this partial formula VIII, the radicals R₂, R₃, R₄, R₇ (with dropped indices) and X are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen or C₁-C₇alkyl and R is the radical of partial formula IX



wherein, in this partial formula IX, the radicals R₂, R₃, R₄ and R₇ are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen and R is 1-aryl-C₁-C₇alkyl, or wherein R' and R are hydrogen.

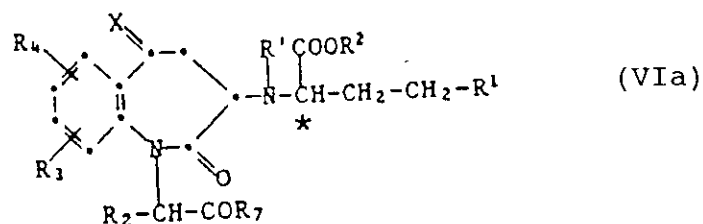
The meanings of the substituents of partial formula VIII or IX in European patent application 72 352 are hydrogen or lower alkyl for R₂, and for R₃ and R₄, independently of each other, are hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, hydroxy, halogen or trifluoromethyl, or R₃ and R₄ together are lower alkylenedioxy, R₇ together with the carbonyl group to which it is attached is carboxy or a functionally modified carboxy group COR₇, and X is oxo, two hydrogen atoms or a hydrogen atom together with a hydroxy group. The term "lower" denotes organic radicals or compounds that contain up to 7, preferably up to 4 and, advantageously, 1 or 2, carbon atoms. More specific definitions will be found by referring to the mentioned Offenlegungsschrift.

The above reaction, a substitutive alkylation, is carried out under customary general conditions in the temperature range from about 0° to the boiling point of the reaction mixture, preferably in the range from room temperature to about 100°C. The reaction advantageously takes place in the presence of a solvent that is inert to the reactants, e.g. in the presence of a chlorinated lower alkane (e.g. chloroform or methylene chloride), of an acyclic or cyclic ether (e.g. diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, dioxane or tetrahydrofuran), of a lower alkane carbonitrile (e.g. acetonitrile), of a low-boiling lower alkyl ester of a lower alkanolic acid, (e.g. ethyl acetate), or of a tertiary amide of low molecular weight (e.g. N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, N-ethylpiperidone and hexamethylphosphoramide). It is advantageous to neutralise the strong acid $\text{HOSO}_2\text{-R}^3$ freed during the reaction by adding an acid-acceptor, such as, preferably, an inorganic base, such as a bicarbonate, carbonate or hydroxide of an alkali metal, an organic quaternary ammonium salt (e.g. a tetrabutylammonium salt) or an organic tertiary base, such as triethylamine, N-ethylpiperidine, N-methylmorpholine, pyridine or quinoline.

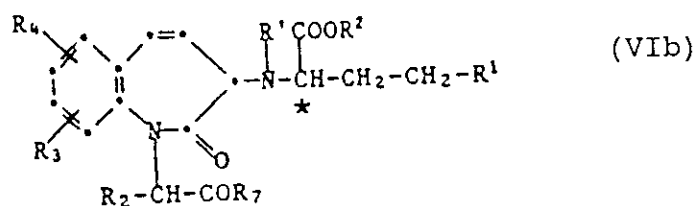
This reaction proceeds with inversion, i.e. in a stereochemically uniform manner in such a way that the configuration at the carbon atom indicated by the asterisk is inverted. If, therefore, in a compound of formula I the asterisk indicates a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration, the asterisk will then indicate in the compound of formula VI obtained from this compound of formula I a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the S configuration, and vice versa. The

expression "in the preponderant number of molecules in one configuration" with respect to formula VI has the same meaning as that given for formula I. If R and R' in formula VII are hydrogen, i.e. if a compound of formula I is reacted with ammonia, the reaction will preferably be carried out under elevated pressure, e.g. at 10 to 20 bar, in an inert solvent such as acetonitrile.

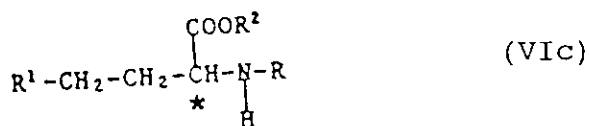
The starting compounds of formula VII are known or can be prepared in a manner known per se (see for example European patent application 72 352). The compounds of formula VI obtained are either ACE inhibitors of formula VIa



wherein R¹, R², R', the asterisk and R₂, R₃, R₄, R₇ and X are as defined above, or they are precursors of ACE inhibitors of formula VIb

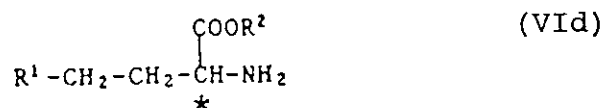


wherein R¹, R², R', the asterisk and R₂, R₃, R₄ and R₇ are as defined above, or they are precursors of ACE inhibitors of formula VIc



wherein R¹, R² and the asterisk are as defined above and R is 1-aryl-C₁-C₇alkyl, e.g. benzyl, 1-phenylethyl or

1-naphthylethyl or, if R is also hydrogen, they are precursors of ACE inhibitors of formula VIId



wherein R^1 , R^2 and the asterisk are as defined above.

Compounds of formula VIb can be converted in a manner known per se by reduction (hydrogenolysis) into compounds of formula VIa, wherein X denotes 2 hydrogen atoms. This process is especially advantageous, and is therefore preferred, if in a compound of formula VIb R_7 is 1-aryl- $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkoxy, e.g. benzyloxy, as in this event the reduction of the C-C double bond and the conversion of e.g. a benzyloxycarbonyl group COR_7 into the carboxy group COR_7 can be carried out simultaneously.

Aside from the direct route (compound of formula I + ammonia), compounds of formula VIId are also obtainable by a two-step route without adversely affecting the chemical or optical yield. Thus compounds of formula VIc can be converted into compounds of formula VIId in a manner known per se, under mild conditions (hydrogenolysis) and with retention of the configuration at the carbon atom indicated by the asterisk.

The amino acid esters of formula VIId are in turn suitable for use as essential components for synthesising ACE inhibitors, as they contain the structural unit of partial formula IV which is recognised to be important.

To summarise, the novel compounds of formula I prove to be key compounds for synthesising ACE inhibitors whether by the direct route of I to VIa, by the route of I via VIb to VIa, or by the route starting from I via VIId, in

which case compounds of formula VIc may be processed direct without isolation. The synthesis according to the invention is distinguished by high chemical and optical yields.

The following Examples are intended to illustrate the present invention without limiting it, for example to the scope of the examples. The percentages additionally qualified by "ee" denote optical yields. Temperatures are given in degrees Celsius.

Example 1: The preparation of the catalyst and the hydrogenation may be carried out in accordance with the particulars of US patent 4 329 487:

Preparation of the catalyst: 1 g of 5% Pt/C (e.g. Degussa Type F 101 R) is heated to 300°C for 3 hours in a weak stream of hydrogen. After cooling under argon, the catalyst is refluxed in 80 ml of a 1% ethanolic solution of cinchonidine, isolated by filtration, washed with a small quantity of ethanol and subsequently with the solvent employed for the hydrogenation.

Hydrogenation: 20 g of ethyl 4-phenyl-2-oxo-butyrate are dissolved in 100 ml of benzene and flushed in a 300 ml autoclave equipped with an aerating stirrer. Then 0.1 g of cinchonidine and the prepared catalyst are added and the hydrogenation is carried out in conventional manner at 150 bar total pressure and 20°-30°C. When hydrogen absorption is terminated, the catalyst is isolated by filtration and the solvent is removed on a rotary evaporator. The chemical yield of ethyl 2-hydroxy-4-phenyl-butyrate is c. 95% and the optical yield of the R form is 70%.

Example 2: The procedure of Example 1 is repeated,

except that 1 g of 5% Pt/Al₂O₃ (e.g. Engelhard Type 4759 b) is used and the hydrogenation is carried out for 2 hours at 400°C. The chemical yield is c. 95% and the optical yield 72%.

Example 3: The procedure of Example 2 is repeated, except that the catalyst is not treated beforehand with a cinchonidine solution. The chemical yield is c. 95% and the optical yield 68%.

Example 4: The procedure of Example 2 is repeated, but using the following solvents for the hydrogenation:
a) toluene, b) dichloromethane, c) ethyl acetate, d) t-butyl methyl ether. The chemical yields are c. 95% and the optical yields are between 60 and 70%.

Example 5: The reaction is carried out as in Example 3, but at a temperature of 5°C. The chemical yield is c. 95% and the optical yield 80%.

Example 6: 104.16 g of ethyl (-)-R-2-hydroxy-4-phenylbutyrate with an angle of rotation $[\alpha]_D^{20} = -17.0^\circ$ (82% ee) and 121.89 g of 4-nitrobenzenesulfonyl chloride are dissolved at room temperature in 500 ml of toluene. At an internal temperature of 0°C, 66.8 g of triethylamine are added dropwise over 1 hour. The batch is then stirred for 1 hour at room temperature. After aqueous working up and extraction of the toluene phase with 1N hydrochloric acid, the combined toluene phases are filtered over a small amount of silica gel and concentrated on a rotary evaporator. The residual oil is taken up in 100 ml of a 4:1 mixture of cyclohexane/ethyl acetate and the solution is stirred for 48 hours at room temperature, then for 8 hours at 0°C, and subsequently filtered. The filter residue is dried and gives 41.5 g of racemic ethyl 2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-

butyrate of m.p. 68°-70°C. The filtrate is concentrated on a rotary evaporator and degassed in a high vacuum at 45°C, affording 146.5 g of enriched ethyl (+)-R-2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrate with an angle of rotation $[\alpha]_D^{20} = + 10.6^\circ$ (3%, abs. ethanol). The product so obtained has a 90% excess of enantiomers and is 95% pure according to HPLC.

Ethyl (+)-R-2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrate prepared from pure ethyl (-)-R-2-hydroxy-4-phenyl-butyrate ($[\alpha]_D^{20} = -20.8^\circ$, 1%, chloroform) according to the above particulars has an angle of rotation $[\alpha]_D^{20} = + 13.2^\circ$ (3%, abs. ethanol).

Example 7: Following the procedure of Example 6, the corresponding ethyl (-)-R-2-(2-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrate is prepared from ethyl (-)-R-2-hydroxy-4-phenyl-butyrate (82% ee) with 2-nitrobenzenesulfonyl chloride. The ester obtained as an oil in 95% yield has an angle of rotation $[\alpha]_D^{20} = -9.6^\circ$ (3%, abs. ethanol).

Example 8: Following the procedure of Example 6, ethyl (+)-R-2-(3-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrate is prepared from ethyl (-)-R-2-hydroxy-4-phenyl-butyrate (82% ee) with 3-nitrobenzenesulfonyl chloride. The product has an angle of rotation $[\alpha]_D^{20} = + 6.9^\circ$ (3%, abs. ethanol).

Example 9: Following the procedure of Example 6, ethyl (-)-R-2-(pentafluorobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrate of m.p. 64°-65°C (from ether/cyclohexane) is obtained in 98% yield from ethyl (-)-R-2-hydroxy-4-phenyl-butyrate (84% ee) with pentafluorobenzenesulfonyl chloride. The product has an angle of rotation $[\alpha]_D^{20} = -2.5^\circ \pm 0.2^\circ$; $\alpha_{436}^{20} = -12.4^\circ$ (5% chloroform).

Example 10: Following the procedure of Example 6, ethyl (-)-R-2-(2,4-dinitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrate is obtained as an oil in 95% yield from ethyl (-)-R-2-hydroxy-4-phenyl-butyrate (100% ee) with 2,4-dinitrobenzenesulfonyl chloride. The oil is crystallised from a 1:4 mixture of ethyl acetate/cyclohexane and gives an almost white crystalline solid in 83.7% yield; m.p. 69°-71°C; $[\alpha]_D^{20} = -10.6^\circ$ (3%, abs. ethanol).

Example 11: 393.4 g of enriched ethyl (+)-R-2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrate (90% ee) are dissolved in 600 ml of acetonitrile and there are added to the solution at room temperature 121.4 g of triethylamine. After heating to 70°C, 210 g of (+)-R-1-phenylethylamine are added dropwise over 2 hours. The reaction mixture is then stirred for a further 16 hours at 70°C. When the reaction is complete, the mixture is cooled, precipitated ammonium salt is removed by filtration and the filtrate is concentrated by evaporation. Then the residue is partitioned between water and dichloromethane and the aqueous phase is adjusted to pH 6 with 2N hydrochloric acid. The combined organic phases are concentrated on a rotary evaporator and the oil obtained is subsequently dissolved in a mixture of 1000 ml of diethyl ether and 250 ml of dichloromethane and the resultant solution is saturated, with stirring, with gaseous hydrogen chloride. 700 ml of cyclohexane are added to the precipitated crystalline suspension at 0°C and the batch is filtered at -12°C. The filter product is washed with cyclohexane and dried to constant weight in a high vacuum. The yield is 287.5 g. The ratio of diastereoisomers determined by HPLC is SR:SS = 98.5:1.5. One recrystallisation gives N-(R-1-phenylethyl)-S-homophenylalanine ethyl ester hydrochloride as pure SR isomer. Melting point: 181.5°-182.5°C; $[\alpha]_D^{20} = + 52.5^\circ$ (1%, methanol).

Example 12: 86.88 g of N-(R-1-phenylethyl)-S-homophenylalanine ethyl ester hydrochloride with an angle of rotation of $+52.5^\circ$ are dissolved in 870 ml of ethanol and 87 ml of deionised water and the solution is hydrogenated with 17 g of Pd/C (5%) under normal pressure for 1 hour. The hydrogenation is discontinued after a hydrogen absorption of 109%. After filtration, the filtrate is concentrated to a volume of c. 200 ml. With stirring, 750 ml of diethyl ether are added dropwise and the resultant crystalline suspension is cooled to 0°C and filtered. The filter product is washed with ice-cold ether and dried in a high vacuum, affording 55.23 g of (+)-S-homophenylalanine ethyl ester hydrochloride with an angle of rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41.1^\circ$ (1%, ethanol). A further 3.96 g of product is obtained in comparable purity from the mother liquor by concentration.

Example 13: A concentrated ethanolic hydrogenation solution (0.7 molar batch) from Example 12 is diluted with 500 ml of methanol and stirred for 36 hours at room temperature with a solution of 58.8 g of sodium hydroxide and 58.8 g of water. Precipitated sodium chloride is removed by filtration and the filtrate is concentrated to c. 300 ml, homophenylalanine sodium salt already beginning to crystallise out. The crystallisation is brought to completion by the dropwise addition of 1000 ml of acetonitrile, with stirring and subsequent cooling to 0°C . The product is isolated by filtration, washed with cold acetonitrile and dried to constant weight in a high vacuum at room temperature. The isolated sodium salt has an angle of rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.2^\circ$ (1%, 1N hydrochloric acid).

Example 14: 10.0 g of homophenylalanine sodium salt are dissolved in 60 ml of deionised water and the solution is

added dropwise over 1 hour to 24 ml of 2N hydrochloric acid to form a white, faintly lustrous crystalline suspension. This suspension is adjusted with 1N sodium hydroxide solution to pH 4.0 and then stirred for a further 2 hours at room temperature and filtered. The filter product is washed with deionised water and dried at room temperature in a high vacuum, affording pure (+)-S-homophenylalanine with an angle of rotation $[\alpha]_D^{20} = +45.6^\circ$ (1%, 1N hydrochloric acid). Melting point: $287^\circ\text{--}290^\circ\text{C}$. Yield: 89.6%.

Example 15: In an autoclave, 78.7 g of ethyl (+)-R-2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrate are added to 40 ml of acetonitrile and brought to reaction with 7.5 g of ammonia at 60°C under a pressure of 12-18 bar. The reaction is complete after 6 to 7 hours. The reaction solution is concentrated by evaporation and the residue is taken up in 200 ml of diethyl ether. 130 ml of hydrochloric acid in ethyl acetate (1.7N) are added to the ethereal solution, whereupon almost white crystalline (+)-S-homophenylalanine ethyl ester with an angle of rotation $[\alpha]_D^{20} = +37.8^\circ$ precipitates. Yield: 95.6%. An angle of rotation of $+37.8^\circ$ (1%, ethanol) corresponds to 93% ee.

Example 16: 1-Carboxymethyl-3S-[(1S-ethoxycarbonyl-3-phenyl-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-one

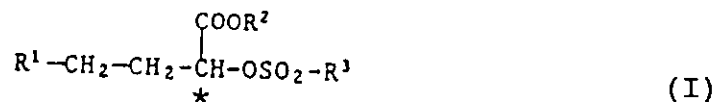
46.1 g of 1-tert-butoxycarbonylmethyl-3S-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-one, 84.3 g of ethyl (+)-R-2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrate (enriched to 90% ee) and 19.53 g of N-methylmorpholine are reacted, without a solvent, at $75^\circ\text{--}80^\circ\text{C}$ for 9 hours. The precipitated N-methylmorpholine salt of 4-nitrobenzenesulfonic acid is dissolved by addition of 250 ml of ethyl acetate and 150 ml of water. The pH is adjusted to

8.8 with c. 150 ml of 2N sodium carbonate solution and the ethyl acetate phase is separated and washed twice with water. Analysis by HPLC shows that the residual oil (98 g) obtained after distilling off the ethyl acetate has a diastereoisomer ratio of SS:SR = 96:4.

The preparation of the crude active substance is effected by introducing 54 g of gaseous hydrogen chloride into a solution of 96 g of the above oil in 200 ml of ethyl acetate at 0°-10°C. After complete solvolysis of the tert-butyl ester, the crude active substance is obtained as a finely crystalline suspension. Excess hydrogen chloride is completely removed by repeatedly distilling off ethyl acetate in vacuo. The highly concentrated crystalline suspension is then diluted with 200 ml of acetone, filtered at 15°C and the filter cake is washed twice with 50 ml of ethyl acetate each time. After drying to constant weight in vacuo at 60°C, 62.5 g (85.4%) of almost white active substance with a diastereoisomer ratio of SS:SR = 99.1:0.9 are isolated. For further purification, these 62.5 g of crude active substance are suspended in 250 ml of ethyl acetate and the suspension is heated for 6 hours under reflux and filtered at 15°C. The filter product is washed and dried at 60°C in a high vacuum. Yield: 61.15 g (83.6%). Ratio of SS:SR = 99.7:0.3; $[\alpha]_D^{20} = -137.3^\circ$ (1%, abs. ethanol); m.p. 181°C.

Patent claims for the Contracting States: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, NL and SE

1. Compounds of formula I



wherein R¹ is C₅-C₆cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by C₁-C₇alkyl, or is unsubstituted or substituted phenyl, R² is C₁-C₇alkyl, R³ is phenyl which is substituted by halogen or by nitro, and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration.

2. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R², R³ and the asterisk are as defined in claim 1 and R¹ is phenyl that may be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of C₁-C₇alkyl, hydroxy, C₁-C₇alkoxy, C₁-C₇alkanoyloxy, fluorine, C₁-C₇alkylenedioxy, amino, C₁-C₇alkylamino, di(C₁-C₇)alkylamino, C₁-C₇alkanoylamino, carbamoyl, C₁-C₇alkylcarbamoyl, di(C₁-C₇)alkylcarbamoyl, C₁-C₇alkanesulfonylamino, sulfamoyl, C₁-C₇alkylsulfamoyl, di(C₁-C₇)alkylsulfamoyl, C₁-C₇haloalkyl, C₁-C₇hydroxyalkyl and C₁-C₇aminoalkyl.

3. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R², R³ and the asterisk are as defined in claim 1 and R¹ is C₅-C₆cycloalkyl, phenyl or phenyl which is substituted by C₁-C₇alkyl, hydroxy, C₁-C₇alkoxy, C₁-C₇alkanoyloxy, fluorine, trifluoromethyl or by C₁-C₇alkylenedioxy.

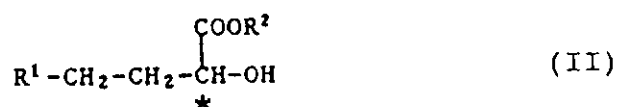
4. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R^1 is C_5-C_6 cycloalkyl, phenyl or phenyl which is substituted by one of the radicals selected from C_1-C_4 -alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy or fluorine, R^2 is C_1-C_4 alkyl, R^3 is 2-, 3- or 4-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl or pentafluorophenyl, and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration.

5. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R^1 is cyclohexyl, phenyl, C_1-C_4 alkylphenyl or C_1-C_4 -alkoxyphenyl, R^2 is C_1-C_4 alkyl, R^3 is 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl, and the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration.

6. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R^1 is phenyl, R^2 is C_1-C_4 alkyl, R^3 is 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl and the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration.

7. Ethyl (+)-R-2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenylbutyrate and ethyl (-)-R-2-(2,4-dinitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenylbutyrate.

8. A process for the preparation of compounds of the formula I as indicated in claim 1, wherein R^1 , R^2 , R^3 and the asterisk are as defined above, which comprises reacting an α -hydroxy ester of formula II



wherein R^1 and R^2 are as defined for formula I and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in

the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, with a compound that converts the -OH substituent into the radical of formula $-\text{OSO}_2-\text{R}^3$, wherein R^3 is as defined for formula I.

9. A process according to claim 8, wherein an R^3 -sulfonic acid anhydride is used.

10. A process according to claim 8, wherein an R^3 -sulfonyl halide is used.

11. A process according to claim 8, wherein a 4-nitrobenzenesulfonyl halide is used.

12. A process according to claim 8, wherein a 3-nitrobenzenesulfonyl halide is used.

13. A process according to claim 8, wherein a 2,4-dinitrobenzenesulfonyl halide is used.

14. A process according to claim 8, wherein a pentafluorobenzenesulfonyl halide is used.

15. A process according to claim 8, wherein an anhydride of the $\text{R}^3-\text{SO}_2-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^3$ type is used.

16. A process for the preparation of compounds of the formula I as indicated in claim 1, wherein R^1 , R^2 , R^3 and the asterisk are as defined above, which comprises enantio-selectively reducing a compound of formula III



wherein R^1 and R^2 are as defined for formula I, in the presence of a platinum catalyst on a carrier as well as of a cinchona alkaloid, to a compound of formula II as defined above



and reacting the resulting compound of formula II with a compound that converts the -OH substituent into the radical of formula $-\text{OSO}_2-\text{R}^3$, wherein R^3 is as defined for formula I.

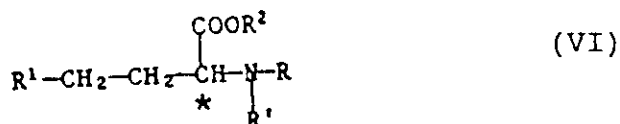
17. A process according to claim 16, wherein the carrier is carbon, alumina, calcium carbonate or barium sulfate.

18. A process according to claim 16, wherein the cinchona alkaloid is (-)-quinine, (+)-quinidine, (+)-cinchonine or (-)-cinchonidine.

19. A process according to claim 16, wherein the cinchona alkaloid is (-)-cinchonidine.

20. A process according to claim 16, wherein the starting material is ethyl 4-phenyl-2-oxo-butyrate.

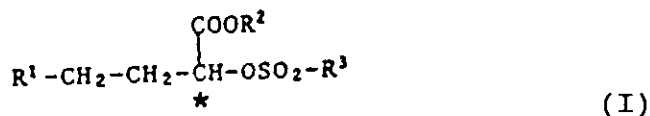
21. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 for the preparation of compounds of formula VI



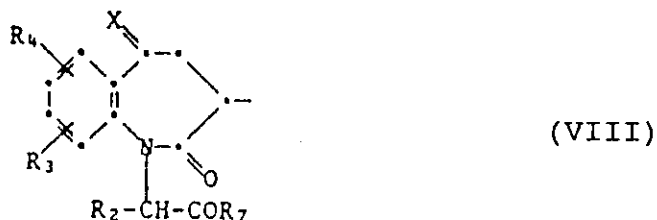
which comprises alkylating a compound of formula VII



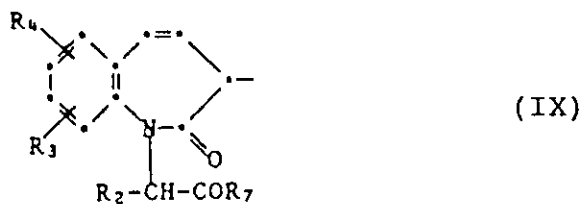
with inversion, with a compound of formula I



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined above, the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, and R^1 is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl and R is the radical of partial formula VIII

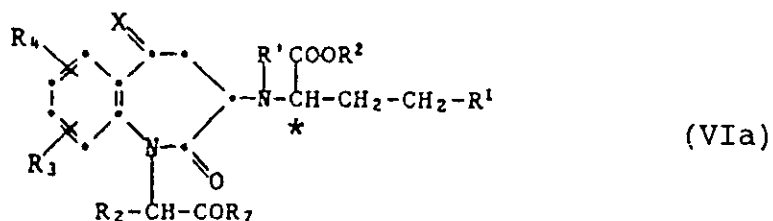


wherein, in this partial formula VIII, the radicals R_2 , R_3 , R_4 , R_7 and X are as defined in European patent application 72 352, or wherein R^1 is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl and R is the radical of partial formula IX



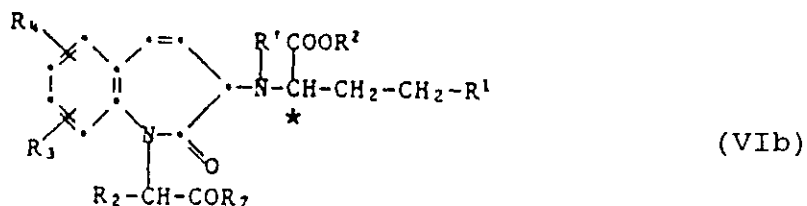
wherein, in this partial formula IX, the radicals R_2 , R_3 , R_4 and R_7 are as defined in European patent application 72 352, or wherein R^1 is hydrogen and R is 1-aryl- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkyl, or wherein R^1 and R are hydrogen.

22. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIa



wherein R^1 , R^2 , R' , the asterisk and R_2 , R_3 , R_4 , R_7 and X are as defined in claim 21.

23. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIb



wherein R^1 , R^2 , R' , the asterisk and R_2 , R_3 , R_4 and R_7 are as defined in claim 21.

24. Use of compounds of formula VIb as indicated in claim 23 for the preparation of compounds of formula VIa as indicated in claim 22, wherein X denotes two hydrogen atoms, which comprises hydrogenolysing a compound of formula VIb.

25. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIc



wherein R^1 , R^2 and the asterisk are as defined above and R is 1-aryl- C_1 - C_7 alkyl, for example benzyl, 1-phenyl-

ethyl or 1-naphthylethyl.

26. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VId



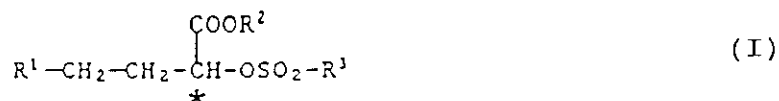
wherein R^1 , R^2 and the asterisk are as defined above.

27. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of 1-carboxymethyl-3S-[(1S-ethoxycarbonyl-3-phenyl-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-one.

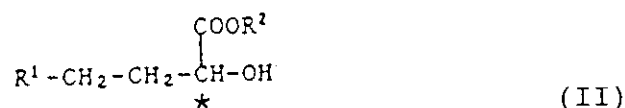
28. Ethyl (+)-R-2-(3-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenylbutyrate.

Patent claims for the Contracting State: AT

1. A process for the preparation of compounds of formula I



wherein R^1 is $\text{C}_5\text{-C}_6$ cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl, or is unsubstituted or substituted phenyl, R^2 is $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl, R^3 is phenyl which is substituted by halogen or by nitro, and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, which comprises reacting an α -hydroxy ester of formula II



wherein R^1 and R^2 are as defined for formula I and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, with a compound that converts the -OH substituent into the radical of formula $\text{-OSO}_2\text{-R}^3$, wherein R^3 is as defined for formula I.

2. A process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula I, wherein R^2 , R^3 and the asterisk are as defined in claim 1 and R^1 is phenyl that may be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl, hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkanoyloxy, fluorine, $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkylenedioxy, amino,

C₁-C₇alkylamino, di(C₁-C₇)alkylamino, C₁-C₇alkanoyl-amino, carbamoyl, C₁-C₇alkylcarbamoyl, di(C₁-C₇)alkylcarbamoyl, C₁-C₇alkanesulfonylamino, sulfamoyl, C₁-C₇alkylsulfamoyl, di(C₁-C₇)alkylsulfamoyl, C₁-C₇haloalkyl, C₁-C₇hydroxyalkyl and C₁-C₇aminoalkyl.

3. A process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula I, wherein R², R³ and the asterisk are as defined in claim 1 and R¹ is C₅-C₆cycloalkyl, phenyl or phenyl which is substituted by C₁-C₇alkyl, hydroxy, C₁-C₇alkoxy, C₁-C₇alkanoyloxy, fluorine, trifluoromethyl or by C₁-C₇alkylenedioxy.

4. A process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula I, wherein R¹ is C₅-C₆cycloalkyl, phenyl or phenyl which is substituted by one of the radicals selected from C₁-C₄alkyl, hydroxy, C₁-C₄alkoxy or fluorine, R² is C₁-C₄alkyl, R³ is 2-, 3- or 4-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl or pentafluorophenyl, and the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration.

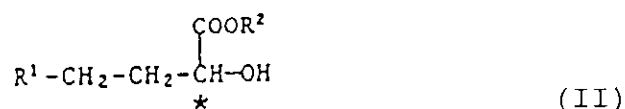
5. A process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula I, wherein R¹ is cyclohexyl, phenyl, C₁-C₄alkylphenyl or C₁-C₄alkoxyphenyl, R² is C₁-C₄alkyl, R³ is 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl, and the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration.

6. A process according to claim 1 for the preparation of compounds of formula I, wherein R¹ is phenyl, R² is C₁-C₄alkyl, R³ is 4-nitrophenyl or 2,4-dinitrophenyl and the asterisk denotes a carbon atom that is present in the preponderant number of molecules in the R configuration.

7. A process according to claim 1 for the preparation of ethyl (+)-R-2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrates or ethyl (-)-R-2-(2,4-dinitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrates.
8. A process according to claim 1 for the preparation of ethyl (+)-R-2-(3-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenyl-butyrates.
9. A process according to claim 1, wherein an R³-sulfonic acid anhydride is used.
10. A process according to claim 1, wherein an R³-sulfonyl halide is used.
11. A process according to claim 1, wherein a 4-nitrobenzenesulfonyl halide is used.
12. A process according to claim 1, wherein a 3-nitrobenzenesulfonyl halide is used.
13. A process according to claim 1, wherein a 2,4-dinitrobenzenesulfonyl halide is used.
14. A process according to claim 1, wherein a pentafluorobenzenesulfonyl halide is used.
15. A process according to claim 1, wherein an anhydride of the R³-SO₂-O-SO₂-R³ type is used.
16. A process for the preparation of compounds of the formula I as indicated in claim 1, wherein R¹, R², R³ and the asterisk are as defined above, which comprises enantio-selectively reducing a compound of formula III



wherein R^1 and R^2 are as defined for formula I, in the presence of a platinum catalyst on a carrier as well as of a cinchona alkaloid, to a compound of formula II as defined above



and reacting the resulting compound of formula II with a compound that converts the -OH substituent into the radical of formula $-\text{OSO}_2-\text{R}^3$, wherein R^3 is as defined for formula I.

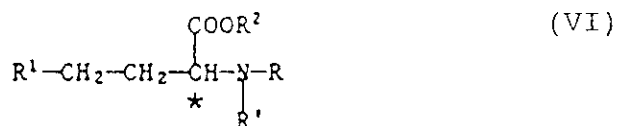
17. A process according to claim 16, wherein the carrier is carbon, alumina, calcium carbonate or barium sulfate.

18. A process according to claim 16, wherein the cinchona alkaloid is (-)-quinine, (+)-quinidine, (+)-cinchonine or (-)-cinchonidine.

19. A process according to claim 16, wherein the cinchona alkaloid is (-)-cinchonidine.

20. A process according to claim 16, wherein the starting material is ethyl 4-phenyl-2-oxo-butyrate.

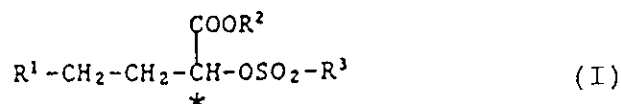
21. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 for the preparation of compounds of formula VI



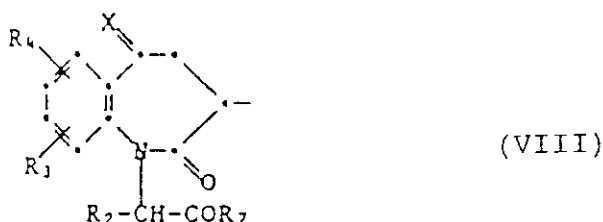
which comprises alkylating a compound of formula VII



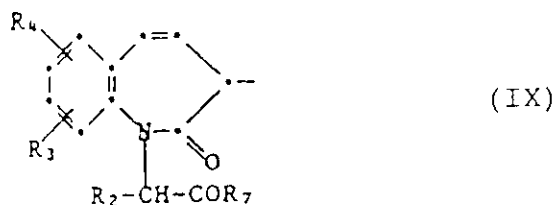
with inversion, with a compound of formula I



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined above, the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the preponderant number of molecules in the S configuration or in the preponderant number of molecules in the R configuration, and R' is hydrogen or C_1 - C_7 alkyl and R is the radical of partial formula VIII



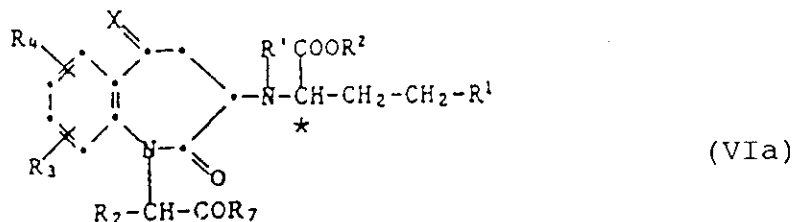
wherein, in this partial formula VIII, the radicals R_2 , R_3 , R_4 , R_7 and X are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen or C_1 - C_7 alkyl and R is the radical of partial formula IX



wherein, in this partial formula IX, the radicals R_2 , R_3 , R_4 and R_7 are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen and R is 1-aryl- C_1 - C_7 -alkyl, or wherein R' and R are hydrogen.

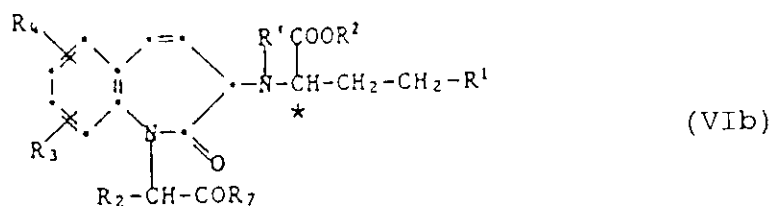
22. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1

according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIa



wherein R^1 , R^2 , R' , the asterisk and R_2 , R_3 , R_4 , R_7 and X are as defined in claim 21.

23. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIb



wherein R^1 , R^2 , R' , the asterisk and R_2 , R_3 , R_4 and R_7 are as defined in claim 21.

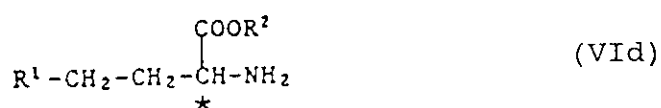
24. Use of compounds of formula VIb as indicated in claim 23 for the preparation of compounds of formula VIa as indicated in claim 22, wherein X denotes two hydrogen atoms, which comprises hydrogenolysing a compound of formula VIb.

25. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIc



wherein R^1 , R^2 and the asterisk are as defined above and R is 1-aryl- C_1 - C_7 alkyl, for example benzyl, 1-phenylethyl or 1-naphthylethyl.

26. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIId



wherein R^1 , R^2 and the asterisk are as defined above.

27. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of 1-carboxymethyl-3S-[(1S-ethoxycarbonyl-3-phenyl-propyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-one.