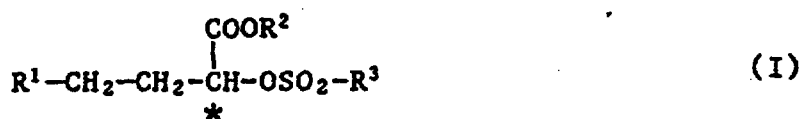


Beschreibung

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Aryl ist z.B. Naphthyl und insbesondere Phenyl.

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

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

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

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

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

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

C₁-C₇-Alkansulfonylamino ist z.B. Methansulfonylamino, Ethansulfonylamino oder Propansulfonylamino.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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



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

EP 0 206 993 B1

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



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



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

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

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

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

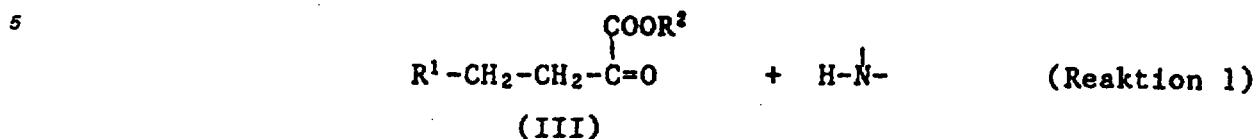
Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung von ACE-Inhibitoren oder deren Vorstufen. Diese Wirkstoffklasse hat in den vergangenen Jahren wechselndes Interesse gefunden. Sie erweitert das Potential der verfügbaren Anti-hypertensive und damit die therapeutischen Möglichkeiten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



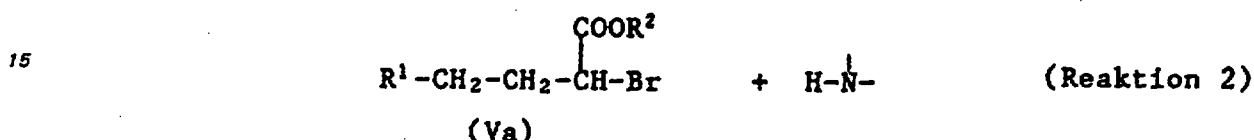
worin R^1 und R^2 wie für Formel I definiert sind und das Symbol * ein Kohlenstoffatom bezeichnet, das in der S-Konfiguration vorliegt.

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

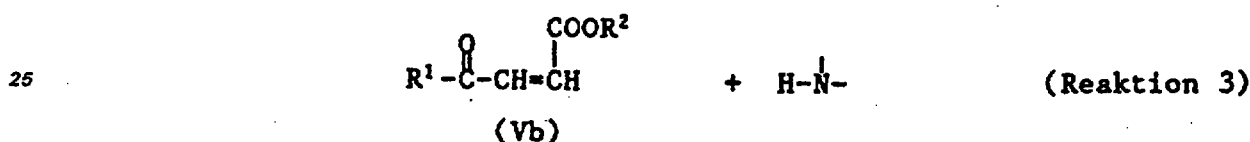
Verbindung der Formel III unter reduktiven Alkylierungsbedingungen mit einem primären oder sekundären Amin umgesetzt wird (Reaktion 1)



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



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



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

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

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

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

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

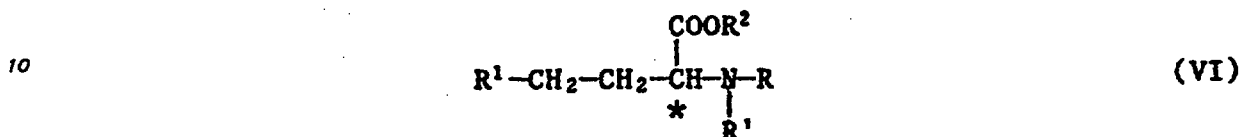
Dies ist unerwartet und überraschend, da nach dem Stand der Technik mit Nebenreaktionen sowie mit Racemisierung gerechnet werden muss. Beides würde die chemischen Ausbeuten deutlich unter 50% absinken lassen.

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

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

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

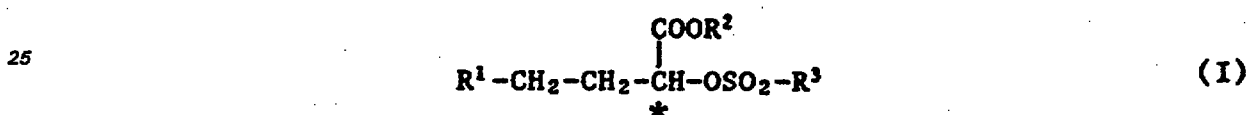
5 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht daher in der Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI,



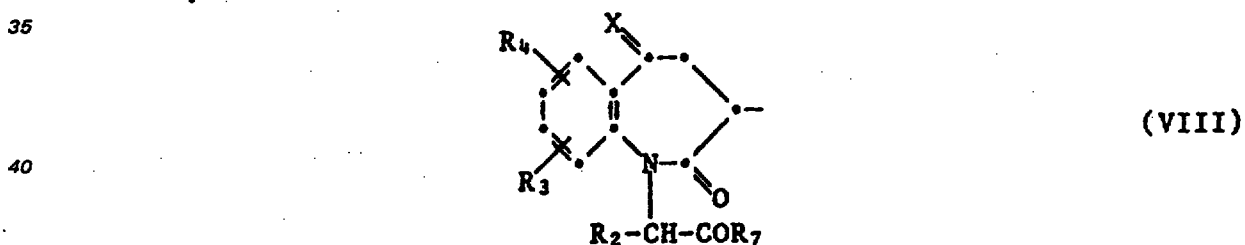
15 dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VII



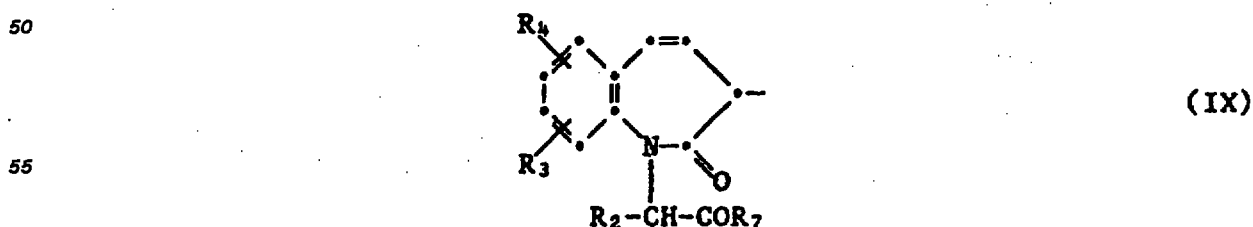
unter Inversion mit einer Verbindung der Formel I



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



45 bedeutet, wobei in dieser Teilformel VIII die Reste R₂, R₃, R₄, R₇ (mit tiefgestellten Indizes) und X die Bedeutungen haben, die in der europäischen Patentanmeldung 72 352 definiert sind, oder wobei R' Wasserstoff oder C₁—C₇-Alkyl ist und R den Rest der Teilformel IX



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

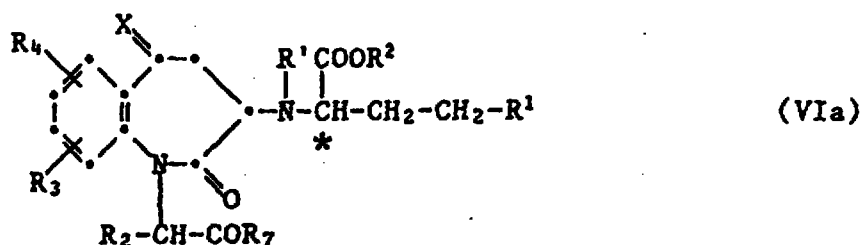
65 Die Bedeutungen der Substituenten der Teilformel VIII oder IX gemäss der europäischen Patentanmeldung 72 352 sind Wasserstoff oder niedrig-Alkyl für R_2 , für R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, niedrig-Alkyl, niedrig-Alkoxy, niedrig-Alkanoyloxy, Hydroxy, Halogen oder Trifluoromethyl,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

gebunden ist, Carboxy oder ein funktionell modifiziertes Carboxy COR₁, und X steht für Oxo, zwei Wasserstoffatome oder ein Wasserstoffatom gemeinsam mit einer Hydroxygruppe. Dabei bezeichnet der Begriff "niedrig" organische rest bzw. Verbindungen, die bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 und vorteilhafterweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten. Für weitergehende Definitionen wird auf die erwähnte Offenlegungsschrift verwiesen.

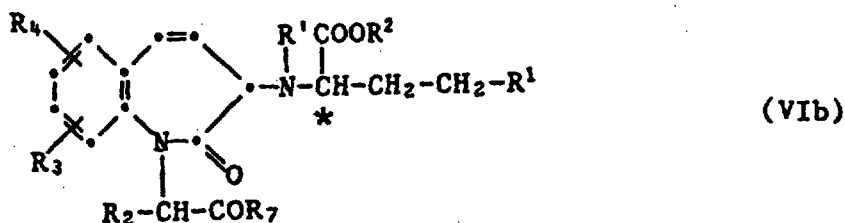
Die vorstehende Umsetzung, eine substitutive Alkylierung, wird unter herkömmlichen allgemeinen Bedingungen bei Temperaturen im Bereich von etwa 0° bis zur Siedetemperatur der Reaktionsmischung, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung findet vorteilhaft in Gegenwart eines Lösungsmittels, das im Hinblick auf die Reaktanten inert ist, statt, wie in Gegenwart eines chlorierten Niederalkans (z.B. Chloroform oder Methylenchlorid), eines acyclischen oder cyclischen Ethers (z.B. Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran), eines Niederalkancarbonitrils (z.B. Acetonitril), eines leichtflüchtigen Niederalkancarbonsäureniederalkylesters (z.B. Essigester) oder eines tertiären Amids mit niedrigem Molekulargewicht (z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, N-Ethylpiperidon und Hexamethylphosphorsäuretrisamid). Vorteilhafterweise wird die während der Reaktion freigesetzte starke Säure HOSO₂-R³ durch Zugabe eines säurebindenden Mittels gebunden, wie vorzugsweise eines anorganischen Säurefängers, wie eines Alkalimetallbicarbonats, -carbonats oder -hydroxids, eines organischen quaternären Ammoniumsalzes (z.B. eines Tetrabutylammoniumsalzes) oder einer organischen tertiären Base, wie Triethylamin, N-Ethylpiperidin, N-Methylmorpholin, Pyridin oder Chinolin.

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

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



worin R¹, R², R', * sowie R₂, R₃, R₄, R₇ und X wie vorstehend definiert sind, oder es sind Vorstufen zu ACE-Hemmern der Formel VIb,



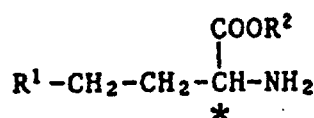
worin R¹, R², R', * sowie R₂, R₃, R₄, R₇ wie vorstehend definiert sind, oder es sind Vorstufen zu ACE-Hemmern der Formel VIc,



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

EP 0 206 993 B1

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



(VId)

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

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

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

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

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

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

Beispiel 1

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

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

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

Beispiel 2

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

Biespiel 3

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

Beispiel 4

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

Beispiel 5

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

Beispiel 6

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

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

Beispiel 7

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

Beispiel 8

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

Beispiel 9

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

Beispiel 10

Auf analoge Weise wie in Beispiel 6 wird aus (–)-R-2-Hydroxy-4-phenyl-buttersäureethylester (100% ee) mit 2,4-Nitrobenzolsulfonylchlorid in 95% Ausbeute (–)-R-2-(2,4-Dinitrobenzolsulfonyloxy)-4-phenyl-buttersäureethylester als Öl erhalten. Das Öl wird Essigester/Cyclohexan (1:4) kristallisiert und ergibt ein fast weisses Kristallisat (83,7% Ausbeute) Fp. $69\text{--}71^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -10,6^\circ$ (3% Ethanol abs.).

Beispiel 11

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

Beispiel 12

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

EP 0 206 993 B1

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

Beispiel 13

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

Beispiel 14

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

Beispiel 15

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

Beispiel 16

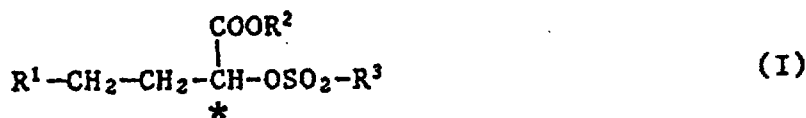
1-Carboxymethyl-3S-[(1S-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-on

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

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

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

1. Verbindungen der Formel I,



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

EP 0 206 993 B1

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

Beispiel 13

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

Beispiel 14

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

Beispiel 15

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

Beispiel 16

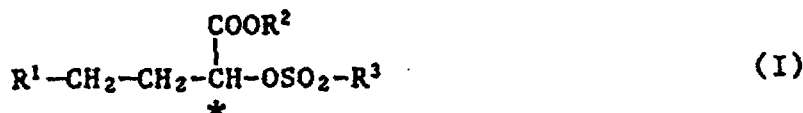
1-Carboxymethyl-3S-[(1S-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-on

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

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

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

1. Verbindungen der Formel I,



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



2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R², R³ und * die Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben und worin R¹ für Phenyl steht, das mit einem oder mehreren Substituenten aus der Gruppe C₁—C₇-Alkyl, Hydroxy, C₁—C₇-Alkoxy, C₁—C₇-Alkanoyloxy, Fluor, C₁—C₇-Alkylendioxy, Amino, C₁—C₇-Alkylamino, Di-(C₁—C₇)-alkylamino, C₁—C₇-Alkanoylamino, Carbamoyl, C₁—C₇-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁—C₇)-alkylcarbamoyl, C₁—C₇-Alkansulfonylamino, Sulfamoyl, C₁—C₇-Alkylsulfamoyl, Di-(C₁—C₇)-alkylsulfamoyl, Halogen-C₁—C₇-alkyl, Hydroxy-C₁—C₇-alkyl und Amino-C₁—C₇-alkyl substituiertes sein kann.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R², R³ und * die Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben und worin R¹ für C₅—C₆-Cycloalkyl, Phenyl oder für durch C₁—C₇-Alkyl, Hydroxy, C₁—C₇-Alkoxy, C₁—C₇-Alkanoyloxy, Fluor, Trifluormethyl oder C₁—C₇-Alkylendioxy substituiertes Phenyl steht.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R¹ für C₅—C₆-Cycloalkyl, Phenyl oder durch einen Rest C₁—C₄-Alkyl, Hydroxy, C₁—C₄-Alkoxy oder Fluor substituiertes Phenyl steht, R² C₁—C₄-Alkyl bedeutet, R³ für 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl, 2,4-Dinitrophenyl oder für Pentafluorphenyl steht, und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R¹ für Cyclohexyl, Phenyl, C₁—C₄-Alkylphenyl oder C₁—C₄-Alkoxyphenyl steht, R² C₁—C₄-Alkyl bedeutet, R³ für 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R¹ für Phenyl steht, R² C₁—C₄-Alkyl bedeutet, R³ für 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

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

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I, worin R¹, R², R³ und das Symbol * wie vorstehend definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man einen α-Hydroxyester der Formel II,



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

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein R³-Sulfonsäureanhydrid verwendet.

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein R³-Sulfonsäurehalogenid verwendet.

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

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

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

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

15. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Anhydrid vom Typus R³—SO₂—O—SO₂—R³ verwendet.

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



worin R¹ und R² wie für Formel I definiert sind, in Gegenwart eines Platinkatalysators auf einem Träger



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



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

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

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

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

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

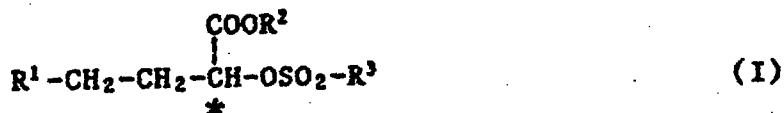
21. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 gezeigten Formel I zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI,



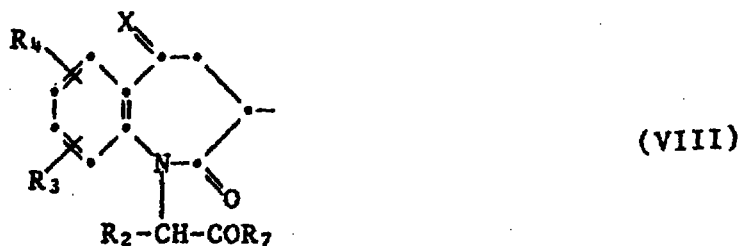
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VII



unter Inversion mit einer Verbindung der Formel I



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



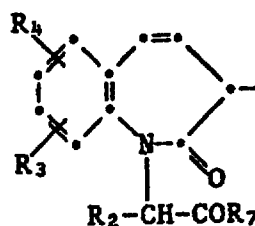
bedeutet, wobei in dieser Teilformel VIII die Reste R₂, R₃, R₄, R₇ und X die Bedeutungen haben, die in der



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

5

10



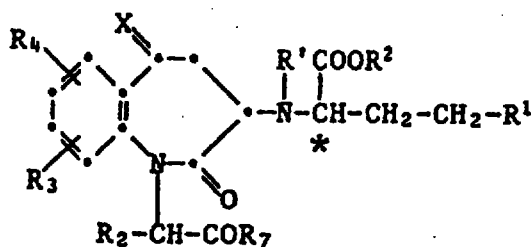
(IX)

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

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

20

25



(VIa)

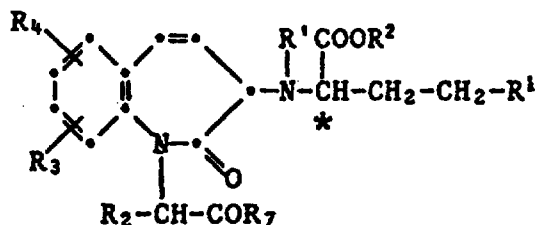
30

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

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

35

40



(VIb)

45

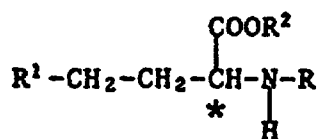
worin R¹, R², R', * sowie R₂, R₃, R₄, R₇ wie in Anspruch 21 definiert sind.

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

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

55

60



(VIc)

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



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



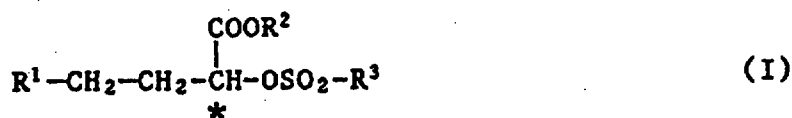
worin R^1 , R^2 und * wie vorstehend definiert sind.

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

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

Patentansprüche für den Vertragsstaat: AT

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



worin R^1 für unsubstituiertes oder durch $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkyl substituiertes $\text{C}_5 - \text{C}_6$ -Cycloalkyl, oder für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht, R^2 $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkyl bedeutet, R^3 für Phenyl steht, das durch Halogen oder Nitro substituiert ist, und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt, dadurch gekennzeichnet, dass man einen α -Hydroxyester der Formel II,



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

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^2 , R^3 und * die Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben und worin R^1 für Phenyl steht, das mit einem oder mehreren Substituenten aus der Gruppe $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkyl, Hydroxy, $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkoxy, $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkanoyloxy, Fluor, $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkylendioxy, Amino, $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkylamino, Di-($\text{C}_1 - \text{C}_7$)-alkylamino, $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkanoylamino, Carbamoyl, $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkylcarbamoyl, Di-($\text{C}_1 - \text{C}_7$)-alkylcarbamoyl, $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkylsulfonylamino, Sulfamoyl, $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkylsulfamoyl, Di-($\text{C}_1 - \text{C}_7$)-alkylsulfamoyl, Halogen- $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -alkyl, Hydroxy- $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -alkyl und Amino- $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -alkyl substituiert sein kann.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^2 , R^3 und * die Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben und worin R^1 für $\text{C}_5 - \text{C}_6$ -Cycloalkyl, Phenyl oder durch $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkyl, Hydroxy, $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkoxy, $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkanoyloxy, Fluor, Trifluormethyl oder $\text{C}_1 - \text{C}_7$ -Alkylendioxy substituiertes Phenyl steht.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 für $\text{C}_5 - \text{C}_6$ -Cycloalkyl, Phenyl oder durch einen Rest $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkyl, Hydroxy, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkoxy oder Fluor substituiertes Phenyl steht, R^2 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkyl bedeutet, R^3 für 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl, 2,4-Dinitrophenyl oder für Pentafluorphenyl steht, und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das entweder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in S- oder bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 für Cyclohexyl, Phenyl, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkylphenyl oder $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkoxyphenyl steht, R^2 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkyl bedeutet, R^3 für 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 für Phenyl steht, R^2 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkyl bedeutet, R^3 für 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl steht und das Symbol * ein Kohlenstoffatom kennzeichnet, das bei der überwiegenden Zahl von Molekeln in R-Konfiguration vorliegt.



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

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

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

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

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

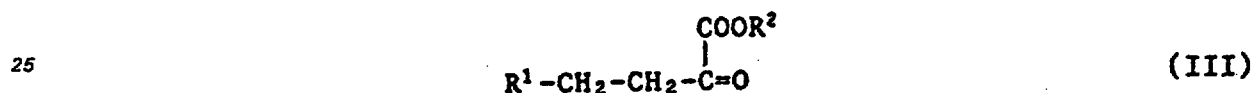
12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 3-Nitrobenzolsulfonsäurehalogenid verwendet.

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

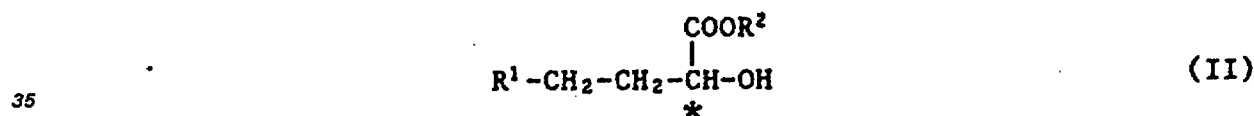
14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Pentafluorbenzolsulfonsäurehalogenid verwendet.

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

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



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



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

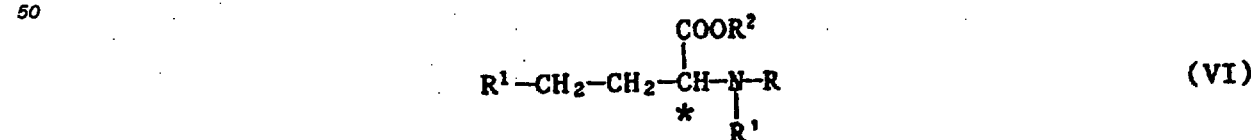
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Träger um Kohle, Aluminiumoxid, Calciumcarbonat oder Bariumsulfat handelt.

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

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

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

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



dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VII

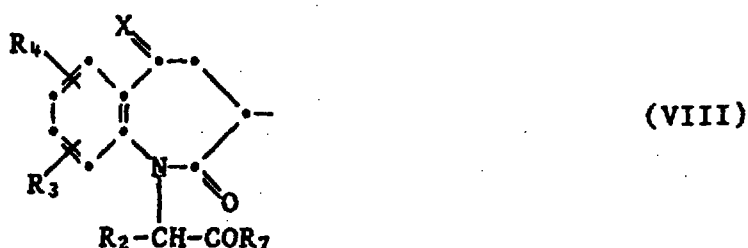


unter Inversion mit einer Verbindung der Formel I





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

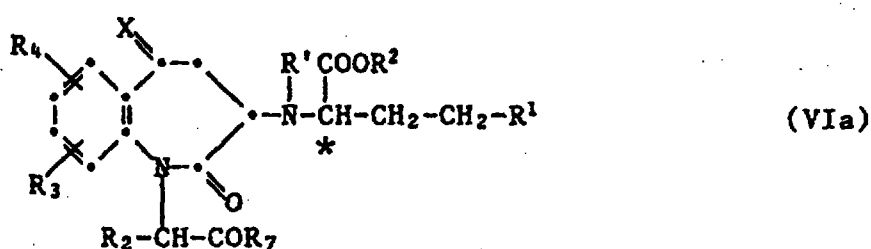


bedeutet, wobei in dieser Teilformel VIII die Reste R_2 , R_3 , R_4 , R_7 und X die Bedeutungen haben, die in der europäischen Patentanmeldung 72 352 definiert sind, oder wobei R' Wasserstoff oder C_1 — C_7 -Alkyl ist und R den Rest der Teilformel IX



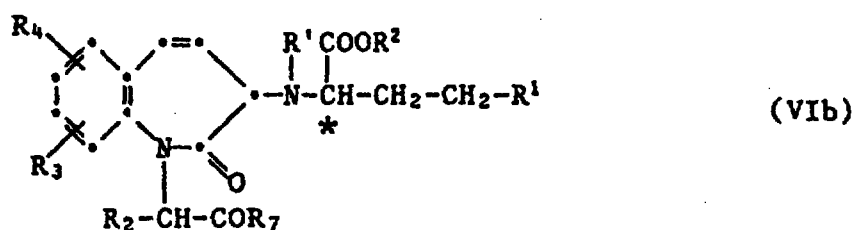
bedeutet, wobei in dieser Teilformel IX die Reste R₂, R₃, R₄, R₇ die Bedeutungen haben, die in der europäischen Patentanmeldung 72 352 definiert sind, oder wobei R' Wasserstoff und R für 1-Aryl-C₁-C₇-alkyl steht, oder wobei R' und R Wasserstoff bedeuten.

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



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

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



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



EP 0 206 993 B1

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

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



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

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

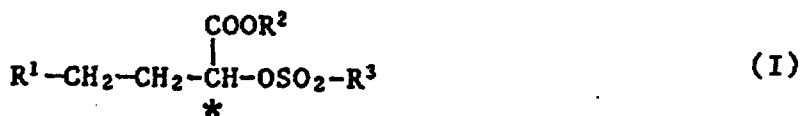


worin R^1 , R^2 und * wie vorstehend definiert sind.

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

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

1. Composés de formule I:



où R^1 représente un cycloalkyle en $\text{C}_5 - \text{C}_6$ non substitué ou substitué par un alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$ ou le phényle non substitué ou substitué, R^2 représente un alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, R^3 représente le phényle substitué par un halogène ou le nitro, et le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration S, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.

2. Composés de formule I selon la revendication 1, où R^2 , R^3 et * ont la même signification que dans la revendication 1 et où R^1 représente le phényle pouvant être substitué par un ou plusieurs substituants provenant du groupe constitué par un alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, l'hydroxy, un alcoxy en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, un alcanoyl en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, oxy, le fluor, un alkylène en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, dioxy, l'amino, un alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, amino, un dialkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, amino, un alcanoyl en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, amino, un carbamoyl, un alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, carbamoyl, un dialkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, carbamoyl, un alcane en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, sulfonylamino, le sulfamoyl, un alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, sulfamoyl, un dialkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, sulfamoyl, un halogénoalkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, un hydroxyalkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, et un aminoalkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$.

3. Composés de formule I selon la revendication 1 où R^2 , R^3 et * ont la même signification que dans la revendication 1 et où R^1 représente un cycloalkyle en $\text{C}_5 - \text{C}_6$, le phényle ou le phényle substitué par un alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, l'hydroxy, un alcoxy en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, un alcanoyl en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, oxy, le fluor, le trifluorométhyle ou le phényle substitué par un alkylène en $\text{C}_1 - \text{C}_7$, dioxy.

4. Composés de formule I selon la revendication 1 où R^1 représente un cycloalkyle en $\text{C}_5 - \text{C}_6$, le phényle ou le phényle substitué par l'un des restes alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_4$, l'hydroxy, un alcoxy en $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ou le fluor, R^2 représente un alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_4$, R^3 représente le 2-, le 3- ou le 4-nitrophényle, le 2,4-dinitrophényle ou le pentafluorophényle, et le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration S, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.

5. Composés de formule I selon la revendication 1 où R^1 représente le cyclohexyle, le phényle, un alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_4$, phényle ou un alcoxy en $\text{C}_1 - \text{C}_4$, R^3 représente le 4-nitrophényle ou le 2,4-dinitrophényle et le symbole * marque un atome de carbone se présentant dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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



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



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

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

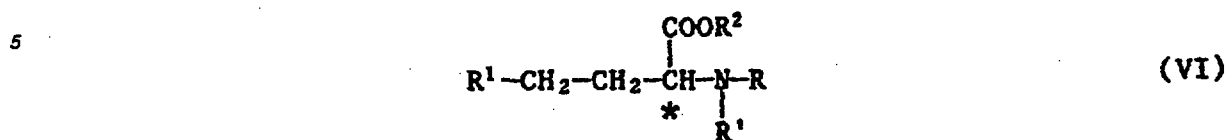
18. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'alcaloïde du cinchona est la (-)-quinine, la (+)-quinidine, la (+)-cinchonine ou la (-)-cinchonidine.

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

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



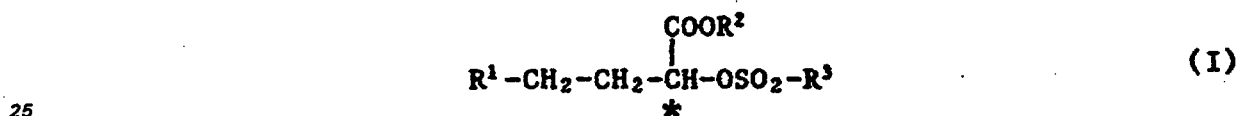
21. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 pour la préparation des composés de formule VI:



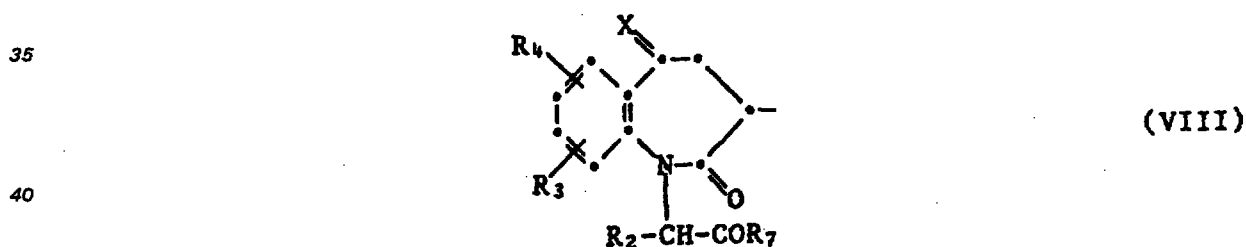
10 caractérisé en ce que l'on alcoyle un composé de formule VII



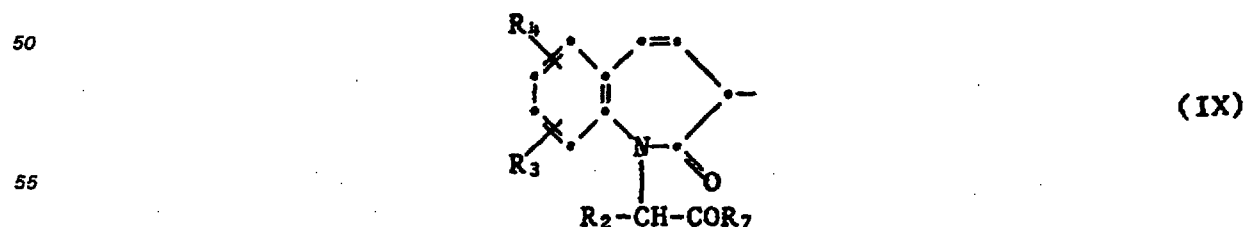
sous inversion avec un composé de formule I:



où R¹, R² et R³ sont définis comme précédemment, le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration S et où R' est l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₇, et R représente le reste de formule partielle VIII



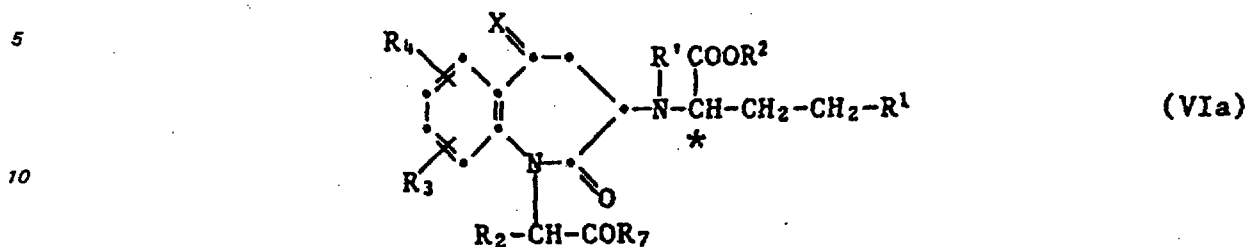
45 où dans cette formule partielle VIII les restes R₂, R₃, R₄, R₇ ont les significations définies dans la demande de brevet européen 72 352 où R' est l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₇, et R représente le reste de formule partielle IX:



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

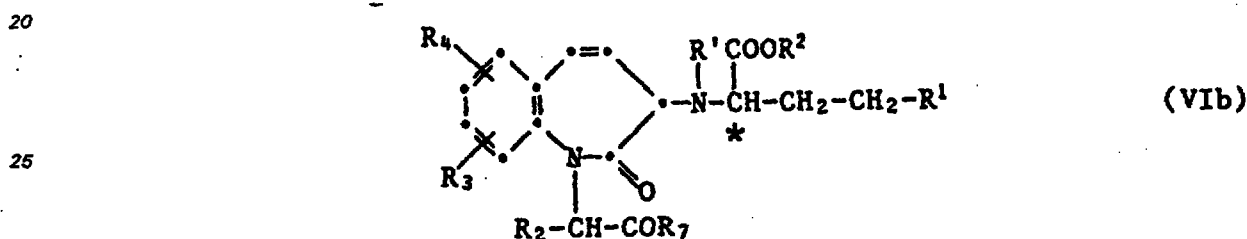


22. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VIa:



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

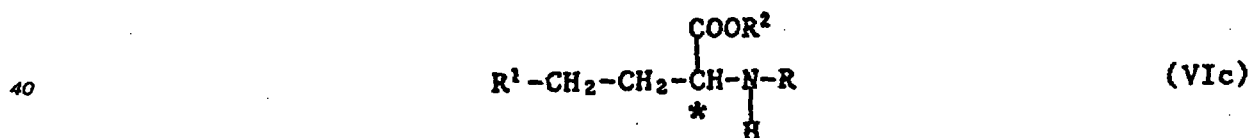
23. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VIb:



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

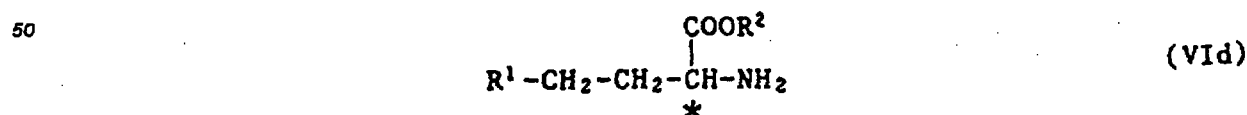
24. Utilisation des composés de formule VIb représentée dans la revendication 23 pour la préparation des composés de formule VIa représentée dans la revendication 22 où X représente deux atomes d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on hydrogénolyse un composé de formule VIb.

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



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

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



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

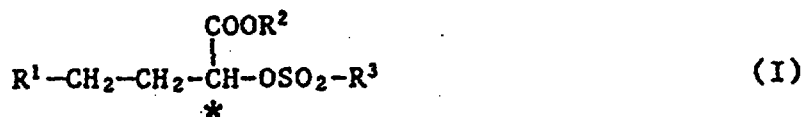
27. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 selon la revendication 21 pour la préparation de la 1-carboxyméthyle-3S-[(1S-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-amino]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]-benzazépin-2-one.

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



Revendications pour l'Etat contractant: AT

1. Procédé de préparation des composés de formule I



où R¹ représente un cycloalkyle en C₅-C₈ non substitué ou substitué par un alkyle en C₁-C₇, ou le phényle non substitué ou substitué, R² représente un alkyle en C₁-C₇, R³ représente le phényle substitué par un halogène ou le nitro, et le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécule dans la configuration S, soit dans un nombre prédominant de molécule dans la configuration R, caractérisé en ce que l'on fait réagir un α-hydroxyester de formule II



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

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

3. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 où R¹, R² et * ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et où R¹ représente un cycloalkyle en C₅-C₈, le phényle ou le phényle substitué par un alkyle en C₁-C₇, l'hydroxy, un alcoxy en C₁-C₇, un alcanoyl en C₁-C₇, oxy, le fluor, le trifluorométhyle ou le phényle substitué par un alkylène en C₁-C₇, dioxy.

4. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 où R¹ représente un cycloalkyle en C₅-C₈, le phényle ou le phényle substitué par l'un des restes alkyle en C₁-C₄, l'hydroxy, un alcoxy en C₁-C₄ ou le fluor, R² représente un alkyle en C₁-C₄, R³ représente le 2-, le 3- ou le 4-nitrophényle, le 2,4-dinitrophényle ou le pentafluorophényle, et le symbole * marque un atome de carbone se présentant, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration S, soit dans un nombre prédominant de molécules dans la configuration R.

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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



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



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

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

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

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

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

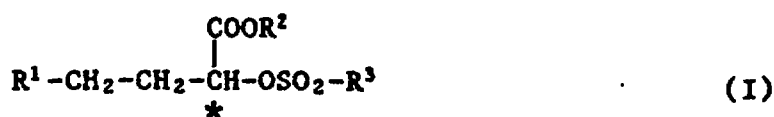
21. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 pour la préparation des composés de formule VI:



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



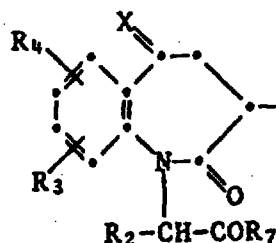
sous inversion avec un composé de formule I:



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

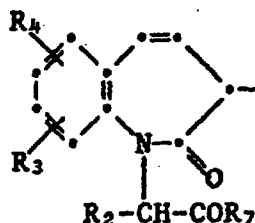


prédominant de molécules dans la configuration R et où R' est l'hydrogène ou un alkyle en C₁—C₇ et R représente le reste de formule partielle VIII



(VIII)

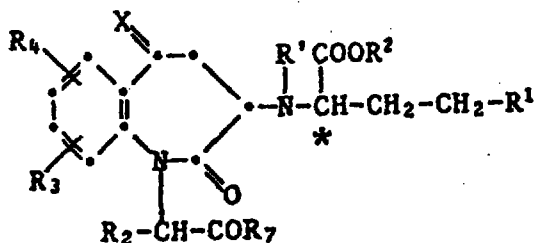
où dans cette formule partielle IX les restes R₂, R₃, R₄ et R₇ et X ont les significations définies dans la demande de brevet européen 72 352 où R' est l'hydrogène ou un alkyle en C₁—C₇ et R représente le reste de formule partielle IX:



(IX)

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

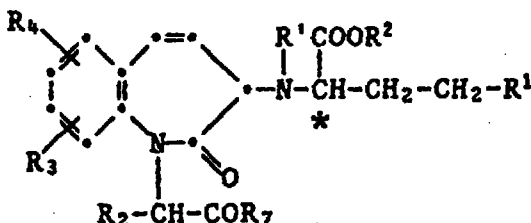
22. Utilisation des composés de formule I représentée dans la revendication 1 selon la revendication 21 pour la préparation des composés de formule VIa:



(VIa)

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

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



(VIb)

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

24. Utilisation des composés de formule VIb représentée dans la revendication 23 pour la préparation des composés de formule VIa représentée dans la revendication 21 où X représente deux atomes d'hydrogène, caractérisée en ce que l'on hydrogénolyse un composé de formule VIb.



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



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

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

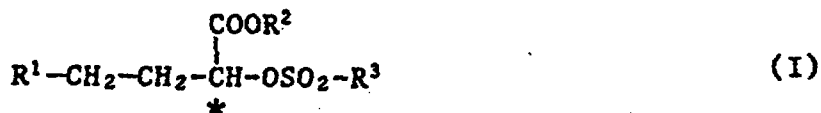


où R¹, R² et * sont définis comme précédemment.

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

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

1. Compounds of formula I



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

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

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

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

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

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

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



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



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

9. A process according to claim 8, wherein an R^3 -sulfonic acid anhydride is used.
10. A process according to claim 8, wherein an R^3 -sulfonyl halide is used.
11. A process according to claim 8, wherein a 4-nitrobenzenesulfonyl halide is used.
12. A process according to claim 8, wherein a 3-nitrobenzenesulfonyl halide is used.
13. A process according to claim 8, wherein a 2,4-dinitrobenzenesulfonyl halide is used.
14. A process according to claim 8, wherein a pentafluorobenzenesulfonyl halide is used.
15. A process according to claim 8, wherein an anhydride of the $R^3\text{—SO}_2\text{—O—SO}_2\text{—R}^3$ type is used.
16. A process for the preparation of compounds of the formula I as indicated in claim 1, wherein R^1 , R^2 , R^3 and the asterisk are as defined above, which comprises enantio-selectively reducing a compound of formula III



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



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

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

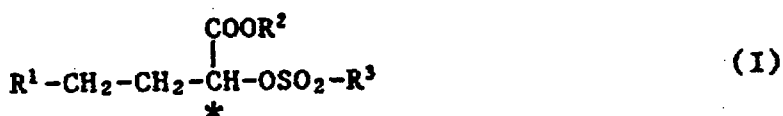
VI



which comprises alkylating a compound of formula VII



with inversion, with a compound of formula I

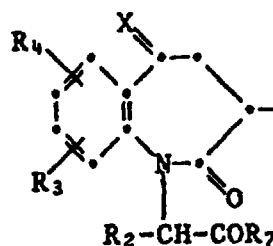


wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined above, the asterisk denotes a carbon atom that is either present in the



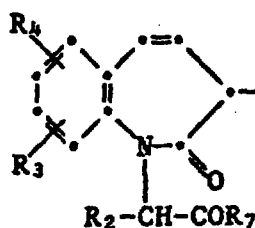
EP 0 206 993 B1

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



(VIII)

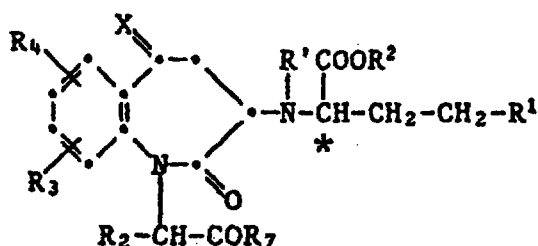
wherein, in this partial formula VIII, the radicals R₂, R₃, R₄, R₇ and X are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen or C₁-C₇alkyl and R is the radical of partial formula IX



(IX)

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

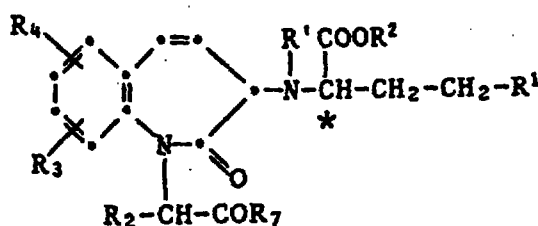
22. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIa.



(VIa)

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

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

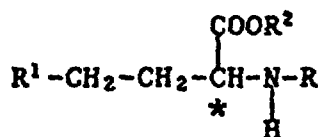


(VIb)

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

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

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



(VIc)

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



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



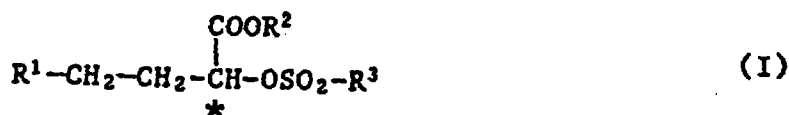
wherein R^1 , R^2 and the asterisk are as defined above.

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

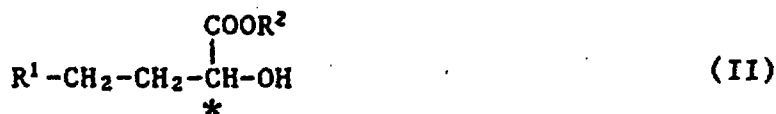
28. Ethyl (+)-R-2-(3-nitrobenzenesulfonyloxy)-4-phenylbutyrate.

Claims for the Contracting State: AT

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



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



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

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

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

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

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

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





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

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

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

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

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

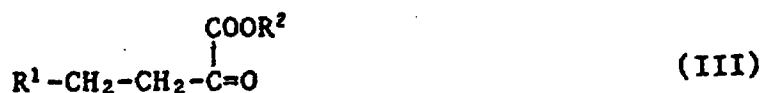
12. A process according to claim 1, wherein a 3-nitrobenzenesulfonyl halide is used.

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

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

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

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



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



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

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

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

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

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

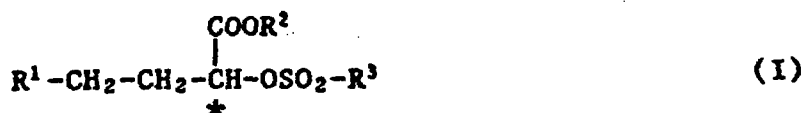
21. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 for the preparation of compounds of formula



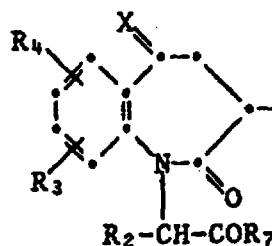
which comprises alkylating a compound of formula VII



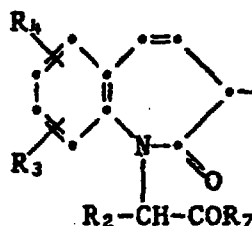
with inversion, with a compound of formula I



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

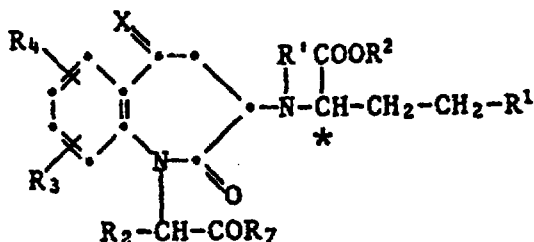


wherein, in this partial formula VIII, the radicals R_2 , R_3 , R_4 , R_7 and X are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen or C_1-C_7 alkyl and R is the radical of partial formula IX



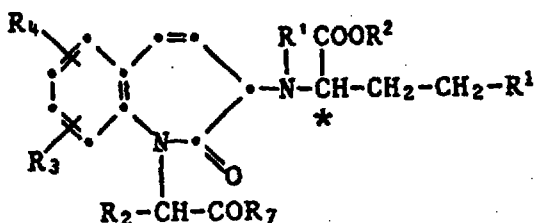
wherein, in this partial formula IX, the radicals R_2 , R_3 , R_4 and R_7 are as defined in European patent application 72 352, or wherein R' is hydrogen and R is 1-aryl- C_1-C_7 alkyl, or wherein R' and R are hydrogen.

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



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

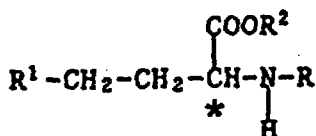
23. Use of compounds of formula I as indicated in claim 1 according to claim 21 for the preparation of compounds of formula VIb.



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

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

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



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



EP 0 206 993 B1

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



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

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