



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 263 052 A5

Ertelt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 207/16
C 07 D 403/12
A 61 K 31/40

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 300 269 6	(22)	27.02.87	(44)	21.12.88
(31)	8605049 8620767	(32)	28.02.86 28.08.86	(33)	GB

- (71) siehe (73)
 (72) Allan, Geoffrey; Bull, Donald; Hardy, George W.; Mills, Gail; Lee, Grahame R., GB
 (73) THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, 193-193 Euston Road, London NW1 2BP, GB
 (74) Patentanwaltsbüro Berlin, Frankfurter Allee 286, Berlin, 1130, DD

(64) Verfahren zur Herstellung neuer blutdrucksenkender Verbindungen

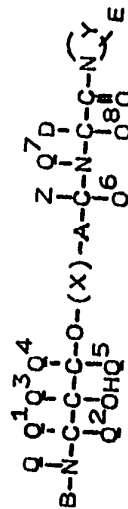
(55) Verfahren, Herstellung, Verbindungen,
 N-(1(S)-Carboxy-5-[5-(R,S)-hydroxy-3-isopropylaminoproxy)naphth-2-ylcarboxamido]pentyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolin

(57) Die Erfindung betrifft die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und von physiologisch annehmbaren Salzen davon. In Formel (I) bedeuten: Q und Q¹ bis Q⁹ Wasserstoff; A eine Gruppe der Formel CONQ⁹(CH₂)_n-, worin n 4 und Q⁹ Wasserstoff darstellt; B eine Isopropylgruppe; E eine Carboxylgruppe; Z eine Carboxyl- oder C₂₋₆-Carboalkoxygruppe; D eine Methylgruppe; (X) ein Naphthyl- oder Indolylringssystem; und -NY einen Pyrrolidinylring; und physiologisch annehmbare Salze davon; Einschränkende Bedingungen sind gegeben. Neue Verbindungen sind:

N-(1(S)-Carboxy-5-[5-(2(R,S)-hydroxy-3-isopropylaminoproxy)naphth-2-ylcarboxamido]pentyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolin,

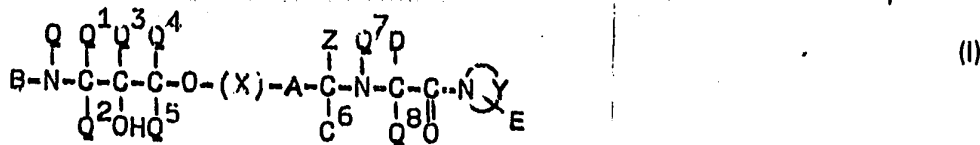
N-(1(S)-Carboxy-5-[8-(2(R,S)-hydroxy-3-isopropylaminoproxy)naphth-2-ylcarboxamido]pentyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolin,

N-(1(S)-Carboxy-5-[4-(2(S)-hydroxy-3-isopropylaminoproxy)-1H-indol-2-ylcarboxamido]pentyl)-(S)-alanyl-(S)-prolin. Formel (I)



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung neuer, blutdrucksenkender Verbindungen der Formel (I),



worin bedeuten:

Q sowie Q¹ bis Q⁸ Wasserstoff;

A eine Gruppe der Formel CONQ⁹(CH₂)_n, worin n 4 bedeutet und Q⁹ Wasserstoff ist;

B eine Isopropylgruppe;

E eine Carboxylgruppe;

Z eine Carboxyl- oder C₂₋₅-Carboxygruppe;

D eine Methylgruppe;

(X) ein Naphthyl- oder Indolylringsystem; und

$\begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{N} \end{array}$ ein Pyrrolidinylring;

und von physiologisch annehmbaren Salzen davon;

unter der Voraussetzung, daß, wenn (X) ein Naphthylringsystem ist, die Verbindung der Formel (I) folgendes:

N-(1(S)-Carboxy-5-[5-(2(R,S)-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) naphth-2-ylcarboxamido]pentyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolin, oder N-(1(S)-Carboxy-5-[8-(2(R,S)-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) naphth-2-ylcarboxamido]pentyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolin,

oder ein Halbester (worin Z C₂₋₅-Carboalkoxy ist) von einer der beiden ist, und wenn (X) ein Indolylringsystem ist, die Verbindung der Formel (I)

N-(1(S)-Carboxy-5-[4-(2(S)-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-1H-indol-2-ylcarboxamido]pentyl)-(S)-alanyl-(S)-prolin

oder ein Halbester (worin Z C₂₋₅-Carboalkoxy ist) davon ist;

dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren darin besteht, daß die Arylkomponente (X), oder ein beliebiger Vorläufer dafür, die Amino(hydroxy)alkoxy-Seitenkette, oder ein beliebiger Vorläufer dafür, und die Aminosäuren oder Aminosäurederivate, oder ein beliebiger Vorläufer dafür, zusammen die Verbindung der Formel (I) oder einen Vorläufer dafür bilden, gekoppelt werden, und wenn es angemessen ist, die Vorläuferverbindung in die Verbindung der Formel (I) umgewandelt wird, und wenn es verlangt wird, jede derartige Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umgewandelt wird, und auf Wunsch jede auf diese Weise gebildete Verbindung der Formel (I) in ein physiologisch annehmbares Salz davon umgewandelt wird.

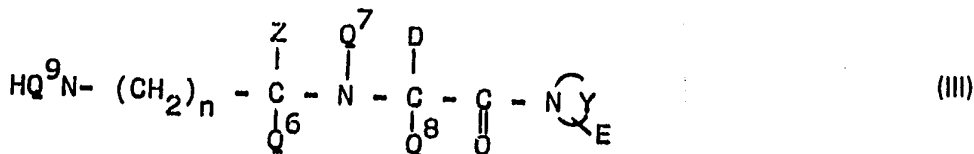
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Verfahren darin besteht, daß eine Verbindung R¹ mit einer Verbindung R² umgesetzt wird, worin:

(a) R¹ eine Verbindung der Formel (II)



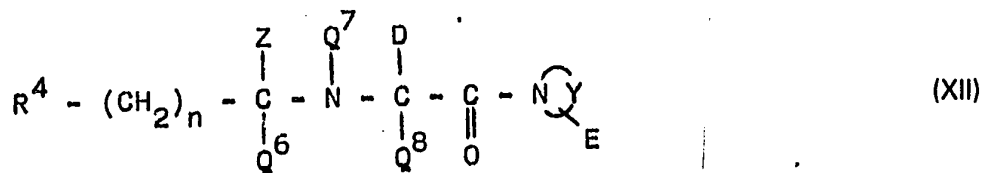
(II)

und R² eine Verbindung der Formel (III)



ist, oder

(b) R¹ eine Verbindung der Formel (VI)



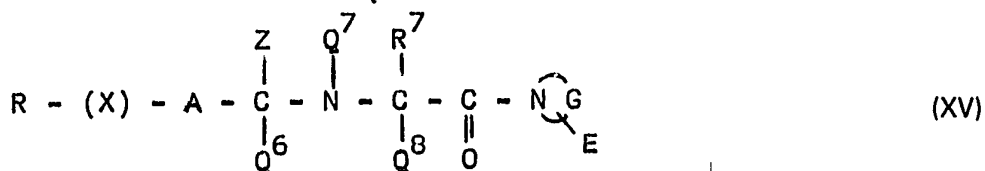
worin n, D, E, Z, Q⁶ bis Q⁸ und $\begin{array}{c} N \\ \diagup \\ Y \\ \diagdown \\ E \end{array}$ die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und R⁴ eine Gruppe der Formel -NHQ⁹ darstellt, worin Q⁹ die später erläuterte Bedeutung hat, umgesetzt wird; oder
 (B) eine Verbindung der Formel (XIII),



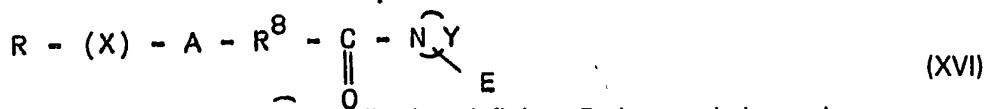
worin R, (X), A, Q⁶ und Z die oben definierte Bedeutung haben oder, wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und R⁵ die in der folgenden Definition für Formel (XIV) erläuterte Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel (XIV),



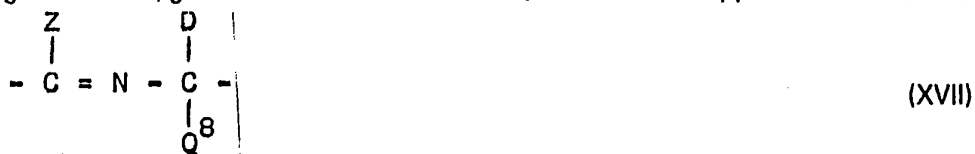
worin D, E, Q⁸ und NY die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und eines von R⁵ (in der obigen Formel (XIII)) und R⁶ eine Gruppe der Formel -NHQ⁷ und das andere eine abgehende Gruppe ist, umgesetzt wird; oder
 (C) eine Verbindung der Formel (VI) nach obiger Definition mit einer Verbindung der Formel (VII) nach obiger Definition umgesetzt wird; oder
 (D) eine Verbindung der Formel (XV),



worin R, (X), A, E und Q⁶ bis Q⁸ die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und R⁷ und $\begin{array}{c} N \\ \diagup \\ G \\ \diagdown \\ E \end{array}$ unabhängig aus oben für D bzw. $\begin{array}{c} N \\ \diagup \\ Y \\ \diagdown \\ E \end{array}$ definierten Gruppen und ungesättigten Formen davon ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens eine solche ungesättigte Form aufweist, reduziert wird; oder
 (E) eine Verbindung der Formel (XVI),



worin R, (X), A, E und $\begin{array}{c} N \\ \diagup \\ Y \\ \diagdown \\ E \end{array}$ die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und R⁸ eine Gruppe der Formel (XVII)



ist, worin Z, D und Q⁸ die oben definierte Bedeutung haben, oder eine Gruppe der Formel (XVIII),



Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können immer dort eingesetzt werden, wo ein ACE-Inhibitor und/oder β -Blockler angemessen ist. So können die Verbindungen der Formel (I) und ihre physiologisch annehmbaren Salze zum Beispiel in der Therapie von kardiovaskulären Störungen eingesetzt werden, speziell für die Behandlung aller Formen von Hypertonie sowohl bei der lang- als auch der kurzfristigen (besonders bei der mit hohen Serum-Reninmenge verbundenen) und im allgemeinen für die Behandlung und Prophylaxe von kongestiven Herzleiden. Verbindungen der Formel (I) und deren physiologisch annehmbaren Salze können auch zur Behandlung von Hyperaldosteronismus, Angina pectoris, Glaucom und Migräne Anwendung finden.

Die Menge, die von einer erfindungsgemäßen Verbindung oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon gebraucht wird, um die erwünschte biologische Wirkung zu erzielen, wird selbstverständlich von einer Anzahl von Faktoren abhängen, zum Beispiel der spezifischen gewählten Verbindung, dem Zweck, für den sie vorgesehen ist, der Art der Verabreichung und dem Empfänger. Im allgemeinen geht man davon aus, daß eine tägliche Dosis im Bereich von 1 ng bis 100 mg pro Tag, pro Kilogramm Körpergewicht liegt, z. B. 50 ng bis 50 mg und vor allem 500 ng bis 5 mg/kg/Tag beträgt. Zum Beispiel liegt eine intravenöse Dosis im Bereich von 10 ng bis 1 mg/kg, die entsprechend als Infusion von 0,1 ng bis 50 μ g pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Für diesen Zweck geeignete Infusionsflüssigkeiten enthalten beispielsweise von 0,01 ng bis 100 μ g, vor allem von 0,1 ng bis 100 μ g pro Milliliter. Einheitsdosen enthalten zum Beispiel 100 ng bis 100 mg des Wirkstoffes, zum Beispiel enthalten Ampullen zur Injektion 100 ng bis 1 mg, und oral verabreichbare Einheitsdosisformulierungen wie Tabletten oder Kapseln enthalten zum Beispiel von 0,001 bis 50, speziell 0,02 bis 20 mg. Im vorstehenden Abschnitt beziehen sich die im Falle von physiologisch annehmbaren Salzen angegebenen Massen auf die Masse des Wirkstoffions, das heißt auf das von der Verbindung der Formel (I) abgeleitete Ion.

Obwohl die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre physiologisch annehmbaren Salze als die Verbindung an sich verwendet werden können, werden sie zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe der oben angeführten Zustände vorzugsweise als erfindungsgemäße Formulierung mit einem dafür annehmbaren Trägermittel bereitgestellt. Das Trägermittel muß natürlich in dem Sinne „annehmbar“ sein, daß es mit den anderen Ingredienzien der Formulierung verträglich ist und für den Empfänger nicht schädlich ist. Das Trägermittel kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einheits-Dosis-Formulierung formuliert, zum Beispiel als Tablette, die 0,05 bis 95 Ma.-% Verbindung enthalten kann. Andere pharmakologisch aktive Substanzen können auch in den erfindungsgemäßen Formulierungen nach obiger Beschreibung vorhanden sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre physiologisch annehmbaren Salze können in die Formulierungen entweder in Form einer Säure, eines Salzes oder Esters davon eingearbeitet werden, und die Formulierungen können nach einer der allgemein bekannten Techniken der Pharmazie hergestellt werden, die im wesentlichen aus einem Vermischen der Bestandteile der Formulierungen besteht.

Die Formulierungen umfassen die für die orale, rektale, örtliche, bukkale (z. B. sub-linguale), parenterale (z. B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeigneten, wobei die geeignetste Verabreichungsform in jedem einzelnen Fall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Beschaffenheit der betreffenden erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch annehmbaren Salzes davon abhängen wird.

Für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen können in Form einzelner Einheiten vorliegen, wie Kapseln, Kachets, Pastillen oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch annehmbaren Salzes davon enthalten; von Pulver oder Granulaten; einer Lösung oder einer Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit oder einer nicht-wäßrigen Flüssigkeit; einer Öl-in-Wasser-Emulsion; oder einer Wasser-in-Ölflüssigkeit-Emulsion. Derartige Formulierungen können nach einer beliebigen Pharmaziemethode hergestellt werden, aber alle Methoden weisen den Schritt auf, daß die Verbindung mit dem Trägermittel, das einen oder mehrere zusätzliche Bestandteil(e) darstellt, zusammengebracht wird. Im allgemeinen werden sie durch gleichmäßiges und inniges Vermischen der Verbindung mit den flüssigen oder fein verteilten festen Trägermitteln oder beiden und anschließend, wenn erforderlich, Formen des Produktes zu dem verlangten Präparat hergestellt. Eine Tablette kann beispielsweise durch Zusammenpressen oder Formen eines Pulvers oder von Granulaten der Verbindung, wahlweise mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteil(n), hergestellt werden. Gepreßte Tabletten können so hergestellt werden, daß die Verbindung in einer freifließenden Form, wie als Pulver oder Granulate, wahlweise mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven oder Dispergiermittel(n) vermischt, in einer geeigneten Maschine gepreßt wird. Geformte Tabletten können dadurch hergestellt werden, daß die pulverisierte Verbindung mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchtet und in einer geeigneten Maschine geformt wird.

Für die bukkale (sub-linguale) Verabreichung geeignete Formulierungen sind Bonbons, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein physiologisch annehmbares Salz davon in einer gewürzten Grundlage, normalerweise Saccharose und Akaziengummi oder Tragacanth, enthalten; sowie Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Grundlage wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Akaziengummi enthalten.

Für die parenterale Verabreichung geeignete erfindungsgemäße Formulierungen sind im allgemeinen sterile wäßrige Präparate einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch annehmbaren Salzes davon, wobei die Präparate vorzugsweise mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers isotonisch sind. Diese Präparate werden vorzugsweise intravenös verabreicht, obwohl die Verabreichung auch mit Hilfe subkutaner oder intramuskulärer oder intradermaler Injektionen erfolgen kann. Solche Präparate werden im allgemeinen durch Vermischen der Verbindung mit Wasser hergestellt, wobei das Produkt steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Erfindungsgemäße injizierbare Zusammensetzungen werden im allgemeinen 0,1 bis 5 Ma.-%/Masse Wirkstoff enthalten.

Für die rektale Verabreichung geeignete Formulierungen werden vorzugsweise als Einheits-Dosis-Suppositorien angeboten. Diese können durch Vermischen der erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch annehmbaren Salzes davon mit einem oder mehreren der üblichen festen Trägermittel, zum Beispiel Kakaobutter, und Formen des entstandenen Gemisches hergestellt. Für die örtliche Anwendung auf der Haut geeignete Formulierungen werden vorzugsweise in Form einer Salbe, Creme, Lotion, Paste, eines Gels, Sprays, Aerosols oder Öles angeboten. Mögliche Trägermittel sind Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen davon. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Ma.-%/Masse der Zusammensetzung, zum Beispiel von etwa 0,5 bis etwa 2%, vorhanden.

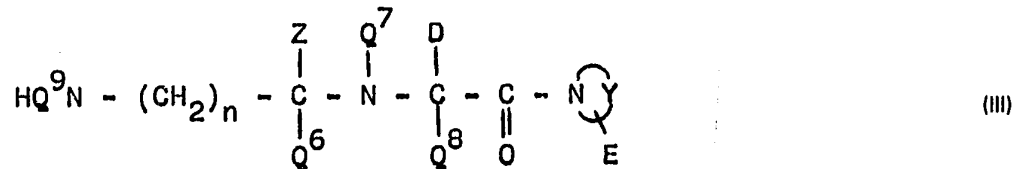
Die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren physiologisch annehmbaren Salze können in jeder herkömmlichen Art und Weise hergestellt werden, und in Übereinstimmung mit der Erfindung können sie beispielsweise nach jeder der anschließend beschriebenen Methoden hergestellt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre physiologisch annehmbaren Salze können nach jedem in der Peptid-Chemie üblichen Verfahren hergestellt werden und können die Kopplung der Arylkomponente, der Amino(hydroxy)alkoxy-Seitenkette und der Aminosäuren oder von deren Derivaten, die zusammen die erfindungsgemäßen Verbindungen bilden, in jeder beliebigen Reihenfolge ausführen. Man wird feststellen, daß zum Beispiel die Arylkomponente, die Seitenkette und die Aminosäuren oder deren Derivate in beliebiger Reihenfolge zur Bildung von zwei einzelnen chemisch einheitlichen Substanzen gekoppelt werden können, die dann als abschließende Verfahrensstufe (die als Aspekt der Erfindung beansprucht werden kann) zur Bildung der erfindungsgemäßen Verbindung oder eines Vorläufers dafür gekoppelt werden, und wenn verlangt, der Vorläufer in die verlangte erfindungsgemäße Verbindung umgewandelt wird (wobei diese Umwandlung ebenfalls als ein Aspekt der Erfindung beansprucht werden kann), und wahlweise die erfindungsgemäße Verbindung, wenn verlangt, in eine andere erfindungsgemäße Verbindung umgewandelt wird, und ebenfalls wahlweise, wenn verlangt, jede auf diese Weise gebildete erfindungsgemäße Verbindung in ein physiologisch annehmbares Salz davon umgewandelt wird.

Erfindungsgemäß wird daher ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch annehmbaren Salzes davon nach einer Herstellungsmethode für Verbindungen der Formel (I) und ihrer physiologisch annehmbaren Salze nach der Definition in der oben erwähnten EP-PA 85306144.8, zur Verfügung gestellt, wobei das Verfahren darin besteht, daß eine Verbindung R¹ mit einer Verbindung R² umgesetzt wird, worin

(a) R¹ ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der Formel (II)



und R² eine Verbindung der Formel (III)

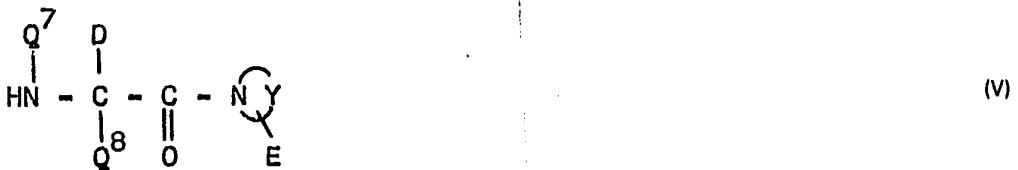


oder ein reaktionsfähiges Derivat davon darstellt; oder

(b) R¹ ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der Formel (IV)

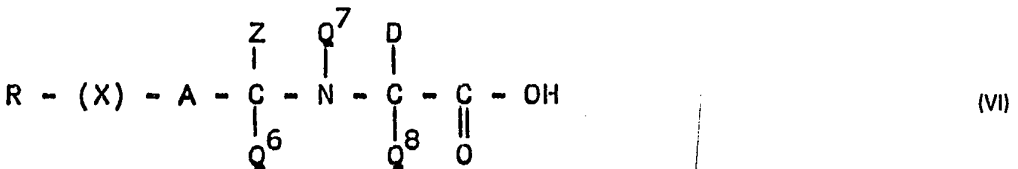


und R² ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der Formel (V)



darstellt; oder

(c) R¹ eine Verbindung der Formel (VI)



oder ein reaktionsfähiges Derivat davon und R² eine Verbindung der Formel (VII)



oder ein reaktionsfähiges Derivat davon darstellt;

(worin R in den Verbindungen der Formeln (II) bis (VII) R eine Gruppe der Formel (VIII)



darstellt, oder R einen reaktionsfähigen Substituenten an Gruppe (X), darstellt, und in den Formeln (II) bis (VIII) n, Q, Q¹ bis Q⁵, A, B, D, E, ---N---Y , (X) und Z die oben definierte Bedeutung haben, und wenn es angemessen ist, jede der Verbindungen der

Formel (II) bis (VII) und die Gruppe der Formel (VIII) geschützte Formen davon einschließt; und anschließend auf Wunsch eine oder mehrere der wahlweisen Reaktionen in jeder beliebigen Reihenfolge vorgenommen werden;

- (i) Wenn es sich bei dem Produkt der Reaktion von Verbindung R¹ und R² um einen Vorläufer für eine Verbindung der Formel (I) handelt, wird dieser Vorläufer solchen Bedingungen ausgesetzt und/oder so mit einem passenden Mittel oder Mitteln behandelt, daß dadurch die konsequente Bildung einer Verbindung der Formel (I) erfolgt;
 - (ii) jede auf diese Weise gebildete Verbindung der Formel (I) wird in eine andere Verbindung der Formel (I) umgewandelt;
 - (iii) jede gebildete Verbindung der Formel (I) wird in ein physiologisch annehmbares Salz davon umgewandelt.
- In den Formeln (II) bis (VIII) bezieht sich der Hinweis auf ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung mit einer derartigen Formel auf solche Verbindungen, wenn sie durch eine oder mehrere reaktionsfähige Komponenten substituiert sind, und/oder auf solche Verbindungen, wenn von ihnen eine oder mehrere Komponenten durch eine oder mehrere reaktionsfähige Komponenten ersetzt sind.

In der obigen Formel (III) und in der gesamten Beschreibung ist jede der $-(CH_2)_n$ -Gruppen, die Teil einer Formel einer Zwischenverbindung bildet (z. B. wie sie in den folgenden Formeln (XII), (XX), (XXI), (XXIII) und (XXV) vorkommen) jeweils unabhängig wahlweise durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituiert.

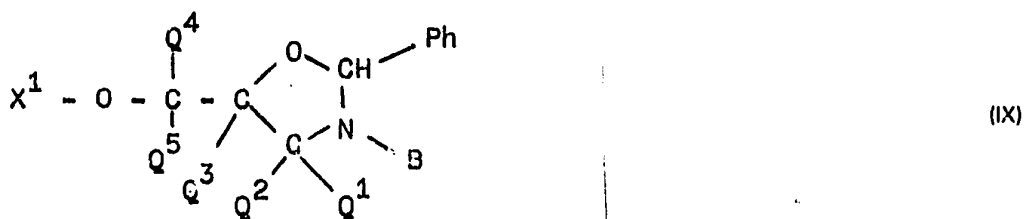
Die oben angeführten wahlweisen Reaktionen (i) bis (iii) stellen weitere erfindungsgemäße Aspekte dar und können hier einzeln oder in jeder beliebigen Kombination beansprucht werden. Die wahlweise Reaktion (i) umfaßt die Situation, in der der Vorläufer für die Verbindung der Formel (I) ein Analogon einer solchen Verbindung ist, worin aber eine oder mehrere Komponenten davon mit einer geeigneten Schutzgruppe geschützt ist (sind), und die Reaktion darin besteht, daß der Vorläufer solchen Bedingungen ausgesetzt wird und/oder so mit einem Mittel oder Mitteln behandelt wird, daß dadurch die Schutzgruppenentfernung mit anschließender Bildung der verlangten Verbindung der Formel (I) erfolgt.

Einzelheiten über die Methoden der Peptidchemie, und vor allem über geeignete Aktivierungs- und Schutzgruppen sowie geeignete Reaktionsbedingungen für die oben genannten Verfahren sind aus den folgenden Literaturangaben zu entnehmen, die nur als Beispiel angeführt werden und weder als erschöpfend noch als einschränkend anzusehen sind:

- a) Schröder und Luebke, „The Peptides“ (Academic Press (1965).
- b) Belleau und Malek, J. Am. Chem. Soc., 90, 165 (1968).
- c) Tilak, Tetrahedron Letters, 849 (1970).
- d) Beyerman, Helv. Chim. Acta, 56, 1729 (1973).
- e) Stewart und Young, „Solid Phase Peptide Synthesis“ (W. H. Freeman und Co.) (1969).
- f) „Methoden der Organischen Chemie“ (Houben-Weyl), 4. Ausg., Bd. 15, „Synthese von Peptiden“, Teile 1 und 2 (Georg Thieme Verlag, 1974).
- g) „The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology“, Gross, F. und Meienhofer, J. Hsg., Bd. 1 bis 4 (Academic Press, 1979).
- h) „Peptides: Syntheses, Physical Data“, Voelter, W. und Schmid-Siegmann, F., Bd. 1 bis 6 (Georg Thieme Verlag, 1983).
- i) F. Atherton, M. J. Gait, R. C. Sheppard und B. J. Williams, Bioorganic Chem., 1979, 8, 351-370.
- j) R. C. Sheppard, Chemistry in Britain, 1983, 402-414.
- k) F. Atherton, F. Brown und R. C. Sheppard, J. C. S. Chem. Comm. 1981, 1151-1152.
- l) T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1981.
- m) G. C. Barrett (Hsg.), The Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, 1. Aufl., Chapman and Hall, London und New York, 1985.

Wie es in der Peptidchemie üblich ist, können verschiedene Schutzgruppen gleichzeitig an verschiedenen Komponenten eines Moleküls verwendet werden, um die selektive Schutzgruppenentfernung in verschiedenen Reaktionsstufen je nach den angewandten Reaktionsmitteln und Reaktionsbedingungen zu ermöglichen. So können beispielsweise die Schutzgruppen BOC (t-Butoxycarbonyl) und TBDMS (t-Butyldimethylsilyl) durch Behandlung mit einer starken Säure wie Chlorwasserstoffsäure, vorzugsweise in einem entsprechenden Lösungsmittel wie Methanol, entfernt werden. Die Schutzgruppe Z (Benzyloxycarbonyl) kann durch Hydrierung über Palladium-Kohlenstoff, vorzugsweise unter sauren Bedingungen, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol entfernt werden. Wenn es erforderlich ist, eine Carboxygruppe zu schützen, wie oben für die Gruppen E und Z definiert wurde, kann das am besten durch die Bildung eines entsprechenden einfachen Esters wie des t-Butylesters erfolgen, und die Entfernung der Schutzgruppe kann durch Säurehydrolyse vorgenommen werden. Die wahlweise Reaktion (i) betrifft auch den Fall, bei dem in dem Vorläufer für die Verbindung der Formel (I) R einen reaktionsfähigen Substituenten (oder eine geschützte Form davon) an Gruppe (X) darstellt, und die Reaktion die Behandlung dieses Produktes mit einem Mittel oder mit Mitteln umfaßt, das (die) zur Unterstützung der Substitution der Gruppe von Formel (VIII) und (X) dient (dienen).

In diesem Fall kann der reaktionsfähige Substituent für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Q Wasserstoff ist, Hydroxy sein und der Vorläufer mit einer Verbindung der Formel (IX)



(worin Q¹ bis Q⁵ und B die oben definierte Bedeutung haben, h Phenyl darstellt und X¹ eine entsprechende abgehende Gruppe wie Mesyl ist) umgesetzt werden, und die Umsetzung im allgemeinen unter basischen Bedingungen vorgenommen werden, worauf Schutzgruppenentfernung/Decyclisierung mit einem entsprechenden Reaktionsmittel wie Trifluoressigsäure folgt. Alternativ kann der reaktionsfähige Substituent eine Gruppe der Formel (X),



(worin Q¹ bis Q⁵ die oben definierte Bedeutung haben) sein, und das Reaktionsmittel ist ein entsprechendes Amin, wobei die Umsetzung am besten durch Erwärmen in einem entsprechenden Lösungsmittel wie Dioxan vorgenommen wird. Man wird erkennen, daß anstelle der Substitution der Gruppe von Formel (VIII) an dem Ring oder dem Ringsystem (X) als Teil der wahlweisen Reaktion (i), die einen erfindungsgemäßen Aspekt darstellt, eine äquivalente Substitution in jeder passenden Stufe während der gesamten Verfahrensweise zur Synthese von Verbindungen der Formel (I) und deren physiologisch annehmbaren Salzen erfolgen kann. Diese Substitution kann vor allem durch Anwendung der oben in bezug auf die Verbindungen der Formeln (IX) und (X) spezifizierten Verfahrensweisen vorgenommen werden, aber anstelle des Vorläufers für die Verbindung der Formel (I), in der R einen reaktionsfähigen Substituenten (oder dessen geschützte Form) darstellt, wird dann eine entsprechende diese Gruppe R einschließende Zwischenverbindung verwendet, wenn R einen reaktionsfähigen Substituenten (oder dessen geschützte Form) darstellt. Beispiele von für diesen Zweck geeigneten Zwischenverbindungen sind die anschließend durch die Formeln (XI), (XIII), (XV), (XVI), (XIX), (XXI), (XXVII) und (XXIX) definierten. Solche Verfahren können gegebenenfalls wahlweise nach Bedarf einen oder mehrere Schritte für den Schutz und/oder die Schutzentfernung erfordern.

Die wahlweise Reaktion (i) schließt weiterhin den Fall ein, in dem eine Verbindung der Formel (I), worin Z einen Ester darstellt, durch die Umsetzung der entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin Z Carbamoyl darstellt, mit dem entsprechenden Alkohol in Gegenwart eines Säurekatalysators, vorzugsweise des Ionenaustausch-Typs wie Amberlyst 15, gebildet wird. Die wahlweise Reaktion (ii) kann auch den Fall aufweisen, in dem, wenn in der Verbindung der Formel (I) E und/oder Z eine Carboxygruppe darstellt, die Verbindung in eine entsprechende Verbindung, worin E und/oder Z ein Carbonsäurederivat darstellt, umgewandelt wird, indem die Verbindung beispielsweise mit einem passenden Alkohol in Gegenwart einer geeigneten Säure wie Schwefelsäure behandelt wird.

Die wahlweise Reaktion (ii) kann auch den Fall einschließen, in dem, wenn in der Verbindung der Formel (I) E und/oder (Z) ein Carbonsäurederivat darstellt, die Verbindung in eine entsprechende Verbindung, worin E und/oder Z eine Carboxygruppe darstellt, beispielsweise durch Hydrolyse, z. B. unter basischen Bedingungen, zum Beispiel in Gegenwart von Natriumhydroxid, umgewandelt wird.

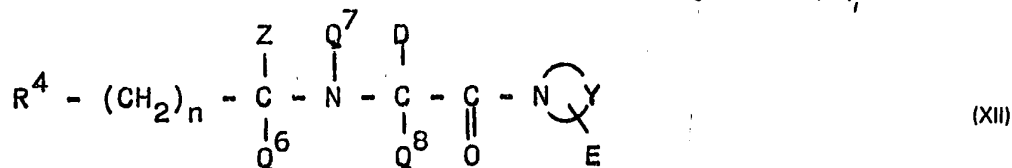
Die wahlweise Reaktion (iii) kann die Umsetzung der auf diese Weise gebildeten Verbindung der Formel (I) mit einer geeigneten Mineral- oder organischen Säure umfassen.

Spezifische Unterklassen des obigen Verfahrens zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch annehmbaren Salzes davon können nach der Herstellungsweise von Verbindungen der Formel (I) und deren physiologisch annehmbaren Salzen die folgenden umfassen:

(A) als bevorzugte Unterklasse der obigen Reaktionsvariante (a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin l und m beide 1 sind, die Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI)



(worin R und (X) unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wie es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und R³ Carboxy oder ein Carbonsäurederivat darstellt) mit einer Verbindung der Formel (XII),

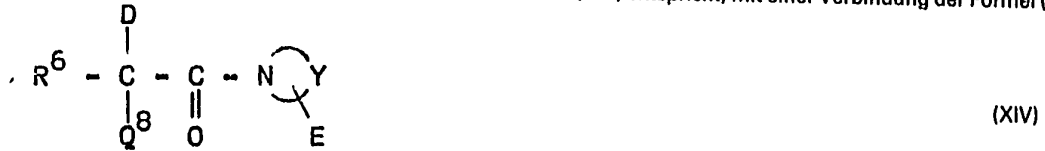


(worin n, D, E, Z, Q⁶ bis Q⁸ und -N(Y)E unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und R⁴ eine Gruppe der Formel -NHQ^9 darstellt, in der Q⁹ die oben definierte Bedeutung hat);

(B) als bevorzugte Unterklasse der obigen Reaktionsvariante (b) Umsetzung einer Verbindung der Formel (XIII),



(worin R, (X), A, Q⁶ und Z unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und R⁵ der folgenden Definition von Formel (XIV) entspricht) mit einer Verbindung der Formel (XIV),

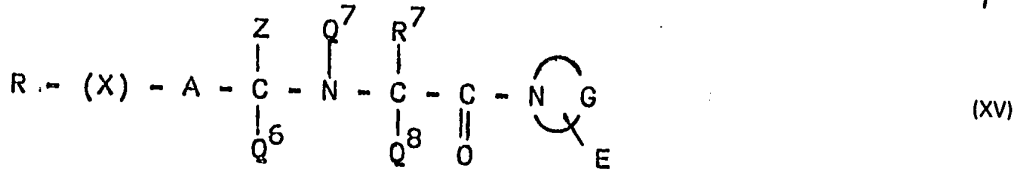


(worin D, E, Q⁸ und $\overset{\text{Y}}{\text{N}}$ unabhängig der obigen Definition entsprechen, oder wenn es angemessen ist, geschützte

Formen davon sind, und eines von R⁵ (in Formel (XIII) oben) und R⁶ eine Gruppe der Formel -NHQ² und das andere eine abgehende Gruppe ist);

(C) als bevorzugte Unterklasse von Reaktionsvariante (c) oben, Umsetzung einer Verbindung der Formel (VI) nach obiger Definition mit einer Verbindung der Formel (VII) nach obiger Definition;

(D) als bevorzugte Unterklasse der wahlweisen obigen Reaktion (i), Reduzierung einer Verbindung der Formel (XV),



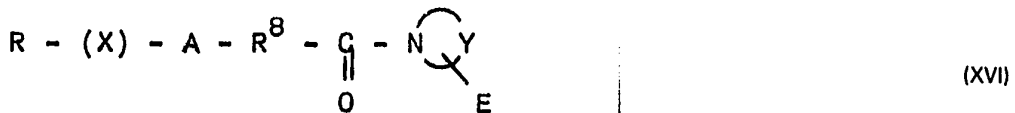
(worin R, (X), A, E und Q⁶ bis Q⁸ unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte

Formen davon sind, und R⁷ und $\overset{\text{Y}}{\text{N}}$ unabhängig aus oben für D bzw. $\overset{\text{Y}}{\text{N}}$ definierten Gruppen und

ungesättigten Formen davon ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens eine in einer solchen ungesättigten Form

besteht; und

(E) als eine andere bevorzugte Unterklasse der wahlweisen obigen Reaktion (i) für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin Q⁶ und Q⁷ oder Q⁸ Wasserstoff sind, Reduzierung einer Verbindung der Formel (XVI),



(worin R, (X), A, E und $\overset{\text{Y}}{\text{N}}$ unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn angemessen, geschützte

Formen davon sind, und R⁸ eine Gruppe der Formel (XVII) darstellt,

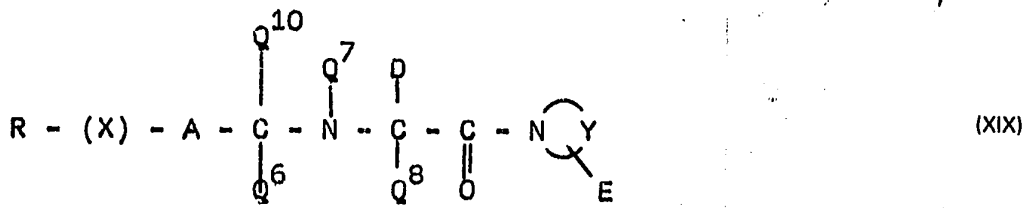


(worin Z, D und Q⁸ die oben definierte Bedeutung haben) oder eine Gruppe der Formel (XVIII),



(worin Z, Q⁶ und Q⁷ die oben definierte Bedeutung haben und R⁹ ein Analogon der oben definierten Gruppe D ist (aber kein Wasserstoff) und das die gleiche Formel wie D hat, nur daß ihm ein Wasserstoffatom fehlt und es dadurch durch eine Doppelbindung an die -NQ⁷-C-Komponente gebunden ist);

(F) und als noch weitere bevorzugte Unterklasse der obigen wahlweisen Reaktion (i) für die Herstellung von Verbindungen der Formel (ii), worin Z Carboxyl oder Carbamoyl darstellt, die Behandlung einer Verbindung der Formel (XIX),



(worin R, (X), A, D, E, Q⁶ bis Q⁸ und $\overset{\overset{Y}{|}}{N}$ unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen

ist, geschützte Formen davon sind, und Q¹⁰ einen entsprechenden Carboxyl- oder Carbamoylvorläufer darstellt) mit einem Mittel oder mit Mitteln, das (die) dazu dient (dienen), die Umwandlung der Vorläufergruppe Q¹⁰ zu einer Carboxyl- oder Carbamoylgruppe zu bewirken;

und wahlweise, wenn es verlangt wird, eine oder mehrere der oben genannten wahlweisen Reaktionen (i) bis (iii), oder wenn es angemessen ist, eine oder mehrere der wahlweisen Reaktionen in jeder beliebigen Reihenfolge durchzuführen.

Reaktion (A) wird im allgemeinen unter Anwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) zur Unterdrückung der Razemisierung in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylchlorid oder DMF bei einer reduzierten Temperatur, z. B. im Bereich von -15°C bis 0°C oder bis zu Raumtemperatur, wie angemessen, vorgenommen. Ein solches Reaktionsprotokoll wird anschließend als „DCCI/HOBT“-Bedingungen bezeichnet.

Reaktion (B) wird am besten bei Raumtemperatur oder unter Erwärmung, wie angemessen, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder DMF ausgeführt.

Reaktion (C) wird am besten unter DCCI/HOBT-Bedingungen oder durch gemischte Anhydrid-Kopplung, bei der es sich um eine den Fachleuten auf dem Gebiet der Peptid-Chemie allgemein bekannte Technik handelt, ausgeführt, kann aber beispielsweise die Umsetzung der Säurezwischenverbindung mit Isobutylchlorformiat und N-Methylmorpholin und anschließende Reaktion mit der Aminzwischenverbindung umfassen, wobei die Reaktion am zweckmäßigsten bei einer reduzierten Temperatur, z. B. von -15°C bis -25°C, ausgeführt wird, um die Razemisierung auf ein Mindestmaß zu beschränken.

Reaktion (D) wird am besten durch Hydrierung über einem geeigneten Katalysator wie Palladium auf Kohlenstoff, zum Beispiel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, vorgenommen.

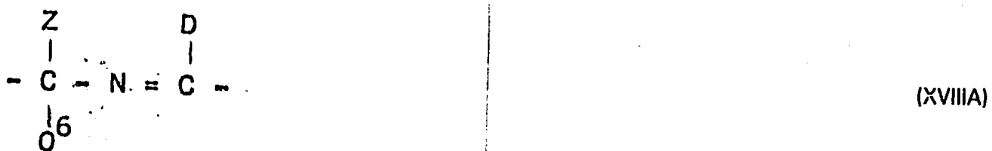
In Reaktion (D) sind eine bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (XV) die Verbindungen der Formel (XVI), in denen R⁹ eine Gruppe der Formel (XVIII) ist, in der R⁹CH₂ darstellt. Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (XV) sind

diejenigen, in denen $\overset{\overset{G}{|}}{N} - E$ einen Ring der Formel $\overset{\overset{E}{|}}{N}$ darstellt.

Reaktion (E) wird ebenfalls am besten durch Hydrierung, zum Beispiel durch das im vorstehenden Abschnitt beschriebene Verfahren ausgeführt. Man wird erkennen, daß die Zwischenverbindung der Formel (XVI) bei dieser Reaktion in situ (zum Beispiel durch ein anschließend beschriebenes Verfahren) gebildet werden kann, und wenn die Gruppe R⁸ in der Verbindung der Formel (XVI) die Formel (XVII) hat, worin Q⁸ Wasserstoff darstellt, dann kann die Gruppe der Formel (XVII) auch die Resonanzform (XVIIA) haben,



(worin D und Z unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn angemessen, geschützte Formen davon sind), und wenn die Gruppe R⁸ die Formel (XVIII) hat, in der Q⁷ Wasserstoff darstellt, dann kann die Gruppe (XVIII) die Resonanzform (XVIII A) haben



(worin D, Z und Q⁶ unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn angemessen, geschützte Formen davon sind). Die Reaktion (F) kann beispielsweise die Hydrolyse einer Verbindung von Formel (XIX), worin Q¹⁰ Cyano darstellt, umfassen. Diese Hydrolyse wird am besten als Säurehydrolyse, z. B. in einer geeigneten starken Mineralsäure wie Salzsäure, in einem passenden Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol vorgenommen.

Alternativ kann die Reaktion (E) auch die Umsetzung einer Verbindung von Formel (XIX), worin Q¹⁰ ein entsprechendes Carbonylderivat ist, mit einem oder mehreren geeigneten Reaktionsmittel(n) umfassen, das (die) zur Auslösung der Aminierung des Carbonylderivats dient (dienen). So kann beispielsweise, wenn Q¹⁰ eine aktivierte Carbonylgruppe wie einen Ester oder ein Säurechlorid darstellt, die Verbindung der Formel (XIX) mit Ammoniak, vorzugsweise unter wäßrigen Bedingungen, umgesetzt werden. Wenn es sich bei dem Carbonylderivat um Carboxy handelt, kann die Verbindung der Formel (XIX) mit einem Reaktionsmittel, das die Bildung einer entsprechenden aktivierten Säure unterstützt, in Gegenwart von oder durch anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Reaktionsmittel behandelt werden, wie oben in bezug auf Reaktionen mit Estern und Säurechloriden beschrieben wurde.

Das Reaktionsmittel, das zur Auslösung der Bildung einer entsprechenden aktivierten Säure dient, kann Schwefeloxychlorid, ein Phosphorhalogenid wie Phosphortri- oder pentachlorid, ein Phosphoxyhalogenid wie das Oxychlorid, Trifluoressigsäureanhydrid, ein Alkyl- (z. B. Ethyl-)chlorformiat oder jedes andere geeignete Mittel sein, das dem Fachmann bekannt sein wird. Eine Zusammenstellung solcher Reaktionsmittel ist in Houben-Weyl (Lit. [f] supra), Teil 1, S. 29 zu finden. Im allgemeinen kann die Umsetzung in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol möglichst in Gegenwart eines entsprechenden Katalysators wie Dimethylformamid vorgenommen werden. Alternativ kann die Umsetzung durch die Reaktion mit einer passenden schwachen oder flüchtigen Base wie Ammoniak, vorzugsweise durch Erwärmen, erfolgen. Eine derartige Reaktion kann am besten unter Einsatz eines Ammoniakstromes oder durch die Anwendung von Ammoniak in situ in Gegenwart eines Dehydrierungsmittels ausgeführt werden.

In Reaktion (B) und anderweitig in diese Beschreibung kann, wenn nicht ausdrücklich das Gegenteil angegeben wird, die oder jede abgehende Gruppe unter allen auf diesem Gebiet der Chemie bekannten ausgewählt werden, zum Beispiel wie in J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl. 1977, McGraw Hill, NY, S. 187 dargelegt wird. Solche abgehende Gruppen umfassen Halogen (vorzugsweise Chlor- oder Brom-)mesyl (d. h. Methansulfonyloxy) Tosyl (d. h. Toluensulfonyloxy) und Triflat (d. h. Trifluormethansulfonyloxy).

Es ist zu betonen, daß, wenn irgendein erfindungsgemäßes Verfahren nicht auf jeden Fall in der Herstellung eines verlangten einzelnen Isomeren einer Verbindung der Formel (I) oder eines physiologisch annehmbaren Salzes davon resultiert, dieses Verfahren die Trennung von Isomeren, entweder von dem Endprodukt selbst oder von einer beliebigen Zwischenverbindung in einem passenden Stadium der Reaktion, zum Beispiel mit Hilfe der Säulenchromatographie, umfassen kann.

Bei Verfahren (A) supra, kann die Verbindung der Formel (XI) nach der allgemeinen, in der oben zitierten US-PS 3.705.907 beschriebenen Methode hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (XII) können nach Verfahren hergestellt werden, die im allgemeinen den in der oben genannten EU-PS 0.012.401 und ebenso der EU-PS 0.126.986 A 1 angeführten analog sind. In Verfahren (B) können Verbindungen der Formel (XIII), worin in der Definition für A k und m beide 1 bedeuten, durch Umsetzung einer Verbindung von Formel (XI) nach obiger Definition mit einer Verbindung von Formel (XX)



(worin R^4 , n, Z und Q^6 unabhängig die oben definierte Bedeutung haben oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und wenn in der verlangten Verbindung von Formel (XIII) R^5 eine Gruppe der Formel $-NHQ^7$ nach obiger Definition darstellt, dann ist R^{11} ein geschütztes Analogon der Gruppe der Formel $-NHQ^7$, und wenn in der verlangten Verbindung der Formel (XIII) R^5 eine abgehende Gruppe darstellt, dann stellt R^{11} eine geschützte Hydroxygruppe, z. B. eine Alkoxygruppe wie t-Butoxy dar) hergestellt werden, und falls R^{11} eine geschützte Hydroxygruppe darstellt, wird das Reaktionsprodukt mit einem Mittel oder Mitteln behandelt, das (die) zur Umwandlung der geschützten Hydroxygruppe in die verlangte abgehende Gruppe führt(en). Wenn die abgehende Gruppe zum Beispiel Mesyl ist, kann das Reaktionsprodukt mit einem Methansulfonylhalogenid wie dem Chlorid behandelt werden.

Verbindungen der Formel (XIII), in denen in der Definition für A k und m beide 0 sind, können hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (XXI)



(worin R, [X] und n unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und R^{12} eine entsprechende abgehende Gruppe ist) mit einer Verbindung der Formel (XXII)

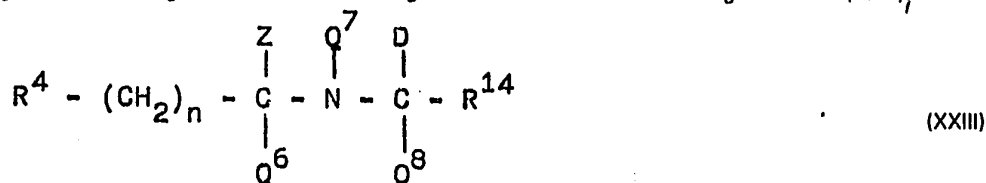


(worin Z und Q^6 sowie R^{11} unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und R^{13} eine entsprechend geschützte Aminogruppe darstellt) umgesetzt wird, und das Reaktionsprodukt mit einem Mittel oder Mitteln, das (die) zur Entfernung des Schutzes von der geschützten Aminogruppe führt(en), behandelt wird, und wenn in der verlangten Verbindung der Formel (XIII) R^5 eine Gruppe der Formel NHQ^7 darstellt, in der Q^7 eine C_{1-4} -Alkylgruppe ist, das vom Schutz befreite Produkt mit einem entsprechenden Alkylierungsmittel oder -mitteln umgesetzt wird, und wenn in der verlangten Verbindung der Formel (XIII) R^5 eine abgehende Gruppe darstellt, das vom Schutz befreite Produkt mit einem Mittel oder Mitteln, das (die) die Umwandlung der Aminogruppe in die abgehende Gruppe herbeiführt(en), umgesetzt wird. Wenn die geschützte Aminogruppe R^{13} beispielsweise eine Gruppe der Formel $PhCH=N$ ist (in der Ph Phenyl darstellt), kann bei ihr die Entfernung des Schutzes durch die Behandlung mit einer geeigneten Base vorgenommen werden. Die wahlweise Behandlung des vom Schutz befreiten Produktes zur Umwandlung der Aminogruppe in eine abgehende Gruppe kann zum Beispiel nach der allgemeinen, bei E. D. Thorset, *Tet. Lett.*, 1982, 23, 1875-6 beschriebenen Methode erfolgen.

Die Verbindungen der Formel (XIII), in denen in der Definition für A k und m beide 0 sind, können gleichfalls nach einer der in Kapitel 8 (S. 246 ff.) die Veröffentlichung von G. C. Barrett (Hsg.) (bezeichnet m) supra, beschriebenen Methode hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (XIV) sind einfache Dipeptide oder unbedeutende Derivate davon und können nach den Fachleuten allgemein bekannten Methoden hergestellt werden.

In Verfahren (C) können Verbindungen der Formel (VI), worin in der Definition für A k und m beide 1 sind, können durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI) nach obiger Definition mit einer Verbindung der Formel (XXIII),



(worin R⁴, n, D, Z und Q⁶ bis Q⁸ unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn angemessen, geschützte Formen davon sind, und R¹⁴ eine geschützte Carboxygruppe ist) und die anschließende Entfernung des Schutzes von Gruppe R¹⁴ hergestellt werden.

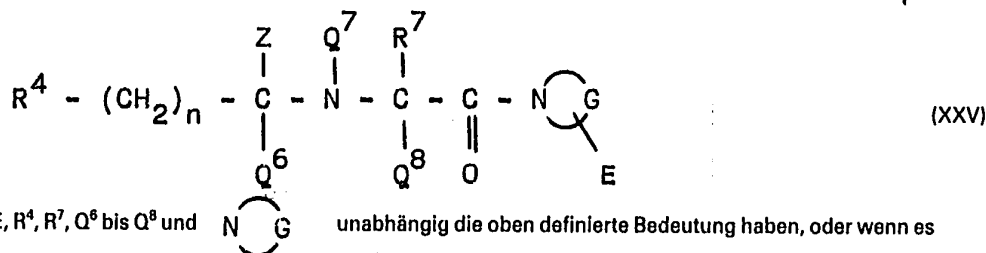
Alternativ können Verbindungen der Formel (VI), worin in der Definition für A k und m beide 0 sind, durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel (XIII) nach obiger Definition und worin in der Definition für A k und m beide 0 sind, mit einer Verbindung der Formel (XXIV),



(worin R⁶, D und Q⁸ unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und R¹⁴ die oben definierte Bedeutung hat) und die anschließende Entfernung des Schutzes von der Gruppe R¹⁴ hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind einfache Aminosäuren oder unbedeutende Derivate davon und können nach den Fachleuten allgemein bekannten Methoden hergestellt werden.

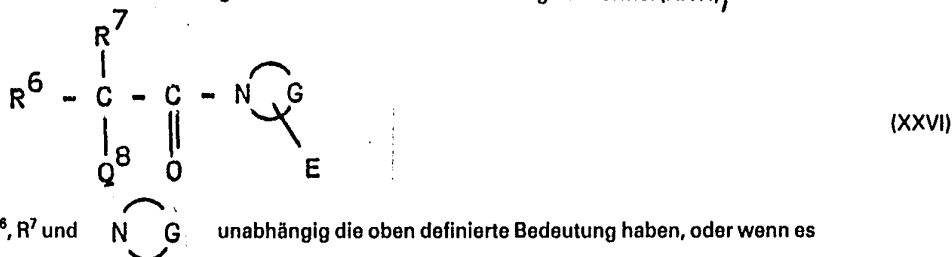
In Verfahren (D) können die Verbindungen der Formel (XV), worin in der Definition für A k und m beide 1 sind, durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI) nach obiger Definition mit einer Verbindung der Formel (XXV),



(worin n, E, R⁴, R⁷, Q⁶ bis Q⁸ und $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ G \quad E \end{array}$ unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es

angemessen ist, geschützte Formen davon sind), vorzugsweise unter DCCI/HOBT-Bedingungen oder durch gemischte Anhydridkopplung hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (XV), worin in der Definition für A k und m beide 0 sind, können durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel (XIII) nach obiger Definition mit einer Verbindung der Formel (XXVI),



(worin E, Q⁸, R⁶, R⁷ und $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ G \quad E \end{array}$ unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es

angemessen ist, geschützte Formen davon sind), hergestellt werden.

In Verfahren (E) können die Verbindungen der Formel (XVI) durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel (XXVII),



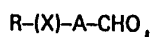
(worin R, (X), A und Z unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind, und entweder (i) eines von R¹⁵ und R¹⁶ eine Gruppe Q⁸ nach obiger Definition und das andere eine Gruppe der Formel -NHQ⁷ nach obiger Definition ist oder (ii) R¹⁵ und R¹⁶ zusammen = 0 bilden) mit einer Verbindung der Formel (XXVIII),



(worin D, E und  unabhängig die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte

Formen davon sind, und in dem in der Definition von Formel [XXVII] angeführten Fall (i) R¹⁷ und R¹⁸ beide = O darstellen und R¹⁹ eine Gruppe D nach obiger Definition ist, oder im Fall (ii) R¹⁸ eine Gruppe der Formel NHQ⁷ nach obiger Definition ist und entweder R¹⁷ eine Gruppe Q⁸ nach obiger Definition und R¹⁹ eine Gruppe D nach obiger Definition ist oder R¹⁷ und R¹⁹ zusammen eine Gruppe =R⁹ nach obiger Definition darstellen) hergestellt werden. Diese Umsetzung wird vorzugsweise in einem mit Wasser unvernischbaren Lösungsmittel wie Toluol, Benzen oder Chloroform in Gegenwart eines entsprechenden Säurekatalysators wie p-Toluensulfonsäure vorgenommen.

In Verfahren (F) können die Verbindungen der Formel (XIX), worin Q¹⁰ Cyano darstellt, durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel (XXIX)



(XXIX)

(worin R, [X] und A die oben definierte Bedeutung haben, oder wenn es angemessen ist, geschützte Formen davon sind) mit einer Verbindung der Formel (V) nach obiger Definition in Gegenwart von vorzugsweise in situ gebildeter Cyanwasserstoffsäure hergestellt werden, zum Beispiel durch Vermischen der Reaktionsmittel der Formel (XXIX) und (V) in Gegenwart eines Alkalimetallcyanids (wie Natrium- oder Kaliumcyanid) und einer entsprechenden Säure wie Essigsäure, vorzugsweise in einem entsprechenden Lösungsmittel wie Methanol. Diese Reaktion sowie die Herstellung der Zwischenverbindungen der Formeln (XXIX) und (V) können nach der allgemeinen in J. Med. Chem., 1985, 28, 434-442 beschriebenen Methodologie vorgenommen werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird anschließend ausführlicher anhand der folgenden erläuternden Beispiele beschrieben.

Beispiel 1

N-(1(S)-Carboxy-5-[4-(2(S)-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-1H-indol-2-ylcarboxamido]pentyl)-(S)-afanyl-(S)-prolin

(a) 2-Benzoyloxybenzaldehyd

Ein Gemisch aus Salicylaldehyd (24,5 g), Benzylbromid (34 g), wasserfreiem Kaliumcarbonat (15 g) und Aceton wurde 5 Stunden lang unter Rühren am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde auf verdünntes Alkali und Ether aufgeteilt. Die Etherschicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft, um das Produkt in Form eines viskosen Öles zu gewinnen, das beim Stehen langsam kristallisierte. Der auf diese Weise gewonnene Feststoff hatte einen Schmelzpunkt von 46°C.

(b) Ethylazidoacetat

Ethylbromacetat (167 g) und danach Tetrabutylammoniumbromid (0,5 g) wurden zu einer Lösung von Natriumazid (78 g) in Wasser (200 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang kräftig gerührt und anschließend dampfdestilliert. Das ölige Produkt wurde abgetrennt und über wasserfreiem Calciumchlorid getrocknet, Ausbeute 126 g (97%).

(c) Methyl-4-benzoyloxyindol-2-carboxylat

Natrium (9,2 g) wurde in trockenem Methanol (270 ml) gelöst, und die Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Ein Gemisch von 2-Benzoyloxybenzaldehyd von Schritt (a) (42,4 g) und Ethylazidoacetat von Schritt (b) (51,6 g) wurde anschließend zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 5 Stunden bei 0 bis 5°C wurde das Gemisch auf Eis und Ammoniumchlorid (20 g) gegossen. Das Gemisch wurde mit Ether (600 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum bei 25°C eingedampft. Der gelbe Feststoff wurde in Xylen (400 ml) gelöst, und die gewonnene Lösung wurde im Laufe von 2 Stunden tropfenweise dem zurückfließenden Xylen (25 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde eine weitere Stunde unter Rückfluß gekocht, danach über Nacht stehen gelassen. 19 g Methyl-4-benzoyloxyindol-2-carboxylat, Schmelzpunkt 193 bis 194°C wurden gewonnen. Eine aus Methanol rekristallisierte Probe hatte einen Schmelzpunkt von 195,5°C.

(d) Methyl-4-hydroxyindol-2-carboxylat

Methyl-4-benzoyloxyindol-2-carboxylat von Schritt (c) (4,2 g) und 10%iger Palladium-auf-Holzkohle (0,5 g) in Methanol (100 ml) wurden eine Stunde lang mit Wasserstoff geschüttelt. Der Katalysator wurde entfernt und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde aus Methanol/Trichlorethylen (Holzkohle) rekristallisiert und ergab 2,5 g Methyl-4-hydroxyindol-2-carboxylat (87%) in Form farbloser Nadeln, Schmelzpunkt 192 bis 193°C.

(e) Methyl-4-(2(S)-oxiranylmethoxy)-1H-indol-2-carboxylat

Eine Lösung von Methyl-4-hydroxyindol-2-carboxylat von Schritt (d) (3,35 g) in DMF (7 ml) wurde zu einer Suspension von 60%iger Natriumhydrid-Öl-Dispersion (704 mg) in DMF (10 ml) gegeben, und das Gemisch wurde in einem Eisbad bis zum Aufhören des Aufschäumens gerührt. Eine Lösung von 2S-Glycidyltosylat (J. Org. Chem., 51, 3710 [1986]) (4,0 g) in DMF (7 ml) wurde bei 0°C zugegeben; das Gemisch wurde 3 Stunden lang auf 50°C gehalten, danach gekühlt, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde auf einer 10 × 15 cm Siliciumdioxid-Säule der Chromatographie unter Verwendung von 2%igem MeOH-CH₂Cl₂ als Eluierungsmittel unterzogen; etwa 100-ml-Fractionen wurden gesammelt. Die das Produkt enthaltenden Fractionen wurden zusammengekommen und eingedampft, so daß ein weißer Feststoff (3,6 g) zurückblieb, der aus Isopropanol rekristallisiert wurde. Ausbeute 2,5 g, Schmelzpunkt 141 bis 144°C, [α]_D²⁰ = +8,75° (1,0, CHCl₃).

(f) Methyl 4-[2(S)-hydroxy-3-isopropylamino]-1H-indol-2-carboxylat

Das Epoxid von Schritt (e) (0,56 g) wurde in einem Gemisch von DMF (5 ml), Isopropylamin (5 ml) und Wasser (1 ml) 2 Stunden lang auf 60°C gehalten. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit EtOAc 48 Stunden lang bei 5°C gerührt. Das Produkt wurde durch Filtration gesammelt, Ausbeute 278 mg. Weiteres Produkt wurde aus der Mutterlauge durch Chromatographie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von MeOH-CH₂Cl₂-880"NH₃ (90:10:1) gewonnen, Ausbeute 300 mg. Die Chiralitäts-Umlagerungs-NMR zeigte, daß es sich bei dem Produkt um >93% eines einzigen Enantiomeren handelte. Schmelzpunkt 124 bis 125°C, [α]_D = -9,3° (1,0, 1 M, HCl).

Analyse: C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ :	erforderlich	C, 62,73; H, 7,24; N, 9,14 %
	gefunden	C, 62,48; H, 7,41; N, 9,17 %

(g) Methyl 4-[3-(N-t-butoxycarbonyl-N-isopropylamino)-2(S)-hydroxypropoxy]-1H-indol-2-carboxylat

Das Produkt von Schritt (f) (0,64 g) wurde in trockenem DMF (5 ml) gelöst, eine Lösung von Di-t-butylpyrocarbonat (Fluka, 0,46 g) in DMF (3 ml) wurde zugegeben und die Lösung bei Umgebungstemperatur 2,5 Stunden lang gerührt. Die TLC zeigte, daß die Reaktion beendet war (SiO₂, CHCl₃-MeOH, 8:1). Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde der Chromatographie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von EtOAc-(40-60)Benzin (1:2) als Eluierungsmittel unterzogen. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden zusammengenommen und eingedampft, und der Rückstand wurde unter Benzin auskristallisiert. Ausbeute 0,64 g, Schmelzpunkt 87 bis 88°C, [α]_D = +5,31° (1,0, MeOH).

Analyse: C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₆	erforderlich	C, 62,05; H, 7,44; N, 6,89 %
	gefunden	C, 62,08; H, 7,49; N, 6,77 %

(h) 4-[3-(N-t-Butoxycarbonyl-N-isopropylamino)-2(S)-hydroxypropoxy]-1H-indol-2-carbonsäure

Der Ester von Schritt (g) (0,57 g) wurde in MeOH (6 ml) gelöst und 2 M NaOH (2,1 ml) wurde zugesetzt; das Gemisch wurde 30 min lang auf einem Dampfbad unter Rückfluß gekocht, gekühlt, mit Wasser (5 ml) verdünnt, und MeOH wurde unter Vakuum verdampft. Der wäßrige Rückstand wurde filtriert, und der pH-Wert wurde durch tropfenweise Zugabe von 10%iger Zitronensäure auf 5 eingestellt. Nach einer Rührzeit von 30 Minuten wurde das weiße Präzipitat durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum über P₂O₅ getrocknet, Ausbeute 0,42 g, Schmelzpunkt 170 bis 172°C (Zersetzung). [α]_D = +4,9° (1,0, MeOH).

Analyse: C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₆	erforderlich	C, 61,21; H, 7,19; N, 7,14 %
	gefunden	C, 61,34; H, 6,97; N, 7,07 %

(i) Methyl O-trifluormethansulfonyl-(R)-lactat

Diese Verbindung wurde nach der von Effenberger, u. a., Angew. Chem. Int. Ausg., 1983, 95, 50, beschriebenen Methodologie hergestellt. So wurde eine Lösung von Methyl R-lactat (Aldrich, 4,16 g) und Pyridin (2 ml) in CH₂Cl₂ (10 ml) tropfenweise zu einer gerührten Lösung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Aldrich, 7,86 ml) in CH₂Cl₂ (40 ml) bei <0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt und zum Erwärmen auf etwa 10°C 2 Stunden lang stehen gelassen. Das Gemisch wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, danach über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand auf Siliciumdioxid unter Anwendung von CH₂Cl₂ als Eluierungsmittel chromatographiert. Das Produkt enthaltende Fraktionen wurden eingedampft, um ein bewegliches farbloses Öl, 8,7 g (das Lösungsmittel enthält) zu erhalten. Dieses Material wurde in einem Gefrierschrank aufbewahrt und im nächsten Schritt direkt verwendet.

(j) Methyl[N-1(S)-t-butoxycarbonyl-5-N-benzyloxycarbonylamino-pentyl]-(S)-alaninat

Das Triflat von Schritt (i) wurde in CH₂Cl₂ (15 ml) gelöst und im Laufe von etwa 20 Minuten tropfenweise zu einer Lösung von t-Butyl N^c-benzyloxycarbonyl-S-lysinat (J. Org. Chem., 28, 1251 [1963]) (8,05 g) und Triethylamin (5,6 ml) in CH₂Cl₂ (40 ml) bei <-5°C gegeben. Die Lösung wurde bei 0°C 1 Stunde lang gerührt, dann zum Erwärmen auf Raumtemperatur stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand auf Siliciumdioxid mit EtOAc als Eluierungsmittel chromatographiert. Produktfraktionen wurden eingeengt, um einen Gummi zu erhalten, Ausbeute 5 g. NMR- und Massenspektren stimmten mit der Struktur überein, [α]_D = -24,96° (1,0, EtOAc).

(k) N-[1(S)-t-Butoxycarbonyl-5-N-benzyloxycarbonylamino-pentyl]-(S)-alanin

Der Ester von Schritt (j) (5 g) wurde in MeOH (15 ml) gelöst, und eine Lösung von NaOH (0,66 g) in Wasser (7 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde 5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, danach mit Wasser verdünnt, und MeOH wurde unter Vakuum entfernt. Die zurückbleibende wäßrige Lösung wurde mit Ether (2x) gewaschen und durch die tropfenweise Zugabe von 1 M HCl (16,5 ml) angesäuert. Das resultierende weiße Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet. Ausbeute 3,78 g. Dieses Material wurde wie folgt in das HCl-Salz umgewandelt: Der Feststoff wurde in warmem Dioxan (50 ml) gelöst, filtriert und 3,4 M HCl-Dioxan (3,47 ml) wurde zugesetzt; nach der Zugabe von Ether wurde ein Öl ausgefällt. Die Lösungsmittel wurden verdampft, der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und das zurückgebliebene Dioxan durch Verdampfen entfernt. Das weiße Präzipitat wurde gesammelt und getrocknet. Ausbeute 2 g; weitere 1,4 g wurden durch Gefriertrocknung der Mutterlauge gewonnen. Schmelzpunkt 140 bis 141°C, [α]_D = -7,5° (1,0, Dioxan).

(l) t-Butyl-N-[1(S)-t-butoxycarbonyl-5-N-benzyloxycarbonylamino-pentyl]-(S)-alanyl-(S)-prolinat

Die Säure von Schritt (k) (3,4 g) wurde in DMF (20 ml) gelöst, und N-Methylmorpholin (0,46 ml) wurde zugegeben. Die Lösung wurde in einem Eisbad gekühlt, und es wurde 1-Hydroxybenzotriazol (1,06 g) zugesetzt, worauf Dicyclohexylcarbodiimid (1,79 g) folgte. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt, anschließend wurde eine Lösung von t-Butyl-S-prolinat (J. Amer. Chem. Soc., 82, 3359 [1960]) (1,35 g) in DMF zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden lang bei 4°C gerührt, danach filtriert und unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und filtriert, und das Filtrat wurde nacheinander mit 5%iger Zitronensäure (3x), 5%igem NaHCO₃ (3x) und Salzlösung (1x) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit EtOAc-MeOH (99,5:0,5) als Eluierungsmittel auf Siliciumdioxid chromatographiert. Produktfraktionen wurden zusammengenommen und eingedampft und ergaben 2,2 g, [α]_D = -57,8° (1,03, CHCl₃).

(m) t-Butyl-N-[1(S)-t-butoxycarbonyl-5-aminopentyl]-(S)-alanyl-(S)-prolinat

Die Verbindung von Schritt (l) (5,19 g) wurde in MeOH (50 ml) unter Stickstoff gelöst, und 10%iger Pd-C-Katalysator (0,5 g) wurde zugesetzt. 2,5 Stunden lang wurde Wasserstoff durch die gerührte Suspension geblasen, worauf durch TLC angezeigt wurde, daß die Reaktion abgeschlossen war. Es wurde Stickstoff durch das Gemisch geblasen, und der Katalysator wurde mit Hilfe der Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wurde eingedampft und ergab das Produkt in Form eines farblosen Öls, 3,6 g, $[\alpha]_D = -74,4^\circ$ (1,0, CHCl_3).

(n) t-Butyl-N-[1(S)-t-butoxycarbonyl-5-[4-(3-(N-t-butoxycarbonyl-N-isopropylamino)-2(S)-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamido]pentyl]-(S)-alanyl-(S)-prolinat

Die Indolcarbonsäure von Schritt (h) (2 g) wurde in DMF (20 ml) gelöst und in einem Eisbad gekühlt; 1-Hydroxybenzotriazol (0,69 g) wurde zugesetzt, worauf eine Lösung von Dicyclohexylcarbodiimid (1,05 g) in DMF (5 ml) folgte. Nach einer Rührzeit von 45 Minuten bei 0°C wurde eine Lösung desamins von Schritt (i) (2,18 g) in DMF (10 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 18 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde anschließend filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und filtriert, und das Filtrat wurde nacheinander mit 5%iger Zitronensäure (3 x), 5%igem NaHCO_3 (3 x) und Salzlösung (1 x) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand (3,9 g) wurde auf Siliciumdioxid mit CH_2Cl_2 -MeOH (92:8) als Eluierungsmittel chromatographiert. Produktfraktionen wurden zusammengenommen und eingedampft, so daß ein grauweißer Feststoff, 2,95 g, gewonnen wurde, $[\alpha]_D = -46,7^\circ$ (0,9 MeOH).

Analyse: $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{N}_5\text{O}_{10}$:	erforderlich	C, 62,90; H, 8,42; N, 0,74 %
	gefunden	C, 63,16; H, 8,49; N, 8,63 %

(o) S-Carboxy-5-[4-(2(S)-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-1H-indol-2-ylcarboxamido]pentyl-(S)-alanyl-(S)-prolin

Die Verbindung von Schritt (n) (2,9 g) wurde in einem Gemisch von Trifluoressigsäure-Wasser-Ethylmethylsulfid (9:1:1, 2 ml) gelöst und über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden verdampft, und der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit Ether gewaschen (2 x) und dann gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde auf einer Säule von DE 52 Cellulose (5 x 50 cm) chromatographiert, vor-äquilibriert in 0,005 M NH_4HCO_3 , pH 8, und eluiert mit einem linearen Gradienten 31, 0,005–0,2 M NH_4HCO_3 , pH 8. Eluierungsmittelfractionen wurden durch HPLC (Zorbax C8, 0,2% TFA in 25% H_2O -MeCN) verfolgt. Die reines Produkt enthaltenden Fraktionen wurden zusammengenommen und gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde durch Adsorption auf einer Säule von Zorbax C 18, Waschen mit Wasser und anschließende Eluierung mit MeOH entsalzt. Das Eluierungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde in Wasser gelöst, filtriert und gefriergetrocknet, um das verlangte Produkt in Form eines flockigen weißen Feststoffes zu gewinnen. Ausbeute 1,75 g, $[\alpha]_D = -30,2^\circ$ (1,0, MeOH).

Analyse: $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8 \cdot 3,2\text{H}_2\text{O}$ erforderlich	C, 53,73; H, 7,70; N, 10,80 %
gefunden	C, 53,87; H, 7,75; N, 10,66 %

Beispiel 2 und 3

Die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in einer der Methode in Beispiel 1 analogen Weise hergestellt:

2. N-(1(S)-Carboxy-5-[5-(2(R,S)-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)naphth-2-ylcarboxamido]pentyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolinbistrifluoacetat
3. N-(1(S)-Carboxy-5-[8-(2(R,S)-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)naphth-2-ylcarboxamido]pentyl)-(R,S)-alanyl-(S)-prolinbistrifluoacetat

Die bei der Herstellung der Verbindungen von Beispiel 1 bis 3 verwendeten Stoffe und Reaktionsmittel sind im Handel erhältlich und können nach in der chemischen Literatur beschriebenen Verfahren gewonnen werden.

Biologische Beispiele**(a) Beta-Blockierung in vitro**

Bei einer Analyse der β -Adrenoceptor-Blockierung in der linken Herzkammer eines Meerschweinchens brachte eine einfache konkurrierende Blockierung von Isoprenalin die folgenden Ergebnisse:

	pK_B
Verbindung von Beispiel 1	7,0
Verbindung von Beispiel 2	5,4
Verbindung von Beispiel 3	5,3

(b) ACE-Inhibition in vitro

Bei einer Analyse der Angiotensin-Umwandlungs-Enzym-Inhibition im Ileum von Meerschweinchen brachte die dosisabhängige Inhibition kontraktile Reaktionen auf Angiotensin I die folgenden Ergebnisse:

	EC_{50}
Verbindung von Beispiel 1	1,4 nM
Verbindung von Beispiel 2	13,5 nM
Verbindung von Beispiel 3	10,3 nM