



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 44 848 A1** 2005.04.14

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 44 848.9**

(22) Anmeldetag: **26.09.2003**

(43) Offenlegungstag: **14.04.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 223/16**

C07K 5/06, A61K 31/55, A61K 38/05

(71) Anmelder:

**Solvay Pharmaceuticals GmbH, 30173 Hannover,
DE**

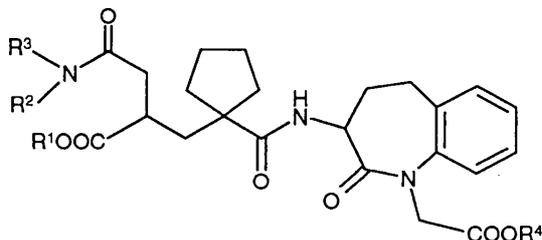
(72) Erfinder:

**Hölthe, Dagmar, 30989 Gehrden, DE; Fischer,
Yvan, 30890 Barsinghausen, DE; Ziegler, Dieter,
30966 Hemmingen, DE; Weske, Michael, 31303
Burgdorf, DE; Michaelis, Katrin, 30175 Hannover,
DE; Karimi-Nejad, Yasmin, 30167 Hannover, DE;
Messinger, Josef, 31319 Sehnde, DE; Pahl, Axel,
29690 Lindwedel, DE; Höfer, Constanze, 30173
Hannover, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Amidomethyl-substituierte I-(Carboxyalkyl)-cyclopentylcarbonylamino-benzazepin-N-essigsäurederivate, Verfahren und Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

(57) Zusammenfassung: Es werden neue Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin die Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, insbesondere Herz-Kreislauf-wirksame Arzneimittel, beschrieben.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue, insbesondere Herz-Kreislauf-wirksame, Amidomethyl-substituierte 1-(Carboxyalkyl)-cyclopentylcarbonylamino-benzazepin-N-essigsäurederivate sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der neuen Amidomethyl-substituierten Benzazepin-N-essigsäurederivate und Zwischenprodukte dieses Verfahrens.

Stand der Technik

[0002] Aus der Schrift EP 0 733 642 A1 sind bereits Herz-Kreislauf-wirksame Benzazepin-, Benzoxazepin- und Benzothiazepin-N-essigsäurederivate mit einem ausgeprägten, das Enzym Neutrale Endopeptidase (= NEP) hemmenden Wirkmechanismus bekannt. Daneben weisen die dort beschriebenen Verbindungen auch noch geringere, das Endothelin konvertierende Enzym (= Endothelin Converting Enzyme; ECE) hemmende Eigenschaften auf.

[0003] Die gastrointestinale Durchblutung fördernde Wirkungen sowie eine protektive Wirkung gegen oxidativen Stress von unter den Umfang der EP 0 733 642 A1 fallenden Verbindungen sind bekannt aus den Schriften EP 0 830 863 A1 und WO 01/03699 A1.

[0004] In der Schrift EP 0 916 679 A1 werden Herz-Kreislauf-wirksame Phosphonsäuresubstituierte Benzazepinon-N-essigsäurederivate mit einem die Enzyme NEP und ECE hemmenden Wirkprofil beschrieben.

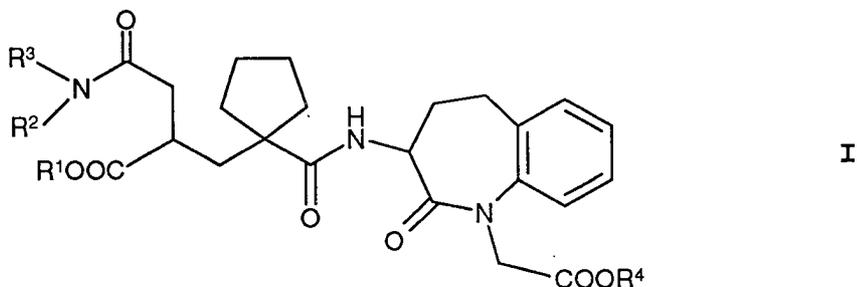
[0005] Aus der Schrift WO 02/094176 A2 sind pharmazeutische Zubereitungen bekannt, welche Verbindungen mit einer vorteilhaften, die Metalloprotease-Enzyme NEP und IGS5 hemmenden Kombinationswirkung enthalten und u.a. Herz-Kreislauf-wirksame Eigenschaften aufweisen. Als geeignete Verbindungen für derartige Kombinations-Zubereitungen werden auch unter den Umfang der Schriften EP 0 733 642 A1 und EP 0 916 679 A1 fallende Verbindungen genannt. Das Enzym IGS5, wie es im Rahmen dieser Erfindung verstanden werden soll, und dessen physiologische Rolle im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-erkrankungen, ist an sich aus der Schrift WO 01/36610 A1 bekannt. Das vorgenannte Enzym IGS5 ist auch bekannt als "human Soluble Endopeptidase" (= hSEP).

Aufgabenstellung

[0006] Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Wirkstoffe mit einem kombinierten, die Enzyme NEP, hSEP und ECE hemmenden Wirkprofil bereitzustellen, welche zur Behandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Herzinsuffizienz und Bluthochdruck geeignet sind.

[0007] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß sich eine erfindungsgemäße Gruppe von neuen Amidomethyl-substituierten 1-(Carboxyalkyl)-cyclopentylcarbonylamino-benzazepin-N-essigsäurederivaten durch ein die Enzyme NEP, hSEP und ECE hemmendes Wirkprofil auszeichnet und daher zur Behandlung von u. a. Herz-Kreislauf-erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Herzinsuffizienz und Bluthochdruck geeignet erscheint.

[0008] Gegenstand der Erfindung sind neue Amidomethyl-substituierte 1-(Carboxyalkyl)-cyclopentylcarbonylamino-benzazepin-N-essigsäurederivate der allgemeinen Formel I,



worin,

R¹ Wasserstoff oder eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet,

R² Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Hydroxyalkyl, dessen Hydroxygruppe gegebenenfalls durch C₂₋₄-Alkanoyl substituiert ist, bedeutet und

R³ C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl; C₁₋₄-Hydroxyalkyl, welches gegebenenfalls durch eine zweite Hydroxygrup-

pe substituiert ist und dessen Hydroxygruppen gegebenenfalls durch C_{2-4} -Alkanoyl substituiert sind; C_{1-4} -Alkylamino- C_{1-4} -alkyl; C_{3-7} -Cycloalkyl; C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl; Phenyl- C_{1-4} -alkyl, dessen Phenylgruppe gegebenenfalls 1-2-fach durch C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy und/oder Halogen substituiert ist; Naphthyl- C_{1-4} -alkyl; C_{3-6} -Oxoalkyl; Phenylcarbonylmethyl, dessen Phenylgruppe gegebenenfalls 1-2-fach durch C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy und/oder Halogen substituiert ist, oder 2-Oxoazepanyl bedeutet, oder

R^2 und R^3 gemeinsam C_{4-7} -Alkylen bedeuten, dessen Methylengruppen gegebenenfalls 1-2-fach durch Carbonyl, Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind und welches gegebenenfalls 1-fach durch C_{1-4} -Alkyl; C_{1-4} -Hydroxyalkyl, dessen Hydroxygruppe gegebenenfalls durch C_{2-4} -Alkanoyl substituiert ist; Sauerstoff; Phenyl oder Benzyl substituiert ist, bedeuten, und

R^4 Wasserstoff oder eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet,

sowie physiologisch verträgliche Salze von Säuren der Formel I und/oder physiologisch verträgliche Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I. Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung die Verbindungen der Formel I enthaltenden Arzneimittel. Ferner sind Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und Zwischenprodukte dieses Verfahrens.

[0009] Sofern in den Verbindungen der Formel I oder in anderen im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen Substituenten C_{1-4} -Alkyl bedeuten oder enthalten, kann dieses jeweils geradkettig oder verzweigt sein. Sofern Substituenten in Verbindungen der Formel I für Halogen stehen, kommen Fluor, Chlor oder Brom in Frage. Chlor ist bevorzugt. Sofern Substituenten C_{2-4} -Alkanoyl enthalten, kann dieses geradkettig oder verzweigt sein. Acetyl ist als C_{2-4} -Alkanoyl bevorzugt.

[0010] Die Verbindungen der Formel I stellen gegebenenfalls durch biolabile Ester bildende Gruppen veresterte Dicarbonsäurederivate dar. Die biolabilen Ester der Formel I stellen in der Regel applizierbare Vorstufen (= "Prodrugs") der freien Säuren dar. Dabei können Monoester oder Diester der Verbindungen der Formel I auftreten. Je nach Applikationsform sind die biolabilen Ester oder die freien Säuren bevorzugt, wobei letztere insbesondere für die intravenöse (= i.v.)-Applikation geeignet sind.

[0011] Als biolabile Ester bildende Gruppen R^1 und R^4 sind Gruppen geeignet, welche unter physiologischen Bedingungen in vivo unter Freisetzung der Carbonsäure gespalten werden können. Beispielsweise eignen sich hierfür C_{1-4} -Alkylgruppen, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl und Isopropyl; C_{1-4} -Alkyloxy- C_{1-4} -alkyloxy- C_{1-4} -alkylgruppen, insbesondere Methoxyethoxymethyl; C_{3-7} -Cycloalkylgruppen, insbesondere Cyclohexyl; C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkylgruppen, insbesondere Cyclopropylmethyl; N,N-Di-(C_{1-4} -alkyl)amino- C_{1-4} -alkylgruppen; gegebenenfalls im Phenylring ein- oder zweifach durch Halogen, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy oder durch eine an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebundene C_{1-4} -Alkylenkette substituierte Phenyl- oder Phenyl- C_{1-4} -alkylgruppen; im Dioxolanring gegebenenfalls durch C_{1-4} -Alkyl substituierte Dioxolanymethylgruppen; oder gegebenenfalls an der Oxy- C_{1-4} -alkylgruppe durch C_{1-4} -Alkyl substituierte C_{2-6} -Alkanoyloxy- C_{1-4} -alkylgruppen. Sofern die einen biolabilen Ester bildende Gruppe eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- C_{1-4} -alkylgruppe darstellt, kann diese eine Alkylenkette mit 1 bis 3, vorzugsweise 1 Kohlenstoffatomen enthalten und steht vorzugsweise für gegebenenfalls substituiertes Benzyl, insbesondere für 2-Chlorbenzyl oder 4-Chlorbenzyl. Sofern die einen biolabilen Ester bildende Gruppe eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe darstellt, deren Phenylring durch eine niedrigere Alkylenkette substituiert ist, kann diese 3 bis 4, vorzugsweise 3 Kohlenstoffatome enthalten und insbesondere Indanyl bedeuten. Sofern die einen biolabilen Ester bildende Gruppe eine gegebenenfalls substituierte C_{2-6} -Alkanoyloxy- C_{1-4} -alkylgruppe darstellt, kann die C_{2-6} -Alkanoylgruppe geradkettig oder verzweigt sein.

[0012] R^1 hat vorzugsweise die Bedeutungen Wasserstoff, Ethyl, Methoxyethoxymethyl oder 4-Chlorbenzyl.

[0013] R^2 hat vorzugsweise die Bedeutungen Wasserstoff oder Methyl.

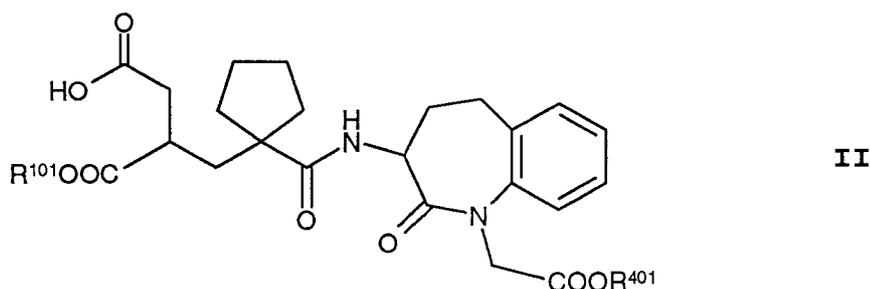
[0014] R^3 hat vorzugsweise die Bedeutungen Isopropyl; Methoxyethyl; 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 3-Acetyloxypropyl; Cyclopropylmethyl; 2-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxyphenylethyl, 2,4-Dimethoxybenzyl; 1-Naphthylmethyl; 3-Oxo-1,1-dimethylbutyl; Phenyl-2-oxoethyl, 2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl oder 3-(2-Oxoazepanyl).

[0015] Sofern R^2 und R^3 gemeinsam C_{4-7} -Alkylen bedeuten, dessen Methylengruppen gegebenenfalls 1-2-fach durch Carbonyl, Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind und welches gegebenenfalls 1-fach durch C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, Sauerstoff, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, ist gegebenenfalls jeweils an Kohlenstoff oder Stickstoff substituiertes Morpholin, Piperidin, Piperazin, 4-Ketopiperazin oder Pyrrolidin bevorzugt. An Kohlenstoff oder Stickstoff unsubstituiertes, C_{4-7} -Alkylen mit gegebenenfalls ersetzten Methylengruppen ist am meisten bevorzugt.

[0016] R⁴ hat vorzugsweise die Bedeutungen Wasserstoff; C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl und Isopropyl; p-Methoxybenzyl oder N,N-Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl.

[0017] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel Isind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 {3-[[1-(2-Ethoxycarbonyl)-4-(isopropylamino)-4-oxobutyl]cyclopentyl]-carbonyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl]essigsäure;
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobuttersäure;
 (3-[[1-(2-Ethoxycarbonyl)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]-carbonyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl]essigsäure;
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxobuttersäure;
 (3-[[1-(2-Ethoxycarbonyl)-4-[(4-methoxybenzyl)amino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]carbonyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl]essigsäure;
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-[(4-methoxybenzyl)amino]-4-oxobuttersäure;
 {3-[[1-[4-(Cyclopropylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-4-oxobutyl]cyclopentyl]-carbonyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl]essigsäure;
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-[(2-oxo-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)amino]-4-oxobuttersäure;
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-morpholin-4-yl-4-oxobuttersäure;
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-[isopropyl(methyl)amino]-4-oxobuttersäure;
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]-4-oxobuttersäure;
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-[3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-4-oxobuttersäure;
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-[ethyl[3-(ethylamino)propyl]amino]-4-oxobuttersäure;
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-oxo-4-(4-oxo-piperidin-1-yl)buttersäure und
 2-[[1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäure.

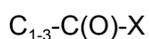
[0018] Erfindungsgemäß werden die neuen Verbindungen der Formel I und deren Salze erhalten, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin R¹⁰¹ und R⁴⁰¹ unabhängig voneinander jeweils eine Säureschutzgruppe bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



worin R² und R³ obige Bedeutungen besitzen, umsetzt, sofern R² und/oder R³ freie Hydroxygruppen enthalten, diese gewünschtenfalls mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,



IV

worin X für eine Fluchtgruppe steht, umsetzt,

sofern R^{101} und/oder R^{401} keine gewünschten, einen biolabilen Ester bildende Gruppen darstellen, diese in den erhaltenen Verbindungen gleichzeitig oder einzeln in beliebiger Reihenfolge nacheinander abspaltet und gewünschtenfalls die jeweils freierwerdenden Säurefunktionen in biolabile Estergruppen überführt, und gewünschtenfalls erhaltene Säuren der Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt, oder Salze der Säuren der Formel I in die freien Säuren überführt und/oder Basen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt oder Säureadditionssalze in freie Basen der Formel I überführt.

[0019] Als physiologisch verträgliche Salze von Säuren der Formel I kommen jeweils deren Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Ammoniumsalze in Frage, beispielsweise deren Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze, deren physiologisch verträgliche, pharmakologisch neutrale organische Salze mit Aminen wie beispielsweise Ammoniak, Diethylamin, tert.-Butylamin, N-Methylglucamin, Cholin, oder mit Aminosäuren wie beispielsweise Arginin. Sofern in Verbindungen der Formel I die Substituenten R^2 und/oder R^3 basische Gruppen, insbesondere Stickstoff, enthalten, können die Verbindungen der Formel I auch in Form von Säureadditionssalzen auftreten. Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I kommen deren übliche Salze mit anorganischen Säuren, beispielsweise Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Halogenwasserstoffsäuren, vorzugsweise Chlorwasserstoffsäure, oder mit organischen Säuren, beispielsweise niederen aliphatischen Mono-, Di- oder Tricarbonensäuren wie Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, oder mit Sulfonsäuren, beispielsweise Niederalkansulfonsäuren wie Methansulfonsäure, in Frage.

[0020] Als Säureschutzgruppen R^{101} und R^{401} können an sich zum Schutz von Carbonsäurefunktionen übliche Schutzgruppen gewählt werden, die anschließend nach an sich bekannten Methoden wieder abgespalten werden können. Geeignete Schutzgruppen für Carbonsäuren sind beispielsweise bekannt aus McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press und Green, Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience Publication, in der jeweils jüngsten Auflage. Als Säureschutzgruppen können auch einen biolabilen Ester bildende Gruppen eingesetzt werden. Die bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III erhaltenen Verbindungen stellen in diesen Fällen bereits erfindungsgemäße Ester der Formel I dar.

[0021] Als Säureschutzgruppen R^{101} und R^{401} eignen sich insbesondere solche Gruppen, welche sich unabhängig voneinander selektiv abspalten oder selektiv einführen lassen. Als Beispiele für unter unterschiedlichen Bedingungen abspaltbare Säureschutzgruppen, welche auch biolabile Ester bildende Gruppen darstellen können, seien genannt: unverzweigte niedere Alkylgruppen wie Ethyl, welche unter basischen Bedingungen verhältnismäßig leicht abgespalten werden können; verzweigte niedere Alkylgruppen wie tert.-Butyl, welche leicht durch Säuren wie Trifluoressigsäure abgespalten werden können; gegebenenfalls im Phenylring substituierte Phenylmethylgruppen wie Benzyl, welche leicht hydrogenolytisch oder auch unter basischen Bedingungen abgespalten werden können; im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkoxy substituierte Phenylmethylgruppen wie p-Methoxybenzyl, welche unter oxidativen Bedingungen, beispielsweise unter der Einwirkung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (= DDQ) oder Cerammoniumnitrit relativ leicht abgespalten werden; oder die an sich bekannten Silicium-haltigen Schutzgruppen, die durch Fluorid-Ionen leicht abgespalten werden können. Die Auswahl geeigneter Schutzgruppen zur Erzielung eines gewünschten Substitutionsmusters ist dem Fachmann bekannt.

[0022] Die Verbindungen der Formel I enthalten zwei chirale Kohlenstoffatome, nämlich das die Amidseitenkette tragende Kohlenstoffatom in 3-Stellung des Benzazepingerüsts (= C_b^*) und das den Rest "-COOR¹" tragende Kohlenstoffatom (= C_a^*). Die Verbindungen können somit in insgesamt vier stereoisomeren Formen vorliegen. Die vorliegende Erfindung umfaßt sowohl die Gemische von Stereoisomeren bzw. Enantiomeren, wie auch die isomerenreinen Verbindungen der Formel I. Bevorzugt sind isomerenreine Verbindungen der Formel I. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin das die Amidseitenkette tragende Kohlenstoffatom in 3-Stellung des Benzazepingerüsts die "S"-Konfiguration aufweist. Bezüglich des den Rest "-COOR¹" tragenden chiralen Kohlenstoffatoms " C_a^* " wird der erfindungsgemäß bevorzugten Konfiguration der Verbindungen der Formel I im Rahmen dieser Erfindung vorläufig die Konfigurationsbezeichnung "rel1" zugeordnet (siehe den experimentellen Teil). Durch Analogiebetrachtungen an geeigneten Verbindungen bekannter Konfiguration kann abgeleitet werden, daß die bevorzugte Konfiguration "rel1" an dem chiralen Zentrum " C_a^* " voraussichtlich ebenfalls die "S"-Konfiguration ist.

[0023] Die Umsetzung der Säuren der Formel II mit den Aminen der Formel III kann nach an sich zur Bildung von Amidgruppierungen durch Aminoacylierung üblichen Methoden ausgeführt werden. Als Acylierungsmittel können die Carbonsäuren der Formel II oder deren reaktionsfähige Derivate eingesetzt werden. Als reaktionsfähige Derivate kommen insbesondere gemischte Säureanhydride und Säurehalogenide in Frage. So können beispielsweise Säurechloride oder Säurebromide der Säuren der Formel II oder gemischte Ester der Säuren

der Formel II mit organischen Sulfonsäuren, beispielsweise mit gegebenenfalls durch Halogen substituierten Niederalkansulfonsäuren wie Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder mit aromatischen Sulfonsäuren wie z. B. Benzolsulfonsäuren oder mit durch niederes Alkyl oder Halogen substituierten Benzolsulfonsäuren, z. B. Toluolsulfonsäuren oder Brombenzolsulfonsäuren, eingesetzt werden. Die Acylierung kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur (= RT) erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol oder cyclische Ether wie Tetrahydrofuran (= THF) oder Dioxan oder Gemische dieser Lösungsmittel.

[0024] Die Acylierung kann zweckmäßig, insbesondere wenn als Acylierungsmittel ein gemischtes Anhydrid der Säuren der Formel II mit einer Sulfonsäure verwendet wird, in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes durchgeführt werden. Als säurebindende Mittel eignen sich beispielsweise in dem Reaktionsgemisch lösliche organische Basen wie tertiäre Stickstoffbasen, beispielsweise tert.-Niederalkylamine und Pyridine wie z. B. Triethylamin, Tripropylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, 4-Diethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin. Im Überschuß eingesetzte organische Basen können gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen.

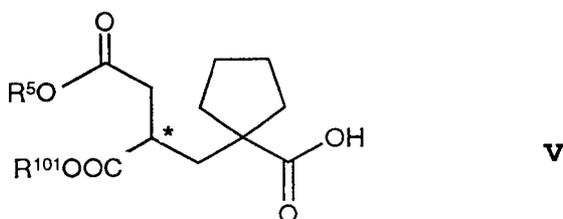
[0025] Falls als Acylierungsmittel die Säuren der Formel II selbst eingesetzt werden, kann die Umsetzung der Aminoverbindungen der Formel III mit den Carbonäuren der Formel II zweckmäßig auch in Gegenwart eines z.B. aus der Peptidchemie als zur Amidbildung geeignet bekannten Kopplungsreagenzes durchgeführt werden. Als Beispiel von Kopplungsreagenzien, welche die Amidbildung mit den freien Säuren dadurch fördern, daß sie mit der Säure in situ unter Bildung eines reaktionsfähigen Säurederivates reagieren, seien insbesondere genannt: Chlorameisensäureethylester, Alkylcarbodiimide, z. B. Cycloalkylcarbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid (= EDC), Carbonyldiimidazol und N-Niederalkyl-2-Halogenpyridiniumsalze, insbesondere Halogenide oder Toluolsulfonate. Die Umsetzung in Gegenwart eines Kopplungsreagenzes kann zweckmäßig bei Temperaturen von -30° bis $+50^{\circ}\text{C}$ in Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen und/oder aromatischen Lösungsmitteln und gegebenenfalls in Gegenwart eines vorstehend beschriebenen säurebindenden Amins durchgeführt werden.

[0026] In den durch Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III erhaltenen Verbindungen, worin R^2 und/oder R^3 freie Hydroxygruppen enthalten, können diese gewünschtenfalls auf an sich bekannte Weise mit einer Verbindung der Formel IV umgesetzt werden. In Verbindungen der Formel IV steht die Fluchtgruppe X beispielsweise für Halogen, bevorzugt für Chlor.

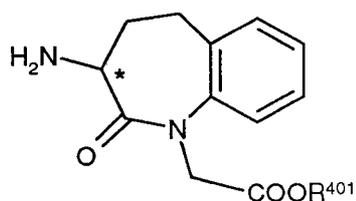
[0027] Aus den durch Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III erhaltenen Verbindungen können die Schutzgruppen R^{101} und R^{401} , sofern diese keine gewünschten, einen biolabilen Ester bildende Gruppen darstellen, auf an sich bekannte Weise und gewünschtenfalls selektiv abgespalten werden.

[0028] Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und nötigenfalls gereinigt werden, beispielsweise durch Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (= High Performance Liquid Chromatography, HPLC).

[0029] Die Ausgangsverbindungen der Formel II können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel V,



worin R^5 eine Säureschutzgruppe bedeutet und R^{101} obige Bedeutung besitzt, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI,



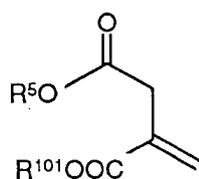
VI

worin R⁴⁰¹ obige Bedeutung besitzt, umsetzt und anschließend die Säureschutzgruppen R⁵ auf an sich bekannte Weise wieder abspaltet. Die Umsetzung kann auf eine an sich für Aminoacylierungen bekannte Weise durchgeführt werden, beispielsweise entsprechend der oben für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III angegebene Weise. Zur Vermeidung unerwünschter Nebenreaktionen kann es vorteilhaft sein, die Säureschutzgruppen R⁵ mittels einer nicht in alkalischem Medium arbeitenden Methode abzuspalten und demzufolge entsprechend geeignete Säureschutzgruppen R⁵ auszuwählen.

[0030] Die Amine der Formel III sind an sich bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Verbindungen hergestellt werden.

[0031] Die reaktiven Säurederivate der Formel IV sind an sich bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Verbindungen hergestellt werden. Es handelt sich dabei um geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Carbonsäurederivate.

[0032] Verbindungen der Formel V können hergestellt werden, indem man Acrylesterderivate der allgemeinen Formel VII,

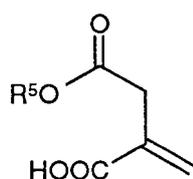


VII

worin R¹⁰¹ und R⁵ obige Bedeutungen besitzen, mit Cyclopentancarbonsäure umsetzt. Die Reaktion kann auf an sich bekannte Weise unter den Bedingungen einer Michael-Addition in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel durch Reaktion der Cyclopentancarbonsäure mit einer starken, zur Bildung des Dianions der Cyclopentancarbonsäure befähigten Base und anschließende Umsetzung mit dem Acrylesterderivat der Formel VII erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich Ether, insbesondere cyclische Ether wie THF. Als starke Basen eignen sich nicht-nucleophile organische Alkalimetallamide oder Alkalimetall-Niederalkyle wie Lithiumdiisopropylamid oder n-Butyllithium. Zweckmäßigerweise wird die Cyclopentancarbonsäure in THF mit zwei Äquivalenten n-Butyllithium umgesetzt und das Reaktionsgemisch wird anschließend mit der Verbindung der Formel VII weiter umgesetzt. Die Reaktionstemperatur kann zwischen -80 ° und 0 °C betragen.

[0033] Verbindungen der Formel VI sind bekannt, beispielsweise aus der Schrift EP 0 733 642 A1, und können in Form ihrer Racemate oder auch in isomerenreiner Form nach den dort beschriebenen oder dazu analogen Methoden hergestellt werden.

[0034] Verbindungen der Formel VII können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel VIII,



VIII

worin R⁵ eine Säureschutzgruppe darstellt, auf an sich bekannte Weise mit einem gewünschten Alkohol verestert.

[0035] Verbindungen der Formel VIII können beispielsweise erhalten werden, indem man Itakonsäureanhydrid unter an sich bekannten, die Anhydridgruppe öffnenden Bedingungen mit einem zur Bildung der Säureschutzgruppe R⁵ befähigten Reagenz wie einem entsprechend substituierten Alkohol, umsetzt.

[0036] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen werden die chiralen Zentren in den Ausgangsverbindungen der Formel V und der Formel VI nicht verändert, so daß je nach Art der Ausgangsverbindungen schließlich isomerenreine Verbindungen der Formel I oder Isomerengemische erhalten werden können. Zur Herstellung von stereochemisch einheitlichen Verbindungen der Formel I werden zweckmäßigerweise stereochemisch einheitliche Verbindungen der Formel V mit stereochemisch einheitlichen Verbindungen der Formel VI umgesetzt. Falls eine enantiomerenreine Verbindung der Formel V mit einer racemischen Verbindung der Formel VI oder eine racemische Verbindung der Formel V mit einer enantiomerenreinen Verbindung der Formel VI umgesetzt werden, wird jeweils ein Gemisch aus zwei Diastereomeren erhalten, welches gewünschtenfalls auf der Stufe der Verbindungen der Formel II oder auf der Stufe der Verbindungen der Formel I auf an sich bekannte Weise getrennt werden kann. Die Umsetzung von racemischen Verbindungen der Formel V mit racemischen Verbindungen der Formel VI ergibt entsprechende Gemische aus vier Isomeren, welche gewünschtenfalls auf an sich bekannte Weise getrennt werden können, beispielsweise durch HPLC-Trennung an gegebenenfalls chiralen Trennmaterialien.

[0037] Die Verbindungen der Formel V besitzen an dem den Rest "-COOR¹⁰¹" tragenden Kohlenstoffatom ein Chiralitätszentrum und werden bei der Synthese aus Acrylesterderivaten der Formel VII in Form ihrer Racemate erhalten. Die optisch aktiven Verbindungen können im Prinzip aus den racemischen Gemischen in an sich bekannter Weise erhalten werden, z. B. durch chromatographische Trennung an chiralen Trennmaterialien oder durch Umsetzung mit geeigneten optisch aktiven Basen, z. B. α -Methylbenzylamin, Cinchonidin oder Pseudoephedrin, und anschließende Auftrennung in ihre optischen Antipoden durch fraktionierte Kristallisation der gewonnenen Salze.

[0038] Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zeichnen sich durch interessante pharmakologische Eigenschaften aus. Insbesondere hemmen die Substanzen das Enzym Neutrale Endopeptidase (= NEP). NEP ist ein Enzym, welches den Abbau endogener natriuretischer Peptide, z. B. des Atrialen Natriuretischen Peptids (= ANP) bewirkt. Durch ihre Hemmwirkung auf die NEP-Aktivität vermögen die Substanzen die biologische Aktivität und Lebensdauer der durch NEP angreifbaren natriuretischen Peptide, insbesondere des ANP, zu verbessern und eignen sich deshalb für die Behandlung von durch die Wirkung derartiger Hormone günstig beeinflussten Krankheitszuständen, vor allem von Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere von Herzinsuffizienz.

[0039] Bei Herzinsuffizienz kommt es durch eine krankheitsbedingte reduzierte Auswurfleistung des Herzens zu einem reflektorisch erhöhten peripheren Gefäßwiderstand. Dadurch muß der Herzmuskel gegen eine erhöhte Nachlast anpumpen. Dies führt in einem Teufelskreis zu erhöhter Anstrengung für das Herz und verschlechtert die Situation weiter. Die Erhöhung des peripheren Widerstandes wird unter anderem durch das vasoaktive Peptid Endothelin (= ET-1) vermittelt. Endothelin ist die stärkste derzeit bekannte körpereigene vasostriktorische Substanz und entsteht aus der Vorstufe Big-Endothelin (= Big-ET-1). An der Umwandlung von Big-ET-1 zu ET-1 wirken nach heutiger Kenntnis verschiedene Enzyme mit, unter anderem die Enzyme ECE und hSEP (siehe hierzu z. B. WO 02/094176).

[0040] Beim Krankheitsbild der Herzinsuffizienz kommt es durch die verminderte kardiale Auswurfleistung und die Erhöhung des peripheren Widerstandes zu Rückstauphänomenen des Blutes in den Lungenkreislauf und das Herz selbst. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Wandspannung des Herzmuskels im Bereich der Vorhöfe und Kammern. In einer solchen Situation funktioniert das Herz wie ein endokrines Organ und sezerniert unter anderem das Peptid ANP in die Blutbahn. Durch seine ausgeprägt vasodilatorische und natriuretisch/diuretische Aktivität bewirkt ANP sowohl eine Reduktion des peripheren Widerstandes als auch eine Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens. Die Konsequenz ist eine ausgeprägte Vor- und Nachlastsenkung. Dies stellt einen endogenen kardioprotektiven Mechanismus dar. Dieser positive endogene Mechanismus ist dadurch limitiert, daß ANP nur eine sehr kurze Halbwertszeit im Plasma hat. Grund dafür ist, daß das Hormon sehr schnell durch die NEP abgebaut wird.

[0041] Die erfindungsgemäßen Verbindungen vermindern durch eine Hemmung der ECE-Aktivität und eine zusätzliche Hemmung der hSEP-Aktivität die Entstehung von Endothelin und wirken so einer Erhöhung des peripheren Widerstandes entgegen, was in der Konsequenz zu einer Entlastung des Herzmuskels führt. Die bisherigen Befunde legen außerdem nahe, daß die erfindungsgemäßen Substanzen durch eine Hemmung der NEP-Aktivität zu höheren ANP-Spiegeln und einer verlängerten Wirkdauer von ANP führen. Dies sollte zu einer Verstärkung des ANP-vermittelten endogenen kardioprotektiven Wirkmechanismus führen und den Substanzen der Formel I eine hohe Effektivität bezüglich einer Verstärkung der diuretisch/natriuretischen ANP-induzierten Aktivitäten verleihen.

[0042] NEP ist nicht nur an dem Abbau von ANP sondern auch am Abbau von Endothelin beteiligt. Daraus folgt, daß eine reine NEP-Inhibition neben der erwünschten Erhöhung der ANP-Spiegel auch zu einer ungünstigen Erhöhung der Endothelinspiegel führen würde. Aus diesem Grunde ist ein gemischtes Profil aus NEP-, hSEP- und einem gewissen Anteil an ECE-Inhibition als besonders günstig anzusehen, da es sowohl den Abbau des natriuretisch/diuretisch wirkenden ANPs verhindert (NEP-Blockade), als auch gleichzeitig die Entstehung von Endothelin inhibiert (hSEP- und ECE-Hemmung). Dadurch kann der negative Begleiteffekt reiner NEP-Inhibitoren (nämlich unerwünschte Erhöhung der Endothelinspiegel) positiv beeinflusst werden.

[0043] Das kombinierte Wirkprofil von Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der NEP, der hSEP und, in geringerem Ausmaß, auch des ECE, lassen die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders geeignet erscheinen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheitszuständen wie Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, aber auch Bluthochdruck, einschließlich sekundärer Formen des Bluthochdrucks wie renaler oder pulmonaler Hochdruck, Herzversagen (= heart failure), Angina pectoris, Herzarrhythmien, Myokardinfarkt, Myokardhypertrophie (= cardiac hypertrophy), cerebrale Ischämien, periphere Gefäßerkrankung (= peripheral vascular disease), sexuelle Fehlfunktionen (= sexual dysfunction), subarachnoidale Hämorrhagie (= subarachnoidal hemorrhage), chronische obstruktive Lungenerkrankung (= chronic obstructive pulmonary disease, COPD), Asthma, Nierenerkrankungen (= renal disease), Atherosklerose und Schmerz bei kolorektalem oder Prostatakrebs in größeren Säugetieren, insbesondere Menschen.

[0044] Auffallend ist die überraschend gute Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I nach i.v.-Applikation im Hinblick auf ihre blutdruckregulierende, insbesondere blutdrucksenkende Wirkung.

Beschreibung der pharmakologischen Testmethoden

[0045] Die angegebenen Beispielsnummern beziehen sich auf die nachstehend beschriebenen Herstellungsbeispiele.

1. In vitro-Untersuchung der NEP-Hemmwirkung der Substanzen

[0046] Zum Nachweis für die Hemmwirkung der erfindungsgemäßen Substanzen auf die NEP wurde in einem Standardtest in vitro die inhibitorische Wirkung der Substanzen auf den durch die enzymatische Aktivität der NEP stattfindenden hydrolytischen Abbau des Polypeptids Mca-Asp-Ile-Ala-Trp-Phe-Dpa-Thr-Pro-Glu-His-Val-Val-Pro-Tyr-Gly-Leu-Gly-COOH untersucht. Dabei wurde als Maß für die inhibitorische Wirksamkeit der Substanzen deren IC_{50} -Wert bestimmt. Der IC_{50} -Wert einer enzyminhibierend wirksamen Testsubstanz ist diejenige Konzentration der Testsubstanz, bei der 50 % der enzymatischen Aktivität der NEP blockiert wird.

Testpuffer:	100 mM Tris pH 7.0, 250 mM NaCl
Enzym:	lösliche, human rekombinante NEP Prof. Crine, Universität Montreal, Kanada Stammlösung: 100 µg/ml in 20 mM Tris pH 7.0, Arbeitslösung: Stammlösung mit Testpuffer auf 2 µg/ml verdünnt
Substrat:	Mca*-Asp-Ile-Ala-Trp-Phe-Dpa**-Thr-Pro-Glu-His-Val-Val-Pro-Tyr-Gly-Leu-Gly-COOH; ein Fluoreszenz-gelöschtes Big-ET-1 Analogon, d.h. ein über das Fluoreszenzsignal nachweisbares Substrat von Metalloproteasen, insbesondere der NEP und ECE-1. Die Fluoreszenz des MCA-Fluorophors ist zunächst durch die Anwesenheit des "Quenchers" Dpa gelöst.
	*Mca = (7-Methoxycoumarin-4-yl)
	**Dpa = (3-[2,4-Dinitrophenyl]-L-2,3-diaminopropionyl) von Fa. Polypeptide Laboratories, Wolfenbüttel, Deutschland
Stammlösung:	100 µM in Testpuffer
Testsubstanzen:	Alle Substanzen wurden in DMSO gelöst (10 mM) und auf die zu testende Konzentration mit Testpuffer verdünnt.

[0047] 70 µl Testpuffer, 10 µl Enzym-Arbeitslösung und 10 µl Testsubstanz-Lösung wurden in einem Eppen-

dorfgefäß gemischt und bei 37 °C 15 Minuten (= Min.) lang vorinkubiert. Dann wurden 10 µl Substrat Stamm-lösung zugefügt und der Testansatz wurde 60 Min. lang bei 37 °C inkubiert. Die enzymatische Reaktion wurde dann durch 5-minütiges Heizen auf 95 °C beendet. Nach Zentrifugation (Heraeus Biofuge B, 3 Min.) wurde der flüssige Überstand in der HPLC gemäß der nachfolgenden Vorschrift untersucht.

[0048] Das Substrat wurde mittels "reversed phase" HPLC Technik (CC 125/4 Nucleosil 300/5 C₁₈ RP-Säule mit CC 8/4 Nucleosil 100/5 C18-Vorsäule, Fa. Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) von Spaltprodukten getrennt. Hierzu injizierte man 60 µl der Testmischung in die Probenaufgabe der HPLC und eluierte die Säule anschließend bei einer Flussrate von 1 ml/min mit folgendem Gradienten:

Mobile Phase A: 100% H₂O + 0.5M H₃PO₄ pH 2.0

Mobile Phase B: 100% Acetonitril + 0.5M H₃PO₄

0 – 2 Min.	20 % B
2 – 6 Min.	20 – 60 % B
6 – 8 Min.	60 % B
8 – 10 Min.	60 – 90 % B
10 – 13 Min.	90 % B
13 – 15 Min.	90 – 20 % B

[0049] Alle Peptide wurden durch Absorption bei 214 nm und durch Fluoreszenz mit einer Exzitationswellenlänge von 328 nm und einer Emissionswellenlänge von 393 nm detektiert.

[0050] Bei der enzymatischen Spaltung des Peptids gelangen das Fluorophor (= Mca) und der Quencher in verschiedene Peptidfragmente, wodurch die Effektivität des Quenches verringert wird. Dies führt zu einer Zunahme der Fluoreszenz. Das zunehmende Fluoreszenzsignal (entspricht der Fläche, A) des HPLC-Peaks des Peptides mit dem nicht gelöschten ("gequenchten") Mca-Fluorophor wird für die weiteren Berechnungen verwendet. Dieses Signal wurde für Proben mit (= A_{inhib}) und ohne (= A_{control}) Testsubstanz der Formel I verglichen und es wurde der Wert "% Inhibition" auf der Grundlage der jeweiligen Peakflächen nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 \cdot (1 - A_{\text{inhib}}/A_{\text{control}})$$

[0051] Alle Proben wurden in Duplikaten gemessen und aus diesen wurden Mittelwerte berechnet. Ein Standard-Inhibitor (10 nM Thiorphan) und eine Lösungsmittelkontrolle (0.1 % DMSO) wurden als Qualitätskontrollen bei jedem Lauf ebenfalls vermessen.

[0052] In diesem Testmodell zeigten die in der nachfolgend aufgeführten Tabelle 1 aufgeführten Testsubstanzen der Formel I die nachfolgend angegebenen IC₅₀-Werte:

Tabelle 1: NEP-inhibierende Wirkung der Testsubstanzen in vitro

Beispiel Nr.	IC ₅₀ (NEP)
3	17,9
10	37
16	20,0
17	<1
19	18,2
20	12,9
21	16,9
23	10,6
24	11,1
25	15,5
27	7,8
31	4,0
43	3,2

2. In vitro-Untersuchung der hSEP-Hemmwirkung der Substanzen

[0053] Zum Nachweis für die Hemmwirkung der erfindungsgemäßen Substanzen auf die hSEP wurde in einem Standardtest in vitro die inhibitorische Wirkung der Substanzen auf den durch die enzymatische Aktivität der hSEP stattfindenden hydrolytischen Abbau des Polypeptids Mca-Asp-Ile-Ala-Trp-Phe-Dpa-Thr-Pro-Glu-His-Val-Val-Pro-Tyr-Gly-Leu-Gly-COOH untersucht. Dabei wurde als Maß für die inhibitorische Wirksamkeit der Substanzen deren IC_{50} -Wert bestimmt. Der IC_{50} -Wert einer enzyminhibierend wirksamen Testsubstanz ist diejenige Konzentration der Testsubstanz, bei der 50 % der enzymatischen Aktivität der hSEP blockiert wird.

Testpuffer: 100 mM Tris pH 7.0, 250 mM NaCl
 Enzym: His6-tagged hSEP Ektodomäne von Fa. Innogenetics, Ghent, Belgien
 Stammlösung: 53 mg/ml in 20 mM HEPES pH 7.2, 5% Glycerin, 0.005% Tween20, 100 mM NaCl, Reinheit > 99% Arbeitslösung: Stammlösung mit Testpuffer auf 10 mg/ml verdünnt
 Substrat: Mca-Asp-Ile-Ala-Trp-Phe-Dpa-Thr-Pro-Glu-His-Val-Val-Pro-Tyr-Gly-Leu-Gly-COOH; Fluoreszenz-gelöschtes Big-ET-1 Analogon. Stammlösung: 100 μ M in Testpuffer von Fa. Polypeptide Laboratories, Wolfenbüttel, Deutschland

Testsubstanzen: Alle Substanzen wurden in DMSO gelöst (10 mM) und auf die zu testende Konzentration mit Testpuffer verdünnt.

[0054] Die Testdurchführung sowie die HPLC-Prozedur erfolgten analog zu der vorstehend für die Bestimmung der in vitro-Hemmwirkung der Testsubstanzen auf die NEP angegebenen Weise. Als Standard-Inhibitor in der HPLC-Prozedur dienten 10 nM Phosphoramidon.

[0055] In diesem Testmodell zeigten die in der nachfolgend aufgeführten Tabelle 2 aufgeführten Testsubstanzen der Formel I die nachfolgend angegebenen IC_{50} -Werte:

Tabelle 2: hSEP-inhibierende Wirkung der Testsubstanzen in vitro

Beispiel Nr.	IC_{50} (hSEP)
2	21,4
3	7,8
10	25,3
16	15,0
17	24,0
19	9,5
20	36,3
23	17,3
24	27,0
25	3,4
27	26,8
28	11,9
31	12,3
43	2,9

3. In vivo-Untersuchung der Hemmwirkung der Substanzen auf die Bildung von ET-1 aus Big-ET-1 in Ratten

[0056] Zum Nachweis für die Hemmwirkung der erfindungsgemäßen Substanzen auf die Bildung von ET-1 aus Big-ET-1 wurde in einem Standardtest in vivo die inhibitorische Wirkung der Testsubstanzen auf den durch die enzymatische Aktivität von ECE und verwandten Enzymen wie der hSEP stattfindenden hydrolytischen Abbau von Big-ET-1 zu ET-1 untersucht. ET-1 ist eine körpereigene stark vasokonstriktorisch wirksame Substanz.

Ein Anstieg des ET-1-Spiegels führt zu einer Blutdrucksteigerung. Bei Infusion von Big-ET-1 erfolgt eine Blutdruck-Steigerung in dem Maße, wie aus diesem durch enzymkatalysierte Spaltung von Big-ET-1 das ET-1 entsteht. Als Maß für die enzyminhibitorische Wirkung der Substanzen wurde deren Hemmwirkung auf den durch Infusion von Big-ET-1 induzierten Blutdruckanstieg bestimmt.

[0057] Ratten (Sprague-Dawley, CRLD = Charles River) wurden mit 1 ml/kg Rompun/Ketavet 1:1 narkotisiert. Ein Druckaufnehmer (Statham) wurde zwecks Blutdruckmessung in die Arteria carotis plaziert. Eine Jugularvene wurde für die Substanzapplikation, die andere für die Big-ET-1-Applikation kanüliert. Nach einer Ruhephase von 20 Minuten wurde den Ratten die entsprechende Testsubstanz der Formel I in einer Konzentration von in der Regel 10 µmol/kg, bzw. ein Vehikel appliziert. Fünf Minuten später infundierte man 0,5 nmol/kg Big-ET-1 über einen Zeitraum von einer Minute. Der systolische (SAP = systolic arterial pressure) und der diastolische (DAP = diastolic arterial pressure) Blutdruck sowie die Herzfrequenz wurden jeweils vor Substanzgabe bzw. vor Big-ET-Applikation und jeweils alle fünf Minuten über einen Zeitraum von 30 Minuten nach Big-ET-Applikation mit Hilfe des Druckaufnehmers auf an sich bekannte Weise gemessen. Aus den Meßwerten errechnete man die maximale Big-ET-induzierte Blutdruckzunahme und die maximale Herzfrequenzsenkung als Differenz zwischen dem zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung der Big-ET-Wirkung (typischerweise nach 5 Min.) und dem vor Big-ET-Infusion gemessenen Wert. Darüberhinaus wurde das Integral der Blutdruckkurve unter dem Einfluß von auf Big-ET-1 über 30 Minuten (AUC = area under the curve) ermittelt. Der AUC-Wert gibt Auskunft über die gesamte Höhe und Dauer der Big-ET-Wirkung bzw. deren Dämpfung durch Substanzen; der AUC-Wert kann also – neben der maximalen Big-ET-Wirkung – eine zusätzliche Information über den Substanzeffekt liefern, etwa für den Fall, daß die Substanzen z.B. die maximale Big-ET-Wirkung nicht oder wenig beeinflussen, das Abklingen dieser Wirkung aber deutlich beschleunigen.

[0058] In der nachfolgenden Tabelle 3 wird die prozentuale Hemmung des maximalen Big-ET-1-Effektes auf den systolischen arteriellen Blutdruck (SAP) nach i.v.-Applikation der Testsubstanzen gegenüber einer Vehikel-Applikation angegeben:

Tabelle 3: in vivo-Untersuchung der antihypertensiven Eigenschaften der Testsubstanzen i.v.

Beispiel Nr.	% Substanz-bedingte Hemmung des maximalen Big-ET-Effektes auf SAP vs. Kontrolle
2	- 53
3	- 94
4	- 95
8	- 113
14	- 59 (3 µmol)
16	- 45
17	- 46
20	- 67
21	- 43
23	- 40
24	- 54
26	- 53
29	- 49
32	- 52
34	- 78
35	- 63
38	- 48 (3 µmol)
44	-75

[0059] Die ECE-inhibitorischen Eigenschaften der Substanzen der Formel I können in einem Standard-Test in vitro nachgewiesen werden.

[0060] Die Verbindungen der Formel I können in üblichen pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden. Die zu verwendenden Dosen können individuell verschieden sein und variieren naturgemäß je nach Art des zu behandelnden Zustandes und der verwendeten Substanz. Im allgemeinen eignen sich zur Applikation am Menschen und an größeren Säugetieren jedoch Arzneiformen mit einem Wirkstoffgehalt von 0,2 bis 500 mg, insbesondere 10 bis 200 mg Wirkstoff pro Einzeldosis. Die Verbindungen können erfindungsgemäß zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in festen oder flüssigen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten sein. Als Beispiele fester Präparate seien oral applizierbare Präparate wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver oder Granulate genannt, oder auch Suppositorien. Diese Präparate können pharmazeutisch übliche anorganische und/oder organische Trägerstoffe, wie z. B. Talkum, Milchzucker oder Stärke, neben pharmazeutisch üblichen Hilfsmitteln, beispielsweise Gleitmitteln oder Tabletten Sprengmitteln, enthalten. Flüssige Präparate wie Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe können die üblichen Verdünnungsmittel wie Wasser, Öle und/oder Suspensionsmittel wie Polyethylenglykole und dergleichen enthalten. Es können zusätzlich weitere Hilfsstoffe zugegeben werden, wie z. B. Konservierungsmittel, Geschmackskorrigenzien und dergleichen.

[0061] Die Wirkstoffe können mit den pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in an sich bekannter Weise gemischt und formuliert werden. Zur Herstellung fester Arzneiformen können die Wirkstoffe beispielsweise mit den Hilfs- und/oder Trägerstoffen in üblicher Weise gemischt und naß oder trocken granuliert werden. Das Granulat oder Pulver kann direkt in Kapseln abgefüllt oder in üblicher Weise zu Tablettenkernen verpreßt werden. Diese können gewünschtenfalls in bekannter Weise dragiert werden.

[0062] Die nachfolgend angeführten Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie in ihrem Umfang zu beschränken.

[0063] Die Massenspektren wurden mit der folgenden Methode gemessen:

HPLC-MS:

API100 Quadrupol Massenspektrometer (PE Applied Biosystems) gekoppelt an eine LC200 Pumpe (PE). Elektrospray Ionisierung, positiver Modus. Scan Bereich m/z 100 bis 1000. Software Mass-Chrom 1.2. Säule Xterra® (4,6 mm × 50 mm, 2,5 µm).

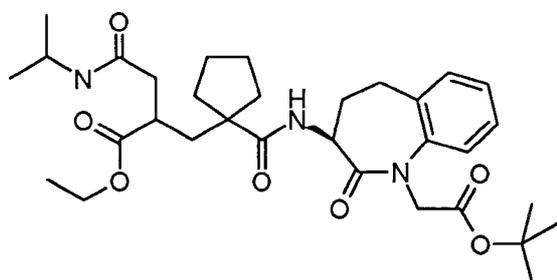
Lösungsmittelsystem:

Wasser (10 mM Ammoniumacetat, pH 5) und Acetonitril, linearer Gradient von 5 % Acetonitril auf 95 % in 10 Min.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1:

2-[[[(3S)-1-((1-(2-Tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-(isopropylamino)-4-oxo-buttersäureethylester



A) 99.07 g Itakonsäureanhydrid wurden mit 91.9 ml Benzylalkohol versetzt und 8 Stunden (= h) lang bei 65 °C gerührt. Die beim Abkühlen ausgefallenen Kristalle wurden mit 35 ml eines Gemisches aus n-Hexan/Diethylether 2:1 (v/v) aufgeschlämmt und vom Lösungsmittel abfiltriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde 150 ml Diethylether in der Wärme gelöst und durch Zugabe von 80 ml n-Hexan erneut kristallisiert. Die vereinigten Mutterlaugen wurden eingeengt, entsprechend der vorstehenden Methode umkristallisiert und die erhaltenen Kristalle wurden schließlich der Hauptmenge zugeschlagen. Man erhielt 120 g 2-[(2-Benzoyloxy)-2-oxoethyl]acrylsäure, welche ohne weitere Reinigung direkt für die nächste Umsetzung eingesetzt wurden, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,35, m, [5]; 6,47, s, [1]; 5,83, s, [1]; 5,15, s, [2]; 3,40, s, [2] ppm.

B) 100 g der vorstehend erhaltenen 2-[(2-Benzoyloxy)-2-oxoethyl]acrylsäure wurden in 100 ml Me-

thyl-tert.-butylether (= MTBE) suspendiert und mit 0,5 ml Pyridin versetzt. Dazu gab man tropfenweise 47 ml Thionylchlorid hinzu und erhitzte das entstandene Gemisch 1,5 h lang unter Rückflußkühlung zum Sieden. Nach Abkühlung auf RT wurde unter vermindertem Druck bis annähernd zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in 50 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 – 5 °C zu einer Vorlage aus 16 ml Ethanol und 36,5 ml Triethylamin in 150 ml Dichlormethan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 h lang bei ca. 0 °C weitergerührt. Anschließend wusch man der Reihe nach zweimal mit je 250 ml Wasser, einmal mit 100 ml verdünnter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung und schließlich einmal mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck weitestmöglich eingedampft. Destillation des erhaltenen Rückstandes bei 0,015 mbar und 150 °C lieferte 56,3 g 2-Methylenbernsteinsäure-4-benzylester-1-ethylester, welcher ohne weitere Reinigung oder Charakterisierung direkt für die nächste Umsetzung eingesetzt wurde.

C) Unter Stickstoffatmosphäre wurden 118 ml Diisopropylamin in 3 l trockenem Tetrahydrofuran (= THF) gelöst und es wurde auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Vorlage gab man 340 ml einer 2,5 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan zu und rührte nach beendeter Zugabe noch 45 Min. lang bei 0 °C weiter. Nun tropfte man bei 0 – 5 °C zu dem entstandenen Gemisch eine Lösung von 45 g Cyclopentancarbonsäure in 100 ml trockenem THF hinzu und ließ anschließend 2 h lang bei 0 °C rühren. Man kühlte auf –80 °C und tropfte eine Lösung von 72,6 g eines wie vorstehend erhaltenen 2-Methylenbernsteinsäure-4-benzylester-1-ethylesters (Gesamtmenge aus mehreren Ansätzen) in 100 ml THF hinzu. Man ließ 2 h lang bei –75 °C rühren und gab anschließend 1,5 l einer 2N wäßrigen Salzsäure hinzu. Nach Auftauen und Phasentrennung extrahierte man die wäßrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester (= EE), vereinigte die organischen Phasen und trocknete diese über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und flüchtige Stoffe wurden durch Destillation bei 0,02 mbar und 140 °C abgetrennt. Chromatographie des nach Destillation verbliebenen Rückstandes an Kieselgel (mobile Phase: EE/n-Hexan 1:6 bis 1:7 v/v) lieferte 22,8 g 1-[4-(Benzyloxy)-2-(ethoxycarbonyl)-4-oxobutyl]cyclopentancarbonsäure; ¹H-NMR (CDCl₃): 7,33, m, [5]; 5,10, s, [2]; 4,04, m, [2]; 2,88, m, [1]; 2,80-2,48, AB-Q., [2]; 2,2-2,1, m, [2]; 1,7-1,4, m, [6]; 1,20, tr, [3].

D) 49,5 g einer wie vorstehend erhaltenen 1-[4-(Benzyloxy)-2-(ethoxycarbonyl)-4-oxo-butyl]cyclopentancarbonsäure (Gesamtmenge aus mehreren Ansätzen) wurden in 435 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Vorlage gab man 39,5 g [(3S)-3-Amino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-1yl]essigsäure-tert.-butylester (Herstellung siehe EP 0 733 642 A1), 18,3 g Hydroxybenzotriazol und 60 ml Morpholin. Anschließend gab man zu dem entstandenen Gemisch noch 52 g EDC × HCl in einer Portion hinzu und rührte über Nacht bei RT. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde in 750 ml EE aufgenommen. Die organische Phase wurde der Reihe nach zweimal mit je 100 ml 2N wäßriger Salzsäure, zweimal mit je 100 ml Wasser und einmal mit 100 ml gesättigter wäßriger Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen des verbliebenen Rückstandes im Ölpumpenvakuum (5 · 10⁻² mbar) lieferte 87,9 g

2-[[[(3S)-1-((1-(2-Tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl]cyclopentyl)methyl]bernsteinsäure-4-benzylester-1-ethylester als gelbliches Öl welches ohne weitere Reinigung oder Charakterisierung für die nachfolgende Umsetzung eingesetzt wurde.

E) 87,9 g des vorstehend erhaltenen 2-[[[(3S)-1-((1-(2-Tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl]cyclopentyl)methyl]bernsteinsäure-4-benzylester-1-ethylesters wurden in 600 ml EE gelöst und mit 20 g Palladium auf Aktivkohle (= Pd/C) versetzt. Man hydrierte 2 h lang bei einem Wasserstoffdruck von 1 bar und filtrierte das Reaktionsgemisch anschließend über Cellite. Der Filterkuchen wurde mit 1,5 l EE nachgewaschen und die vereinigten organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck weitestgehend eingedampft. Der Rückstand wurde in 500 ml EE/Cyclohexan (1 : 1, v/v) aufgenommen und zweimal mit je 200 ml halbgesättigter Na₂CO₃ Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. KHSO₄ Lösung angesäuert und 3 Mal mit je 200 ml EE extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Trocknen des verbliebenen Rückstandes im Ölpumpenvakuum lieferte 71 g 3-[[1-(((3S)-1-(2-Tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl]cyclopentyl)methyl]-4-ethoxy-4-oxobuttersäure als weißen Schaum, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,31-7,17, m, [3]; 7,11, d, [0.5]; 7,08, d, [0.5]; 6,81, d, [0.5]; 6,73, d, [0.5].

Das hier erhaltene Zwischenprodukt kann gewünschtenfalls durch präparative Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (= High Performance Liquid Chromatography, HPLC) in seine diastereomerenreinen Bestandteile getrennt werden. Es wurden 70 g des vorstehend erhaltenen Zwischenproduktes nach der unten angegebenen Methode getrennt:

Säule: LC80-1, 23.4 × 8 cm; Stationäre Phase: 740 g ChiralpakAD, 20 µ; Mobile Phase: Heptan/Isopropanol (85:15); UV-Detektion; Zykluszeit: 45 Minuten; Analytik: Stationäre Phase: Chiralpak AD, 20 µ; mobile Phase: Heptan/Isopropanol 9:1 (v/v), Flussrate: 2ml/min; Zykluszeit: 15 Minuten.

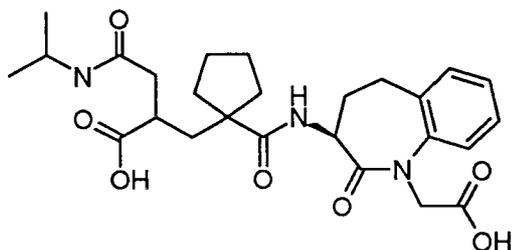
Mit einer Retentionszeit von 11,6 Min. erhielt man 30 g des ersten Stereoisomers, welchem in Bezug auf das die Gruppe $-\text{COOR}^1$ tragende Chiralitätszentrum *C_a die Bezeichnung "rel1" zugeordnet wurde, als (3"rel1")-3-[[1-(((3S)-1-(2-Tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-ethoxy-4-oxobuttersäure, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,31-7,18, m, [3]; 7,09, d, [1]; 6,74, d, [1]; 4,53, 4,48, 4,37, 4,32, AB-Q., [2]; 4,48, m, [1]; 4,11, m, [1].

Mit einer Retentionszeit von 6,5 Min. erhielt man 33 g des zweiten Stereoisomers, welchem in Bezug auf das die Gruppe $-\text{COOR}^{1'}$ tragende Chiralitätszentrum *C_a die Bezeichnung "rel2" zugeordnet wurde, als (3"rel2")-3-[[1-(((3S)-1-(2-Tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-ethoxy-4-oxobuttersäure, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,31-7,17, m, [3]; 7,11, d, [2]; 6,81, d, [1]; 4,60, 4,56, 4,35, 4,31, AB-Q. [2]; 4,48, m, [1]; 4,10, m, [1]; $[\alpha]_D = -136^\circ$ (1 % in Methanol).

F) 4 g der vorstehend erhaltenen 3-[[1-(((3S)-1-(2-Tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-ethoxy-4-oxobuttersäure wurden in 15 ml Dichlormethan gelöst. Nach Abkühlung dieser Vorlage auf 0°C wurden nacheinander langsam 1,12 ml Triethylamin und 0,77 ml Chlorameisensäureethylester hinzugegeben und es wurde 30 Min. lang bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 0,94 ml Isopropylamin hinzugegeben und es wurde weitere 3 h lang bei 0°C gerührt. Man dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend ein und nahm den verbliebenen Rückstand in 100 ml EE auf. Man wusch die organische Phase der Reihe nach je einmal mit je 50 ml gesättigter wässriger KHSO_4 -Lösung und mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitestgehend ein. Trocknen des verbliebenen Rückstandes im Ölpumpenvakuum lieferte 4,29 g der Titelverbindung als gelbliches Öl, MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 586; m/z: 530; 484; 425.

Beispiel 2:

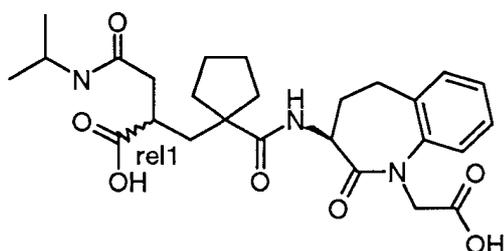
2-[[[(3S)-1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobuttersäure



[0064] 9,97 g eines wie vorstehend unter 1E) erhaltenen 2-[[[(3S)-1-[[1-(2-tert.butoxy-2-oxo-ethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]carbonyl)cyclopentyl]-methyl]-4-(isopropylamino)-4-oxo-buttersäureethylesters wurden in 200 ml eines Wasser/Ethanol-Gemisches (1:1 v/v) gelöst und unter Rühren mit 6,64 g festem NaOH versetzt. Es wurde über Nacht gerührt, das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck weitestgehend eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde in 100 ml EE aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter KHSO_4 -Lösung neutralisiert und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen des verbliebenen Rückstandes im Ölpumpenvakuum lieferte 5,59 g der Titelverbindung.

Beispiel 3:

(2"rel1")-2-[[[(3S)-1-[[1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobuttersäure



[0065] 400 mg des vorstehend in Beispiel 2) erhaltenen Diastereomeregemisches wurden gemäß der nachfolgend angegebenen Vorschrift durch HPLC getrennt:

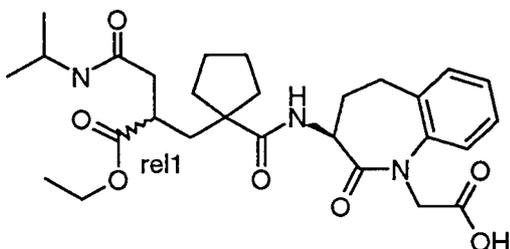
Säule: LC80-1, 25 × 8 cm; Stationäre Phase: ChiralpakAD, 20 µ; Mobile Phase: Heptan/Isopropanol 85:15 (v/v) + 0.1 % v/v Trifluoressigsäure (= TFA); UV-Detektion; Flussrate: 1 ml/Min.; Zykluszeit: 15 Minuten; Analytik: Säule: DAICEL Chiralpak AD; Länge: 250 mm; Durchmesser: 4.6 mm; Mobile Phase: n-Heptan 800 ml, 2-Propanol 200 ml, TFA 2 ml; Flussrate: 0.8 ml/Min.; Analysenzeit: 30 Minuten.

[0066] Mit einer Retentionszeit von 13,5 Min. erhielt man unter diesen Bedingungen 130 mg des ersten Stereoisomers (= Titelverbindung), welchem in Bezug auf das die Gruppe "-COOR¹" tragende Chiralitätszentrum "*"C_a" die Bezeichnung "rel1" zugeordnet wurde, als weißen Feststoff, welcher aus EE ausfiel; ¹H-NMR (Methanol): 7.37 – 7.2, m, [4]; 4.76, 4.71, 4.43, 4.38, AB-Q.; 4.4, m, [1]; 3.90, m, [1]; 3.40, m, [1]; 2.22 – 2.60, m, [2]; 2.48 – 2.0, m, [12]; 1.10, d, [6]; [α]_D = -90° (0.5% in Methanol); Fp.: 145 °C.

[0067] Mit einer Retentionszeit von 16,2 Min. erhielt man unter diesen Bedingungen das zweite Stereoisomer, welchem in Bezug auf das die Gruppe "-COOR¹" tragende Chiralitätszentrum "*"C_a" die Bezeichnung "rel2" zugeordnet wurde.

Beispiel 4:

{(3S)-3-[(1-[(2"rel1")-2-Ethoxycarbonyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobutyl)cyclopentyl]-carbonylamino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl}essigsäure



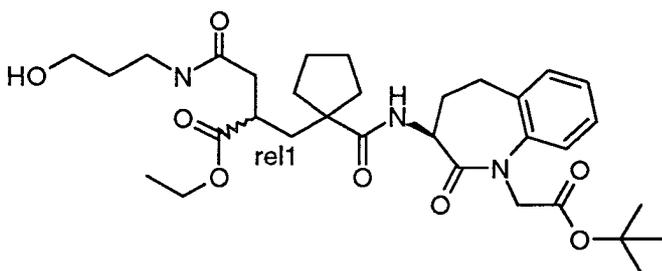
[0068] 4,29

9

(2"rel1")-2-[(3S)-1-[(1-(2-tert.butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-(isopropylamino)-4-oxo-buttersäureethylester (Herstellung analog Beispiel 1, wobei jedoch als Zwischenprodukt der Stufe 1E) die durch HPLC-Trennung erhaltene (3"rel1")-3-[(1-[(3S)-1-(2-Tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-methyl]-4-ethoxy-4-oxobuttersäure eingesetzt wurde), wurden in 30 ml Dichlotmethan gelöst und es wurden 17 ml TFA hinzugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht stehen gelassen und das Lösungsmittel und überschüssige TFA wurden unter vermindertem Druck eingedampft. Man nahm den verbliebenen Rückstand in 100 ml EE auf und wusch die organische Phase bis zur pH-Neutralität mit Wasser. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und es wurde anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitestgehend eingedampft. Der Rückstand wurde 2 Mal mit je 30 ml Toluol versetzt und erneut unter vermindertem Druck eingedampft. Trocknen des verbliebenen Rückstandes im Ölpumpenvakuum lieferte 2,8 g der Titelverbindung als weißen Schaum; ¹H-NMR (CDCl₃): 7.33, m, [4]; 6.82, d, [1]; 5.86, d, [1]; 4.64, m, [1]; 4.54, 4.50, 4.46, 4.42, AB-Q.; 3.20, m, [1]; 1.23, [3]; 1.09, [6]; [α]_D = -155° (1 % in Methanol).

Beispiel 5:

(2"rel1")-2-[(1-[(3S)-1-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino]carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxobuttersäureethylester



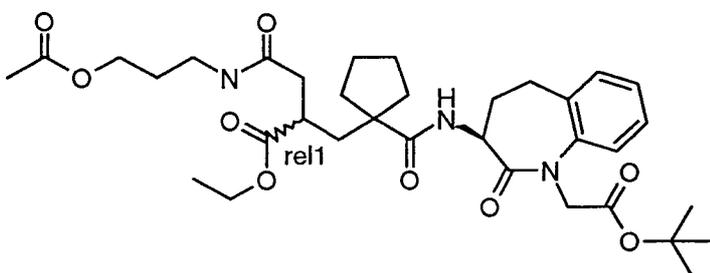
[0069] 4,2

g

(3"rel1")-3-[[1-(((3S)-1-(2-Tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-ethoxy-4-oxobuttersäure (Herstellung des Diastereomerengemisches gemäß Beispiel 1E) und anschließende Trennung der Diastereomeren mittels HPLC) wurden in 30 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Vorlage gab man 1,17 ml 3-Amino-1-propanol, 235 mg Dimethylaminopyridin und 1,61 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid (= EDC) unter Rühren hinzu. Nach 1 h wurde das Gemisch unter vermindertem Druck weitgehend eingedampft, der verbliebene Rückstand wurde in 100 ml EE aufgenommen und die organische Phase wurde zweimal mit je 30 ml verdünnter wäßriger KHSO_4 -Lösung ausgeschüttelt. Man wusch die organische Phase noch zweimal mit je 30 ml gesättigter wäßriger Kochsalzlösung, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck weitgehend ein. Trocknen des verbliebenen Rückstandes im Ölpumpenvakuum lieferte 4 g der Titelverbindung als weißes Schaumharz, MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 602; m/z: 546, 500, 425; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.32 – 7.18, m, [3]; 7.12, d, [2]; 6.63, d, [1]; 6.49, tr, [1]; 4.57, 4.63, 4.34, 4.30, AB-Q. [2]; 4.51, m, [1]; 4.11, m, [2]; 3.57, tr, [2].

Beispiel 6:

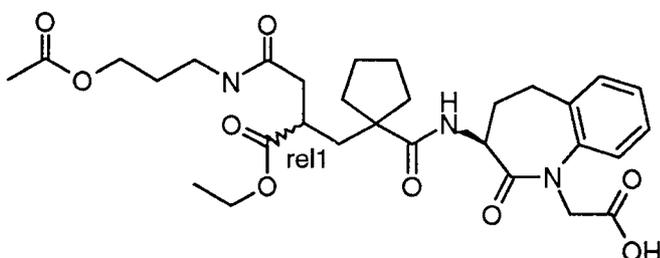
(2"rel1")-4-[[3-(Acetyloxy)propyl]amino]-2-[[1-(((3S)-1-(2-tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-oxo-buttersäureethylester



[0070] 1 g des vorstehend in Beispiel 5 erhaltenen (2"rel1")-2-[[1-(((3S)-1-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]-methyl]-4-[[3-hydroxypropyl]amino]-4-oxobuttersäureethylesters wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 340 μl Acetylchlorid versetzt. Nach 90 Min. wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde in 20 ml EE aufgenommen und mit 10 ml einer verdünnten wäßrigen Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (mobile Phase: EE/n-Hexan 7:3 v/v). Trocknung der Produktfraktionen im Ölpumpenvakuum ($5 \cdot 10^{-2}$ mbar) lieferte 920 mg der Titelverbindung als farbloses Öl; MS: $[\text{M}+\text{H}]$: 644; m/z: 588, 542, 482, 425.

Beispiel 7:

{(3"rel1")-3-[[1-((2S)-4-[[3-(Acetyloxy)propyl]amino]-2-(ethoxycarbonyl)-4-oxobutyl]cyclopentyl)carbonyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl}essigsäure

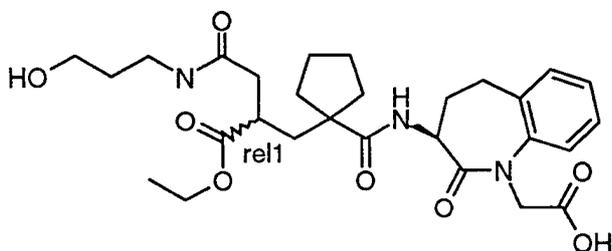


[0071] 929 mg des vorstehend in Beispiel 6 erhaltenen (2"rel1")-4-[[3-(Acetyloxy)propyl]amino]-2-[[1-(((3S)-1-(2-tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-oxo-buttersäureethylesters wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 2,2 ml TFA versetzt. Man ließ das Gemisch über Nacht stehen, dampfte das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck weitgehend ein und nahm den verbliebenen Rückstand in 30 ml EE auf. Die organische Phase wurde mit Wasser bis zur pH-Neutralität gewaschen, erneut unter vermindertem Druck weitgehend eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde zweimal mit je 10 ml Toluol

abgeraucht. Man erhielt 750 mg der Titelverbindung als weißes Schaumharz, MS: [M+H]: 588; m/z: 542, 482, 425; ¹H-NMR (CDCl₃): 7.33 – 7.14, m, [4]; 6.67, d, [1]; 6.59, tr, [1]; 4.69, 4.64, 4.35, 4.30, AB-Q., [2]; 4.63, m, [1]; 4.17, m, [1]; 4.09, q, [2]; 3.33, m, [1]; 3.15, m, [2].

Beispiel 8:

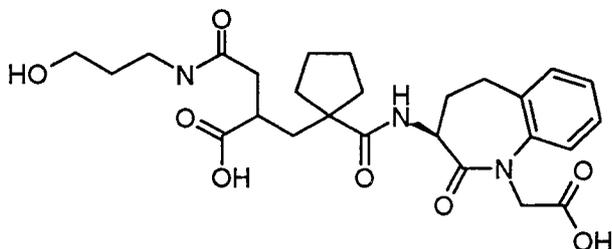
((3S)-3-[[1-((2"rel1")-2-Ethoxycarbonyl)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxobutyl)cyclopentyl]-carbonyl)amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl]essigsäure



[0072] 580 mg
 (2"rel1")-2-[[1-(((3S)-1-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxo-buttersäureethylester (Herstellung siehe Beispiel 5) wurde entsprechend der oben in Beispiel 4 angegebenen Methode mit TFA umgesetzt. Nach Reinigung des erhaltenen Rohproduktes durch Säulenchromatographie (stationäre Phase: Kieselgel; mobile Phase: EE/Methanol 9:1 (v/v)) erhielt man 240 mg der Titelverbindung als farbloses Harz, ¹H-NMR (CDCl₃): 7.34 – 7.15, m, [4]; 6.76, tr, [1]; 6.61, d, [1]; 4.75, 4.71, 4.20, 4.16, AB-Q., [2] 4.57, m, [1]; 4.09, q, [2]; MS: [M+H]⁺: 546; [α]_D = -112.5° (1 % in Methanol).

Beispiel 9:

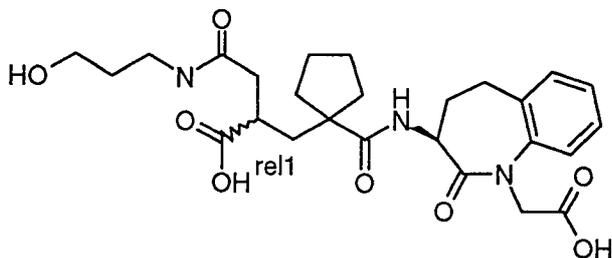
2-[[1-(((3S)-1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)-carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxobuttersäure



[0073] 6,43 g (2S)-2-[[1-(((3S)-1-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1 H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxo-buttersäureethylester (Herstellung siehe Beispiel 5) wurden in 140 ml eines 1:1 (v/v) Gemisches aus Wasser und Ethanol gelöst und unter Rühren mit 4,28 g festem NaOH versetzt. Nach 15 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in 100 ml EE aufgenommen und einmal mit 50 ml wäßriger KHSO₄-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit je 30 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 30 ml wäßriger Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen des Lösungsmittels lieferte 5,41 g der Titelverbindung.

Beispiel 10:

(2"rel1"-2-[[1-(((3S)-1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)-amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxobuttersäure



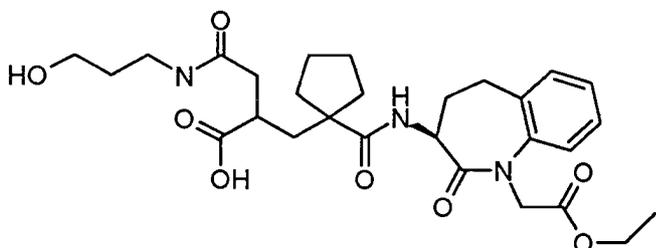
[0074] 800 mg des vorstehend in Beispiel 9) erhaltenen Isomerengemisches wurden gemäß der nachfolgend angegebenen Vorschrift durch präparative HPLC getrennt: Stationäre Phase: Nucleosil 100-10; Säule: 250 mm lang, 20 mm Durchmesser; Flussrate: 8 ml/Min.; mobile Phase: n-Heptan (800 ml), 2-Propanol (200 ml), TFA (1 ml). Analytik: stationäre Phase: EC 250/4 Nucleosil 100-10; Säule 250 ml lang, 4 mm Durchmesser, Flussrate: 1.5 ml/Min.; Mobile Phase: n-Heptan (800 ml), 2-Propanol (200 ml), TFA (1 ml).

[0075] Mit einer Retentionszeit von 7,89 Min. erhielt man unter diesen Bedingungen 200 mg des ersten Stereoisomers (= Titelverbindung), welchem in Bezug auf das die Gruppe "-COOR¹" tragende Chiralitätszentrum "^aC_a" die Bezeichnung "rel1" zugeordnet wurde, H-NMR (CD₃OD): 7.38, m, [4]; 4.78, 4.73, 4.43, 4.38, AB-Q., [2]; 4.41, m, [1]; 3.93, m, [1]; 3.56, tr [2]; 3.40, m, [1]; 3.31, m, [1]; 3.22, m, [2]; 2.78, m, [1]; 2.65, m, [1].

[0076] Mit einer Retentionszeit von 4,47 Min. erhielt man unter diesen Bedingungen das zweite Stereoisomer, welchem in Bezug auf das die Gruppe "-COOR¹" tragende Chiralitätszentrum "^aC_a" die Bezeichnung "rel2" zugeordnet wurde.

Beispiel 11:

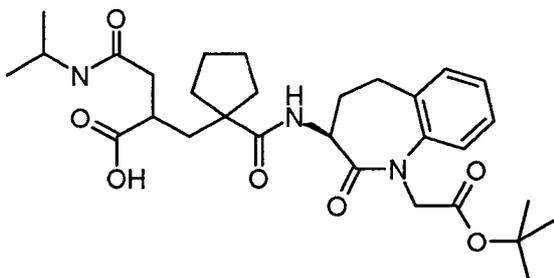
2-[[1-(((3S)-1-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)-amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxobuttersäure



[0077] 800 mg der vorstehend nach Beispiel 9) erhaltenen 2-[[1-(((3S)-1-(carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-((3-hydroxypropyl)amino)-4-oxobuttersäure (Isomerengemisch) wurden in 15 ml Dimethylformamid (= DMF) gelöst. Zu dieser Vorlage gab man bei RT unter Rühren 302,5 mg Cs₂CO₃ und 169 mg Ethylbromid hinzu. Nach Rühren über Nacht wurde mit 42 ml Wasser und 21 ml Dichlormethan verdünnt und die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck weitgehend eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde chromatographiert (stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: EE (100 %) bis EE/MeOH 7:3 (v/v)). Trocknen der Produktfraktionen im Ölpumpenvakuum (5·10⁻²mbar) lieferte 241 mg der Titelverbindung als Schaumharz, MS: [M+H]⁺: 546; m/z: 453, 425, 379; 1 H-NMR (CDCl₃): 7.34 – 7.1, m, [4]; 4.82, 4.77, 4.34, 4.29, AB-Q-. [2]; 3.62, m, [2]; 3.37, m, [3].

Beispiel 12:

2-{{1-({{(3S)-1-(2-Tert.butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino}-carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-(isopropylamino)-4-oxobuttersäure



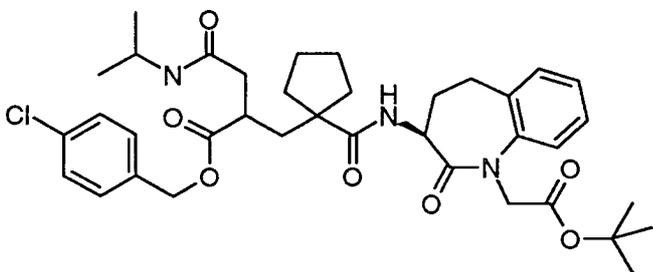
[0078] 2,6

9

2-{{(3S)-1-({{(1-(2-Tert.-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino}carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-(isopropylamino)-4-oxo-buttersäureethylester (Herstellung siehe Beispiel 1) wurden in 52 ml Ethanol gelöst. Zu dieser Vorlage wurde eine Lösung von 710 mg festem NaOH in 52 ml Wasser hinzugegeben. Nach 30 Min. wurde mit verdünnter wäßriger KHSO_4 -Lösung bis auf etwa pH 2 angesäuert und die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml EE extrahiert. Man trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend ein und chromatographierte den verbliebenen Rückstand an Kieselgel (mobile Phase: EE/Cyclohexan 2:1 v/v). Trocknung der Produktfraktionen im Ölpumpenvakuum ($5 \cdot 10^{-2}$ mbar) lieferte 2,2 g der Titelverbindung als weißes Schaumharz, MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 558; m/z: 502, 425, 397, 323.

Beispiel 13:

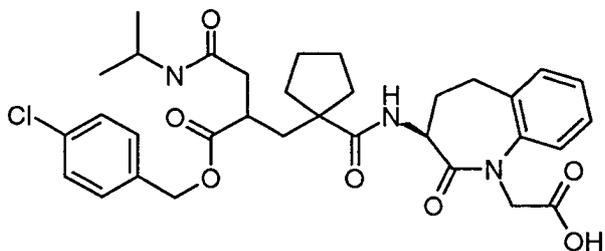
2-{{1-({{(3S)-1-(2-Tert.butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino}-carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-(isopropylamino)-4-oxobuttersäure-4-chlorbenzylester



[0079] 300 mg der vorstehend erhaltenen 2-{{1-({{(3S)-1-(2-Tert.butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino}-carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-(isopropylamino)-4-oxobuttersäure wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst. Hierzu gab man 33 mg 4-Dimethylaminopyridin (= DMAP), 85 mg 4-Chlorbenzylalkohol und 124 mg EDC \times HCl hinzu und es wurde anschließend über Nacht gerührt. Man verdünnte das Gemisch mit 5 ml Dichlormethan und wusch die organische Phase der Reihe nach je einmal mit je 2 ml verdünnter wäßriger KHSO_4 -Lösung und mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung. Man trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend bis zur Trockene ein und chromatographierte den verbliebenen Rückstand an Kieselgel (mobile Phase: EE/Cyclohexan 3:2 v/v). Trocknen der Produktfraktionen im Ölpumpenvakuum ($5 \cdot 10^{-2}$ mbar) lieferte 320 mg der Titelverbindung als weißen Schaum; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 682/684; m/z: 626/628, 576, 484, 425.

Beispiel 14:

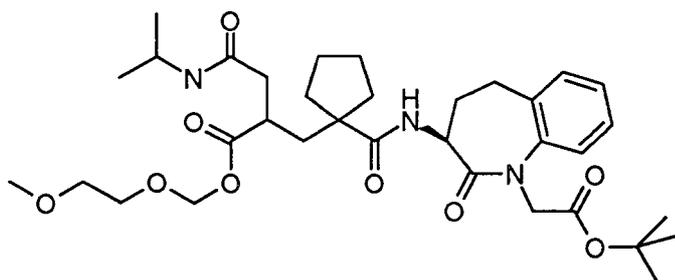
{{(3S)-3-[[1-[2-[[4-Chlorbenzyl]oxy]carbonyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobutyl]cyclopentyl]-carbonyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl]essigsäure



[0080] 318 mg des vorstehend erhaltenen 2-[[1-(((3S)-1-(2-Tert. butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino)-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobuttersäure-4-chlorbenzylesters wurden in 11 ml Dichlormethan gelöst, mit 1,08 ml TFA versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend dampfte man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend ein, nahm den verbliebenen Rückstand in 10 ml EE auf und wusch die organische Phase bis zur pH-Neutralität mit Wasser. Nun wurde das Lösungsmittel erneut unter vermindertem Druck eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde einmal mit 5 ml Toluol abgeraucht. Man erhielt 305 mg der Titelverbindung als weißes Schaumharz, MS: $[M+H]^+$: 626/628; m/z: 657, 484, 425.

Beispiel 15:

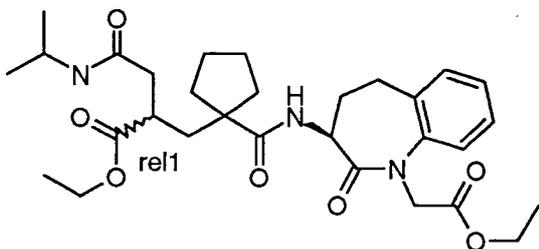
(2-Methoxyethoxy)methyl-2-[[1-(((3S)-1-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino)carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobuttersäure



[0081] 300 mg 2-[[1-(((3S)-1-(2-Tert. butoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino)-carbonyl]cyclopentyl]methyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobuttersäure (Herstellung siehe Beispiel 12) wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Vorlage gab man 33 mg DMAP, 74 μ l Methoxyethoxymethylchlorid und 90 μ l Triethylamin hinzu. Man ließ das Reaktionsgemisch über Nacht rühren, verdünnte anschließend mit 5 ml Dichlormethan und wusch die organische Phase der Reihe nach mit je 3 ml verdünnter wässriger $KHSO_4$ -Lösung und gesättigter wässriger Kochsalzlösung. Man trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend ein und chromatographierte den verbliebenen Rückstand an Kieselgel (mobile Phase: EE/Cyclohexan 2:1 v/v). Trocknen der Produktfraktionen im Ölpumpenvakuum lieferte 191 mg der Titelverbindung, MS: $[M+H]^+$: 646; m/z: 590, 540, 484, 425.

Beispiel 44:

(2"rel1")-2-[[1-(((3S)-1-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl]methyl]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxo-buttersäureethylester



[0082] 140 mg {(3S)-3-[[[1-[(2"rel1")-2-Ethoxycarbonyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobutyl]cyclopentyl]-carbonyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl}essigsäure (Herstellung siehe Beispiel 4)) wurden in 3 ml Ethanol gelöst, mit 5 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 2 Tage lang bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend entfernt und der verbliebene Rückstand wurde in 5 ml EE aufgenommen. Die organische Phase wurde zweimal mit je 2 ml wäßriger NaHSO₄-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (mobile Phase: EE/Cyclohexan 8:2 (v/v)). Es wurden 46 mg der Titelverbindung als weißer Schaum erhalten; MS: [M+H]⁺: 574; m/z: 528, 323; ¹H-NMR (CDCl₃): 7.33 – 7.11, m, [4]; 6.69, m, [1]; 6.44, m, [1]; 4.79, 4.75, 4.34, 4.30, AB-Q-, [2]; 4.48, m, [1].

[0083] Nach den in den vorstehend angegebenen Beispielen beschriebenen oder nach hierzu analogen Verfahren können auch die in der nachfolgenden Tabelle 4 angegebenen Verbindungen der Formel I hergestellt werden:

Tabelle 4: Weitere Verbindungen der Formel I

Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. C ₄ [*]	Konfig. C ₅ [*]
16	H	H	Methoxyethyl	H	rac	S
17	H	H	3-(2-Oxoazepanyl)	H	rac	S
18	Ethyl		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	H	rac	S
19	H		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	H	rel1	S
20	H	H	4-Methoxy-phenyl-2-oxoethyl	H	rac	S

21	H	H	3-Oxo-1,1-dimethyl-butyl	H	rac	S
22	H	H	Phenyl-2-oxoethyl	H	rac	S
23	H	H	Cyclopropylmethyl	H	rac	S
24	H	H	4-Methoxybenzyl	H	rac	S
25	H	H	4-Methoxyphenyl-ethyl	H	rac	S
26	H	H	2-Methoxybenzyl	H	rac	S
27	H	H	Benzyl	H	rac	S
28	H	H	Methyl	H	rac	S
29	Ethyl	H	2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl	H	rac	S
30	Ethyl	H	Methoxyethyl	H	rel1	S
31	H	H	2-Methoxybenzyl	H	rac	S
32	H	Methyl	Isopropyl	H	rac	S
33	Ethyl	H	3,4-Dimethoxybenzyl	H	rac	S
34	Ethyl	H	Cyclopropyl	H	rac	S
35	Et	H	2-Hydroxyethyl	H	rac	S
36	Et	H	4-Methoxybenzyl	H	rac	S
37	Et	H	1-Naphthylmethyl	H	rac	S
38	Et	H	4-Methoxyphenyl-ethyl	H	rac	S
39	Isopropyl	H	Isopropyl	H	rac	S
40	n-Butyl	H	Isopropyl	H	rac	S
41	H	H	Isopropyl	Methoxy-ethoxy-methyl	rac	S
42	2-Chlor-benzyl	H	Isopropyl	H	rac	S
43	H	Methyl	2-Hydroxyethyl	H	rac	S
45	H		-(CH ₂) ₂ -CO-(CH ₂) ₂ -	H	rac	S
46	Et		-(CH ₂) ₂ -CO-(CH ₂) ₂ -	H	rac	S
47	Et		-(CH ₂) ₂ -N(Bn)-(CH ₂) ₂	H	rac	S
48	Et		-(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₂ -	H	rac	S
49	H		-(CH ₂) ₄ -	H	rac	S
50	H		-(CH ₂) ₃ -CH(CH ₂ -OH)-CH ₂ -	H	rac	S
51	H	Methyl	-CH ₂ -(CHOH)-CH ₂ OH	H	rac	S
52	H	Ethyl	-(CH ₂) ₃ -NH-C ₂ H ₅	H	rac	S
53	Et	2-Hydroxy-ethyl	2-Hydroxyethyl	H	rac	S

rac = racemisch; Bn = Benzyl

Beispiel I:

{{(3S)-3-[[{1-[(2"rel1")-2-Ethoxycarbonyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobutyl]cyclopentyl]- carbonyl)amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl}essigsäure enthaltende Kapseln:

[0084] Es werden Kapseln in folgender Zusammensetzung pro Kapsel hergestellt:

{(3S)-3-[(1-((2"rel1")-2-Ethoxycarbonyl)-4-(isopropyl- amino)-4-oxobutyl)cyclopentyl]-carbonyl)ami- no]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl}- essigsäure	20 mg
Maisstärke	60 mg
Milchzucker	300 mg
EE	q.s.

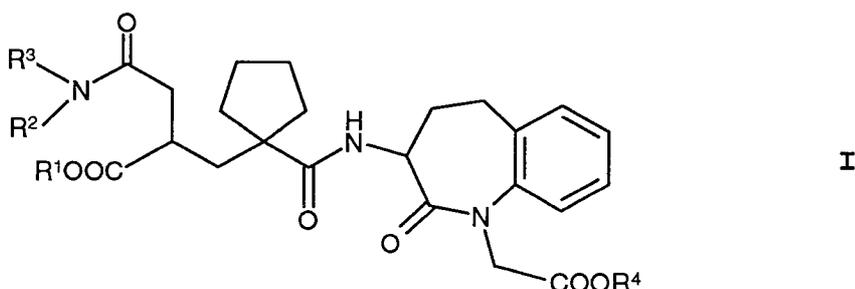
[0085] Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker werden unter Zuhilfenahme von EE zu einer homogenen pastösen Mischung verarbeitet. Die Paste wird zerkleinert und das entstehende Granulat wird auf ein geeignetes Blech gebracht und zur Entfernung des Lösungsmittels bei 45 °C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet und in einem Mixer mit weiteren folgenden Hilfsstoffen vermischt:

Talkum	5 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Maisstärke	g mg

und sodann in 400 mg fassende Kapseln (= Kapselgröße 0) abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin,

R¹ Wasserstoff oder eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet,

R² Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Hydroxyalkyl, dessen Hydroxygruppe gegebenenfalls durch C₂₋₄-Alkanoyl substituiert ist, bedeutet und

R³ C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl; C₁₋₄-Hydroxyalkyl, welches gegebenenfalls durch eine zweite Hydroxygruppe substituiert ist und dessen Hydroxygruppen gegebenenfalls durch C₂₋₄-Alkanoyl substituiert sind; C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl; C₃₋₇-Cycloalkyl; C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl; Phenyl-C₁₋₄-alkyl, dessen Phenylgruppe gegebenenfalls 1-2-fach durch C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und/oder Halogen substituiert ist; Naphthyl-C₁₋₄-alkyl; C₃₋₆-Oxoalkyl; Phenylcarboxymethyl, dessen Phenylgruppe gegebenenfalls 1-2-fach durch C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und/oder Halogen substituiert ist, oder 2-Oxoazepanyl bedeutet, oder

R² und R³ gemeinsam C₄₋₇-Alkylen bedeuten, dessen Methylengruppen gegebenenfalls 1-2-fach durch Carbonyl, Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind und welches gegebenenfalls 1-fach durch C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Hydroxyalkyl, dessen Hydroxygruppe gegebenenfalls durch C₂₋₄-Alkanoyl substituiert ist; Sauerstoff; Phenyl oder Benzyl substituiert ist, bedeuten, und

R⁴ Wasserstoff oder eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet, sowie physiologisch verträgliche Salze von Säuren der Formel I und/oder physiologisch verträgliche Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R⁴ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach einem der vorstehenden Ansprüche, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

{3-[(1-[(2-Ethoxycarbonyl)-4-(isopropylamino)-4-oxobutyl]cyclopentyl]-carbonyl)amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl}essigsäure;

2-[(1-[(1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]amino)-carbonyl]cyclopentyl)methyl]-4-(isopropylamino)-4-oxobuttersäure;

(3-[(1-[(2-Ethoxycarbonyl)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxobutyl]cyclopentyl]-carbonyl)amino]-2-oxo-2,3,4,5-

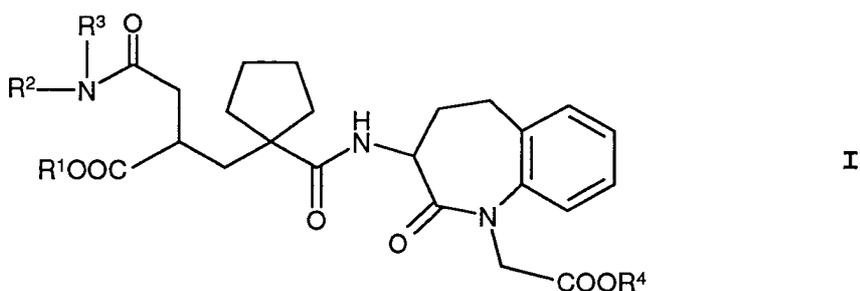
-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl}essigsäure;
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-oxobuttersäure;
 (3-{{1-({1-(Ethoxycarbonyl)-4-[(4-methoxybenzyl)amino]-4-oxobutyl}cyclopentyl}carbonyl}amino)-2-oxo-2,3,4,
 5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl}essigsäure;
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-[(4-methoxybenzyl)amino]-4-oxobuttersäure;
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-(cyclopropylamino)-4-oxobuttersäure;
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-{{2-oxo-2-(4-methoxyphenyl)ethyl}amino}-4-oxobuttersäure;
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-morpholin-4-yl-4-oxobuttersäure;
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-[isopropyl(methyl)amino]-4-oxobuttersäure;
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]-4-oxobuttersäure;
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-[3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-4-oxobuttersäure;
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-{ethyl[3-(ethylamino)propyl]amino}-4-oxobuttersäure;
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-oxo-4-(4-oxopiperidin-1-yl)buttersäure und
 2-{{1-({1-(Carboxymethyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl}amino)-carbonyl}cyclopentyl}meth
 yl}-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäure.

4. Verbindungen der Formel I nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin das die Amidseitenkette tra-
 gende chirale Kohlenstoffatom in 3-Stellung des Benzazepingerüsts die "S"-Konfiguration aufweist.

5. Arzneimittel, enthaltend eine pharmakologisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I gemäß
 Anspruch 1 und übliche pharmazeutische Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 für die Herstellung von Arzneimitteln
 zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



worin

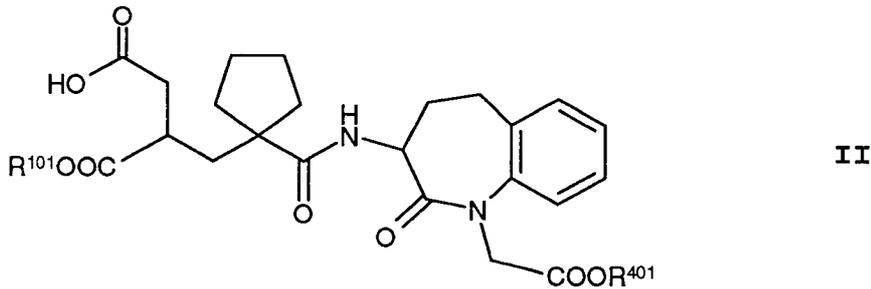
R¹ Wasserstoff oder eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet,

R² Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Hydroxyalkyl, dessen Hydroxygruppe gegebenenfalls durch C₂₋₄-Alkanoyl
 substituiert ist, bedeutet und

R³ C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl; C₁₋₄-Hydroxyalkyl, welches gegebenenfalls durch eine zweite Hydroxygrup-
 pe substituiert ist und dessen Hydroxygruppen gegebenenfalls durch C₂₋₄-Alkanoyl substituiert sind; C₁₋₄-Alky-
 lamino-C₁₋₄-alkyl; C₃₋₇-Cycloalkyl; C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl; Phenyl-C₁₋₄-alkyl, dessen Phenylgruppe gegeb-
 enfalls 1-2-fach durch C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und/oder Halogen substituiert ist; Naphthyl-C₁₋₄-alkyl; C₃₋₆-Oxoal-
 kyl; Phenylcarbonylmethyl, dessen Phenylgruppe gegebenenfalls 1-2-fach durch C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy
 und/oder Halogen substituiert ist, oder 2-Oxoazepanyl bedeutet, oder

R² und R³ gemeinsam C₄₋₇-Alkylen bedeuten, dessen Methylengruppen gegebenenfalls 1-2-fach durch Carbo-
 nyl, Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind und welches gegebenenfalls 1-fach durch C₁₋₄-Alkyl;
 C₁₋₄-Hydroxyalkyl, dessen Hydroxygruppe gegebenenfalls durch C₂₋₄-Alkanoyl substituiert ist; Sauerstoff; Phe-
 nyl oder Benzyl substituiert ist, bedeuten, und

R⁴ Wasserstoff oder eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet, sowie physiologisch verträglichen Salzen von Säuren der Formel I und/oder von physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin R¹⁰¹ und R⁴⁰¹ unabhängig voneinander jeweils eine Säureschutzgruppe bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

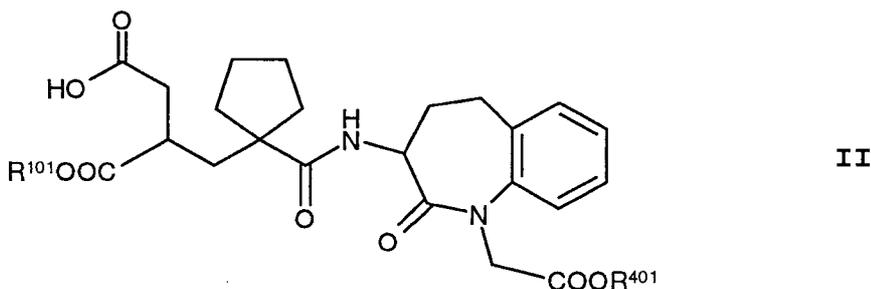


worin R² und R³ obige Bedeutungen besitzen, umsetzt, sofern R² und/oder R³ freie Hydroxygruppen enthalten, diese gewünschtenfalls mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,



worin X für eine Fluchtgruppe steht, umsetzt, sofern R¹⁰¹ und/oder R⁴⁰¹ keine gewünschten, einen biolabilen Ester bildende Gruppen darstellen, diese in den erhaltenen Verbindungen gleichzeitig oder einzeln in beliebiger Reihenfolge nacheinander abspaltet und gewünschtenfalls die jeweils freiwerdenden Säurefunktionen in biolabile Estergruppen überführt, und gewünschtenfalls erhaltene Säuren der Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt, oder Salze der Säuren der Formel I in die freien Säuren überführt und/oder Basen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt oder Säureadditionssalze in freie Basen der Formel I überführt.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel II,



worin
R¹⁰¹ eine Säureschutzgruppe bedeutet und
R⁴⁰¹ eine Säureschutzgruppe bedeutet.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen