(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 32 611 T2** 2004.03.18

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 916 646 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 32 611.9**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 101 692.4**
(96) Europäischer Anmeldetag: **26.09.1994**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.05.1999**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **02.05.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.03.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07C 225/16**
C07C 213/00, C07C 255/42, C07C 271/20, C07C 269/06, C07C 215/28, C07C 251/40

(30) Unionspriorität:

141795	**22.10.1993**	**US**
281502	**27.07.1994**	**US**

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

(73) Patentinhaber:
Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

(74) Vertreter:
Schieber und Kollegen, 80469 München

(72) Erfinder:
Stuk, L, Timothy, Holland, US; Kerdesky, A., Francis, Grayslake, US; Lijewski-Linch, M, Linda, Pleasant Prairie, US; Norbeck, W, Daniel, Crystal Lake, US; Scarpetti, David, Baltimore, US; Tien, J, Jien-Heh, Vernon Hills, US; Allen, S, Michael, Silver Lake, US; Langridge, C, Denton, Wildwood, US; Melcher, Laura, Deerfield, US; Reno, S, Daniel, Kenosha, US; Sham, Leung, Hing, Mundelein, US; Zhao, Chen, Libertyville, US; Haight, R., Anthony, Wadsworth, US; Leanna, Robert, M., Grayslake, IL 60030, US; Morton, E., Howard, Gurnee, IL 60031, US; Robbins, A., Timothy, Gurnee, IL 60031, US; Sowin, J., Thomas, Wadsworth, US

(54) Bezeichnung: **Herstellung einer substituierten 2,5-Diamino-3-hydroxyhexan**

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

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

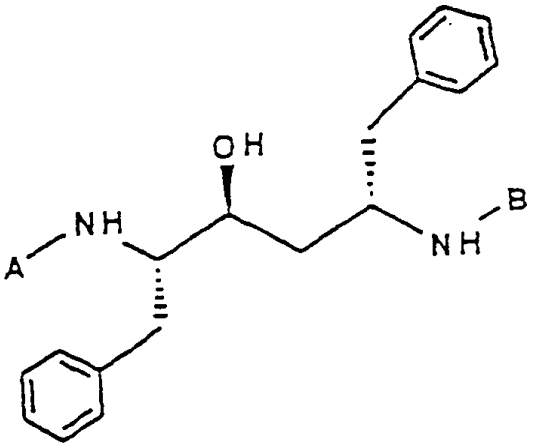
Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Intermediate und Verfahren, welche nützlich sind für die Herstellung eines substituierten 2,5-Diamino-3-hydroxyhexans.

Hintergrund der Erfindung

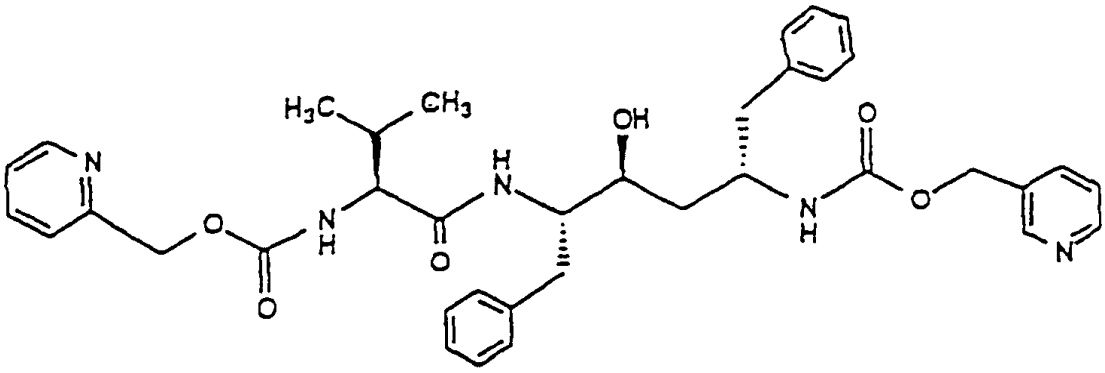
[0002] Verbindungen, die Inhibitoren der HIV Protease sind, sind nützlich zur Inhibition der HIV Protease in vitro und in vivo und sind nützlich zur Inhibition einer HIV Infektion. Bestimmte HIV Proteaseinhibitoren umfassen einen Anteil, welcher ein substituiertes 2,5-Diamino-3-hydroxyhexan ist. HIV Proteaseinhibitoren von besonderem Interesse sind Verbindungen gemäß der Strukturformel 1:



1

worin A $R_2NHCH(R_1)C(O)$- ist und B ist R_{2a}, oder worin A R_{2a} ist und B ist $R_2NHCH(R_1)C(O)$-, worin R_1 Niederalkyl ist und R_2 und R_{2a} sind unabhängig gewählt aus -$C(O)$-R_3-R_4, worin bei jedem Auftreten R_3 unabhängig gewählt ist aus O, S und -$N(R_5)$-, worin R_5 Wasserstoff oder Niederalkyl ist, und bei jedem Auftreten ist R_4 unabhängig gewählt aus Heterozyklus oder (heterozyklisch)Alkyl; oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz, Prodrug oder Ester davon. Verbindungen gemäß Formel 1 sind offenbart in der Europäischen Patentanmeldung Nr. EP0486948, veröffentlicht am 27. Mai 1992.

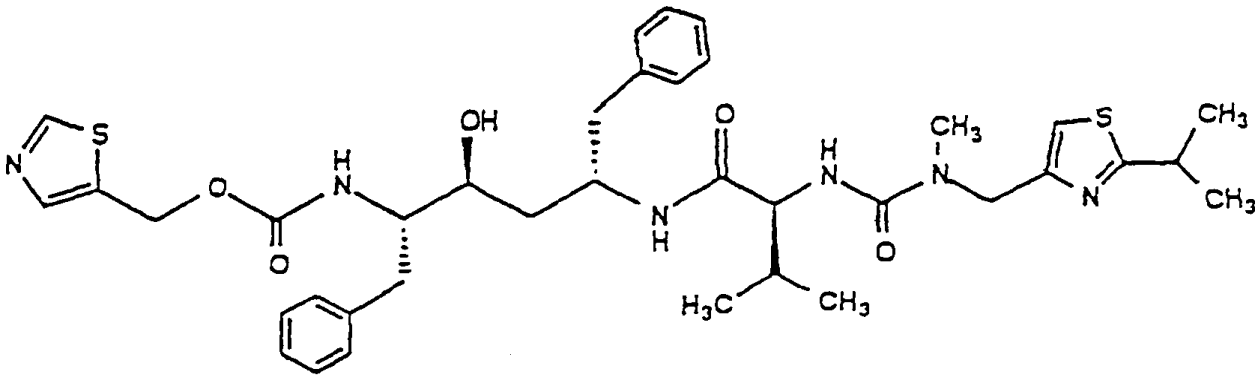
[0003] Ein bevorzugter HIV Proteaseinhibitor gemäß Formel 1 ist eine Verbindung gemäß Formel 2a:



2 a

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Prodrug oder Ester davon.

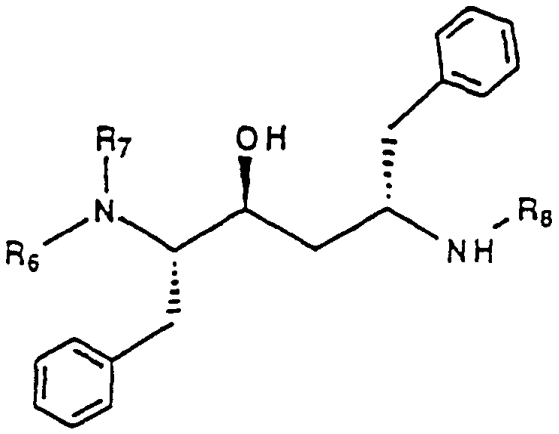
[0004] Ein weiterer bevorzugter HIV Proteaseinhibitor gemäß Formel 1 ist eine Verbindung gemäß Formel 2b:



2b

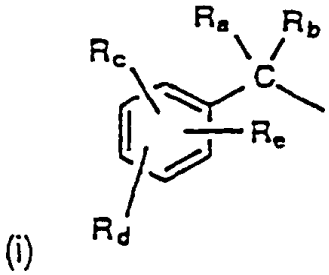
[0005] Die Verbindung von Formel 2b ist offenbart in PCT Patentanmeldung Nr. WO94/14436, veröffentlicht am 7. Juli 1994, welche hiermit durch die Bezugnahme eingeschlossen ist.

[0006] Ein Intermediat, welches besonders nützlich ist zur Herstellung von Verbindungen gemäß der Formel 1 und 2 ist eine im wesentlichen reine Verbindung gemäß der Formel 3:



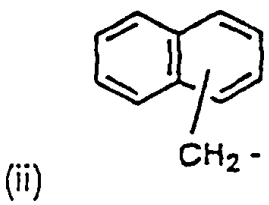
3

worin R_6, R_7 und R_8 unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff und einer N-Schutzgruppe; oder einem Säureadditionssalz davon. Bevorzugte N-Schutzgruppen R_6 und R_7 sind unabhängig gewählt aus



(i)

worin R_a und R_b unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl und Phenyl, und R_c, R_d und R_e sind unabhängig gewählt aus Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl; und

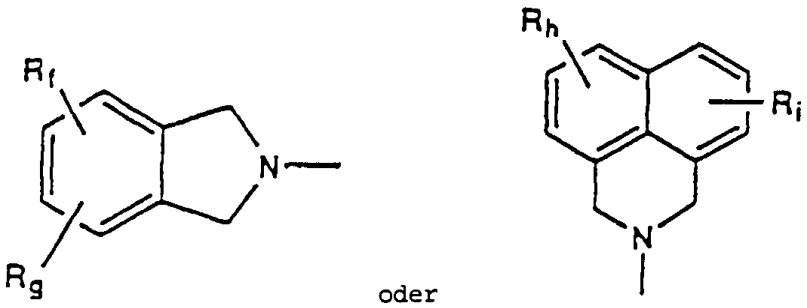


(ii)

worin der Naphthylring unsubstituiert oder substituiert ist mit ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo.

[0007] Alternativ sind R_6 und R_7 zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden

sind,



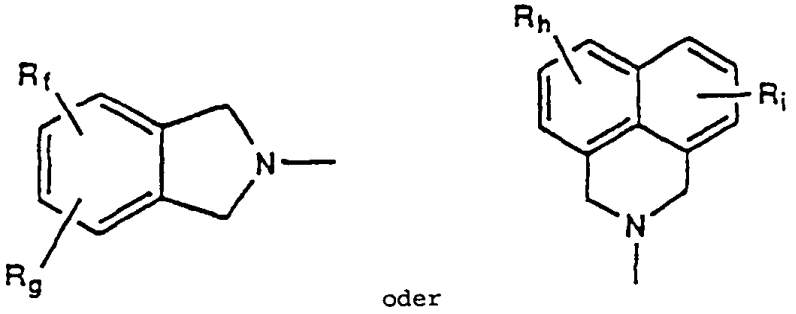
worin R_f, R_g, R_h und R_i unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl, Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl.

[0008] Zusätzlich kann R_7 $R_{7a}OC(O)$- sein, worin R_{7a} Niederalkyl (vorzugsweise t-Butyl) oder Benzyl ist.

[0009] Stärker bevorzugte N-Schutzgruppen R_6 und R_7 sind jene, worin R_6 und R_7 unabhängig gewählt sind aus Benzyl und substituiertem Benzyl, worin der Phenylring der Benzylgruppe substituiert ist mit ein, zwei oder drei Substituenten, unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl. Die am stärksten bevorzugten N-Schutzgruppen R_6 und R_7 sind jene worin R_6 und R_7 jeweils Benzyl sind.

[0010] Bevorzugte N-Schutzgruppen R_8 sind -C(O)R", worin R" Niederalkyl, Alkoxy, Benzyloxy oder Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo. Eine am stärksten bevorzugte N-Schutzgruppe R_8 ist t-Butyloxycarbonyl.

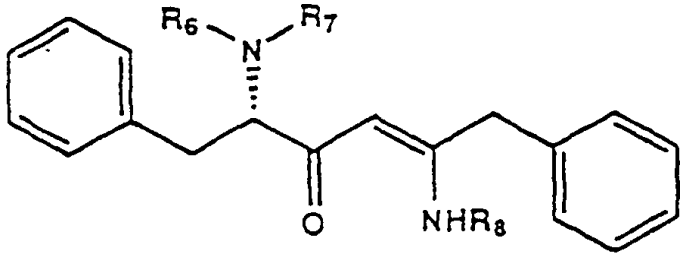
[0011] Bevorzugte Intermediate gemäß der Formel 3 sind die Verbindungen, worin (i) R_6, R_7 und R_8 jeweils Wasserstoff sind oder (ii) R_6 und R_7 sind jeweils Benzyl oder substituiertes Benzyl, worin der Phenylring der Benzylgruppe substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl, oder R_6 und R_7 sind zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind,



worin R_f, R_g, R_h und R_i unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl, Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl, und R_8 ist Wasserstoff oder t-Butyloxycarbonyl, oder (iii) R_6 und R_7 sind Wasserstoff und R_8 ist t-Butyloxycarbonyl.

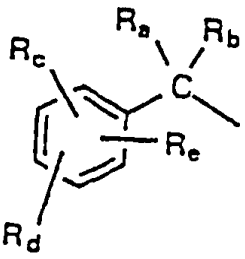
Offenbarung der Erfindung

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft Intermediate und Verfahren für die Herstellung einer im wesentlichen reinen Verbindung gemäß der Formel 3. Ein Schlüsselintermediat in den Verfahren der vorliegenden Erfindung ist eine im wesentlichen reine Verbindung gemäß Formel 4:



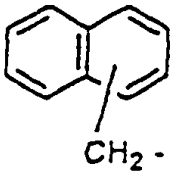
4

worin R_6 und R_7 unabhängig gewählt sind aus



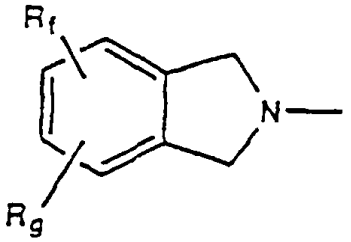
(i)

worin R_a und R_b unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl und Phenyl, und R_c, R_d und R_e sind unabhängig gewählt aus Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl; und

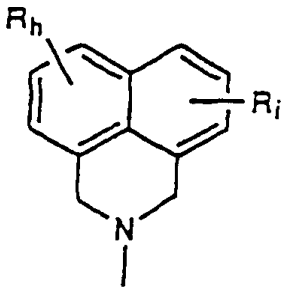


(ii)

worin der Naphthylring unsubstituiert oder substituiert ist mit ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder
R_6 ist so wie oben definiert und R_7 ist $R_{7a}OC(O)$-, worin R_{7a} Niederalkyl oder Benzyl ist; oder
R_6 und R_7 sind zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind



oder

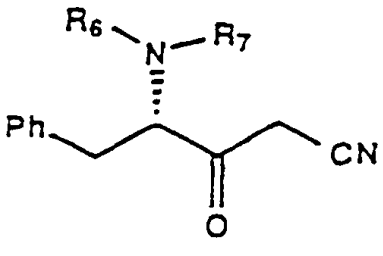


worin R_f, R_g, R_h und R_i unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl, Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl, und R_8 ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" Niederalkyl, Alkoxy, Benzyloxy oder Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder einem sauren Additionssalz davon.

[0013] Ein bevorzugtes Intermediat ist die Verbindung von Formel 4, worin R_6 und R_7 unabhängig gewählt sind aus Benzyl und substituiertem Benzyl, worin der Phenylring der Benzylgruppe substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl, und R_8 ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" Niederlalkyl, Alkoxy oder Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo.

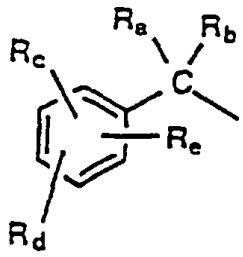
[0014] Ein stärker bevorzugtes Intermediat ist die Verbindung gemäß Formel 4, worin R_6 und R_7 Benzyl sind und R_8 ist Wasserstoff oder t-Butyloxycarbonyl.

[0015] Ein weiteres Schlüsselintermediat in den Verfahren der vorliegenden Erfindung ist eine im wesentlichen reine Verbindung von Formel 6:



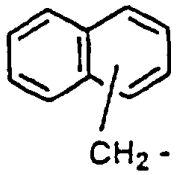
6

worin R_6 und R_7 unabhängig gewählt sind aus



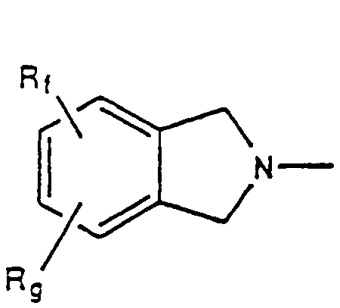
(i)

worin R_a und R_b unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl und Phenyl, und R_c, R_d und R_e sind unabhängig gewählt aus Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl; und

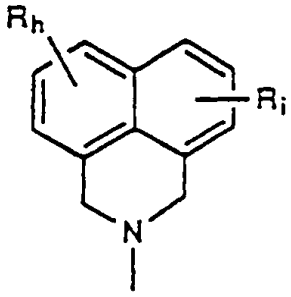


(ii)

worin der Naphthylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder
R_6 ist wie oben definiert und R_7 ist $R_{7a}OC(O)$-, worin R_{7a} Niederalkyl oder Benzyl ist; oder
R_6 und R_7 sind zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind



oder



worin R_f, R_g, R_h und R_i unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl, Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl, oder einem sauren Additionssalz davon.

[0016] Ein bevorzugtes Intermediat ist die Verbindung gemäß Formel 6, worin R_6 und R_7 unabhängig gewählt sind aus Benzyl und substituiertem Benzyl, worin der Phenylring von der Benzylgruppe substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl.

[0017] Ein stärker bevorzugtes Intermediat ist die Verbindung gemäß Formel 6, worin R_6 und R_7 Benzyl sind.

[0018] Ein Verfahren für die Herstellung von 4 und 6 ist in Schema 1 gezeigt. Der N-Schutz von L-Phenylalanin (z. B. R_6 und R_7 sind beide Benzyl) und die Veresterung (z. B. R ist Niederalkyl oder Benzyl) liefert Verbindung 5.

[0019] Die Reaktion von 5 mit dem α-Carbanion von Acetonitril in einem inerten Lösungsmittel liefert das Nitril 6. Geeignete inerte Lösungsmittel umfassen etherische Lösungsmittel (z. B. Tetrahydrofuran (THF), Dimethoxyethan (DME), Methyl tert- Butylether (MTBE), Diethylether und dergleichen) oder eine Mischung eines etherischen Lösungsmittels und eines Kohlenwasserstofflösungsmittels (z. B. Pentan, Hexan, Heptan und dergleichen). Ein bevorzugtes Lösungsmittel ist eine THF/Heptanmischung. Das α-Carbanion von Acetonitril kann hergestellt werden durch Umsetzen von Acetonitril mit Basen wie zum Beispiel Natriumamid, Kalium t-Butoxid, Natriumhexamethyldisilazan, Natriumhydrid, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumdiethylamid, n-BuLi und dergleichen. Alternativ liefert das Umsetzen von 5 mit dem Enolat von tert-Butylcyanomalonat, gefolgt durch Dicarboalkoxylation, das Nitril 6. Die Reaktion des Nitrils 6 mit Benzyl Grignard (zum Beispiel Benzylmagnesiumchlorid) liefert das Enamin 4.

[0020] Ein Verfahren für die Herstellung von 3 aus 4 ist in Schema II gezeigt. In dem Verfahren gemäß Schema II ist, falls R_7 $R_{7a}OC(O)$- ist, R_{7a} Benzyl. Die Reaktion von 4 mit einem Borhydridreduktionsmittel (zum Beispiel $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $LiBH_4$, KBH_4, $K(OiPr)_3BH$, $Na(OMe)_3BH$ und dergleichen) in Anwesenheit einer Carbonsäure (R_{25}-COOH), worin R_{25} Niederalkyl, Haloalkyl, Phenyl oder Halophenyl ist) in einem inerten Lösungsmittel in einem molaren Verhältnis von Enamin : Reduktionsmittel : Carbonsäure von 1 : von etwa 1 bis 20 :

von etwa 1 bis 20 liefert 7 (z. B. 3a, worin R_8 Wasserstoff ist). Ein bevorzugtes Reduktionsmittel ist $NaCNBH_3$ und eine bevorzugte Carbonsäure ist Trifluoressigsäure. Ein bevorzugtes Verhältnis von Enamin : Reduktionsmittel : Carbonsäure ist 1 : ca. 4 : ca. 4. In diesem Verfahren wird das Reduktionsmittel zu einer Lösung des Enamins zugesetzt, gefolgt durch den Zusatz der Carbonsäure.

[0021] Ein alternatives Verfahren für die Herstellung von 3 aus 4 schließt eine Eingefäß-Zweischritt-Reaktionsfolge ein. In dem ersten Schritt des alternativen Verfahrens wird das Enamin umgesetzt mit einem borhaltigen Reduktionsmittel, wobei das Reduktionsmittel zunächst zur Reaktion gebracht wurde mit einer Säure gewählt aus (i) R_{26}-COOH, worin R_{26} Niederalkyl, Haloalkyl, Phenyl oder Halophenyl ist, (ii) R_{27}-SO_3H, worin R_{27} OH, F, Niederalkyl, Haloalkyl, Phenyl, Niederalkyl-substituiertes Phenyl, Halophenyl oder Naphthyl ist und (iii) R_{28}-PO_3H_2, worin R_{28} OH, Niederalkyl, oder Phenyl ist oder eine Kombination der Säuren.

[0022] Beispiele von borhaltigen Reduktionsmitteln schließen Borhydrid Reduktionsmittel (zum Beispiel $NaBH_4$, $NaCNBH_3$, $LiBH_4$, KBH_4 und dergleichen), borhaltige Reduktionsmittel wie zum Beispiel 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, (R)-B-Isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan oder (S)-B-Isopinocampheyl-9-borabicyclo [3.3.1]nonan und dergleichen, und BH_3 Komplexe wie zum Beispiel Boranaminkomplexe (zum Beispiel Boran-Ammoniakkomplex, Boran-t- butylaminkomplex, Boran-N,N-diethylanilinkomplex, Boran-N,N- diisopropyl-ethylaminkomplex, Boran-Dimethylaminkomplex, 4-(Boran-dimethylamin)pyridin, Boran-4-ethylmorpholinkomplex, Boran-2,6-lutidinkomplex, Boran-4-methylmorpholinkomplex, Boran- morpholinkomplex, Boran-4-phenylmorpholinkomplex, Boran- piperazinkomplex, Boran-piperidinkomplex, Boran-poly(2-vinylpyridin) Komplex, Boran-pyridinkomplex, Boran- pyrrolkomplex, Boran-trimethylaminkomplex, Boran- triethylaminkomplex und dergleichen), Boranetherkomplexe (zum Beispiel Boran-tetrahydrofurankomplex und dergleichen), einen Boransulfidkomplex (zum Beispiel Boran-methylsulfidkomplex, Boran-1,4-oxathian und dergleichen) und Boranphosphinkomplexe (zum Beispiel Boran-tributylphosphinkomplex, Boran- triphenylphosphinkomplex und dergleichen) und dergleichen ein.

[0023] Ein bevorzugtes borhaltiges Reduktionsmittel ist ein Borhydridreduktionsmittel. Ein bevorzugtes Borhydridreduktionsmittel ist $NaBH_4$.

[0024] Beispiele für Säuren R_{26}-COOH schließen Essigsäure, Propionsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure, Dichloressigsäure, Difluoressigsäure, Benzoesäure und Pentafluorbenzoesäure ein. Beispiele von Säuren R_{27}-SO_3H schließen Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Fluorsulfonsäure, Phenylsulfonsäure und p-Toluensulfonsäure ein. Beispiele von Säuren R_{28}-PO_3H_2 schließen Phosphorsäure, Methylphosphonsäure, Ethylphosphonsäure und Phenylphosphonsäure ein.

[0025] Eine bevorzugte Säure ist R_{27}-SO_3H. Eine stärker bevorzugte Säure ist Methansulfonsäure.

[0026] In dem ersten Schritt des alternativen Verfahrens wird die Säure zu dem borhaltigen Reduktionsmittel in einem inerten Lösungsmittel hinzugefügt. Dann wird das Enamin zu dem borhaltigen Reduktionsmittel/Säurekomplex hinzugefügt. In dem ersten Schritt des alternativen Verfahrens liegt das molare Verhältnis von Enamin : Reduktionsmittel : Säure bei 1 : von etwa 1 bis etwa 10 : von etwa 2 bis etwa 20.

[0027] In dem ersten Schritt des alternativen Verfahrens ist ein bevorzugtes molares Verhältnis von Enamin : Reduktionsmittel : Säure 1 : von etwa 2 bis etwa 4 : von etwa 4 bis etwa 10. Ein am stärksten bevorzugtes molares Verhältnis von Enamin : Reduktionsmittel : Säure ist 1 : etwa 2,5 : etwa 6.

[0028] Geeignete inerte Lösungsmittel für das Verfahren schließen Alkyl- und Aryl-Ether und Polyether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran (THF), Dimethoxyethan (DME), Methyl tert- Butylether (MTBE), Diethylether und dergleichen ein.

[0029] In dem ersten Schritt des alternativen Verfahrens kann, bevor das Enamin zu dem borhaltigen Reduktionsmittel/Säurekomplex zugesetzt wird, ein protisches Lösungsmittel (zum Beispiel Isopropanol, Ethanol, Methanol, Wasser und dergleichen) gegebenenfalls zu dem borhaltigen Reduktionsmittel/Säurekomplex zugesetzt werden. Alternativ kann das protische Lösungsmittel mit dem Enamin gemischt werden bevor das Enamin zu dem borhaltigen Reduktionsmittel/Säurekomplex zugesetzt wird. Das protische Lösungsmittel wird in einer Menge von etwa 0 bis etwa 10 molaren Äquivalenten (basierend auf dem Enamin) zugesetzt. Ein bevorzugtes protisches Lösungsmittel ist Isopropanol in der Menge von etwa 7 molaren Äquivalenten.

[0030] Der zweite Schritt des alternativen Verfahrens schließt den Zusatz zu der Reaktionsmischung, die aus dem ersten Schritt entsteht (z. B. das Reduktionssubstrat), eines Komplexes eines Borhydridreagenzes (z. B. $NaBH_4$, $LiBH_4$, KBH_4, $NaCNBH_3$ und dergleichen; bevorzugt $NaBH_4$) und einer Carbonsäure (R_{29}-COOH, worin R_{29} Niederalkyl, Haloalkyl, Phenyl oder Halophenyl ist) ein, um 7 (z. Benzyl., 3, worin R_8 Wasserstoff ist) zu ergeben. Der Borhydridreagenz/Carbonsäurekomplex wird hergestellt durch den Zusatz der Säure zu dem Borhydridreagenz in einem inerten Lösungsmittel.

[0031] In dem zweiten Schritt des alternativen Verfahrens ist die bevorzugte Carbonsäure Trifluoressigsäure. In dem zweiten Schritt des alternativen Verfahrens ist das molare Verhältnis von Reduktionssubstrat : Borhydridreagenz : Carbonsäure 1 : von etwa 1 bis etwa 8 : von etwa 1 bis etwa 24. Ein bevorzugtes molares Verhältnis von Reduktionssubstrat : Borhydridreagenz : Carbonsäure ist 1 : etwa 4 : von etwa 4 bis etwa 12. Ein am stärksten bevorzugtes molares Verhältnis von Reduktionssubstrat : Borhydratreagenz : Carbonsäure ist 1 : etwa 4 : etwa 5.

[0032] Der zweite Schritt des alternativen Verfahrens kann ebenfalls erzielt werden durch den Zusatz zu der Reaktionsmischung aus dem ersten Schritt (z. B., des Reduktionssubstrats) eines Bor-komplexierenden Wirkstoffes wie zum Beispiel mono-, di- oder tri-Ethanolamin, Diaminoethan, Diaminopropan, Ethylenglycol, Propyenglycol und dergleichen, gefolgt durch den Zusatz eines Ketonreduktionsmittels (zum Beispiel $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $LiBH_4$, KBH_4, $K(OiPr)_3BH$, $Na(OMe)_3BH$ und dergleichen; bevorzugt $NaBH_4$) als ein Feststoff oder als Lösung des Ketonreduktionsmittels in einem inerten Lösungsmittel, um 7 (d. h., 3, worin R_8 Wasserstoff ist) zu ergeben. Geeignete inerte Lösungsmittel umfassen Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid, Triglyme und dergleichen.

[0033] In dieser Version des zweiten Schrittes des alternativen Verfahrens ist der bevorzugte Bor-Komplexbildner Triethanolamin und das bevorzugte Ketonreduktionsmittel ist $NaBH_4$. Das molare Verhältnis von Reduktionssubstrat : Borkomplexbildner : Ketonreduktionsmittel ist 1 : von etwa 3 bis etwa 4 : von etwa 2 bis etwa 3. Ein bevorzugtes molares Verhältnis von Reduktionssubstrat : Borkomplexbildner : Ketonreduktionsmittel ist 1 : etwa 3 : etwa 2,5. Ein bevorzugtes Lösungsmittel für die $NaBH_4$ Lösung ist Dimethylacetamid.

[0034] Verbindung 7 kann durch Hydrierung N-entschützt werden (zum Beispiel mit H_2 und Pd/C oder H_2 und $Pd(OH)_2$ oder Ameisensäure und Pd/C oder Ammoniumformat und Pd/C und dergleichen), um die Verbindung gemäß Formel 3b zu ergeben, worin R_6, R_7 und R_8 jeweils Wasserstoff sind.

[0035] Alternativ kann die freie 5-Aminogruppe der Verbindung 7 N- geschützt werden (zum Beispiel als die t- Butyloxycarbonylaminogruppe durch Reaktion mit di-t- Butyldicarbonat oder anderen aktivierten t- Butyloxycarbonylestern oder Aziden). Die N-Schutzgruppen an der 2-Aminogruppe können selektiv entfernt werden, wie oberhalb beschrieben, um die Verbindung von Formel 3c zu ergeben, worin R_6 und R_7 Wasserstoff sind und R_8 ist eine N-Schutzgruppe.

[0036] Eine bevorzugte Ausführungsform der Verbindung gemäß Formel 3c ist die Verbindung, worin R_8 t-Butyloxycarbonyl ist. Ein bevorzugtes Verfahren zur Isolierung und Reinigung dieser Verbindung schließt die Kristallisierung der Verbindung als ihr Salz mit einer organischen Carbonsäure ein. Beispiele von geeigneten organischen Carbonsäuren umfassen Bernsteinsäure, Fumarsäure, Malonsäure, Glutarsäure, Zimtsäure, Äpfelsäure, Mandelnsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Adipinsäure, Maleinsäure, Zitronensäure, Milchsäure und dergleichen.

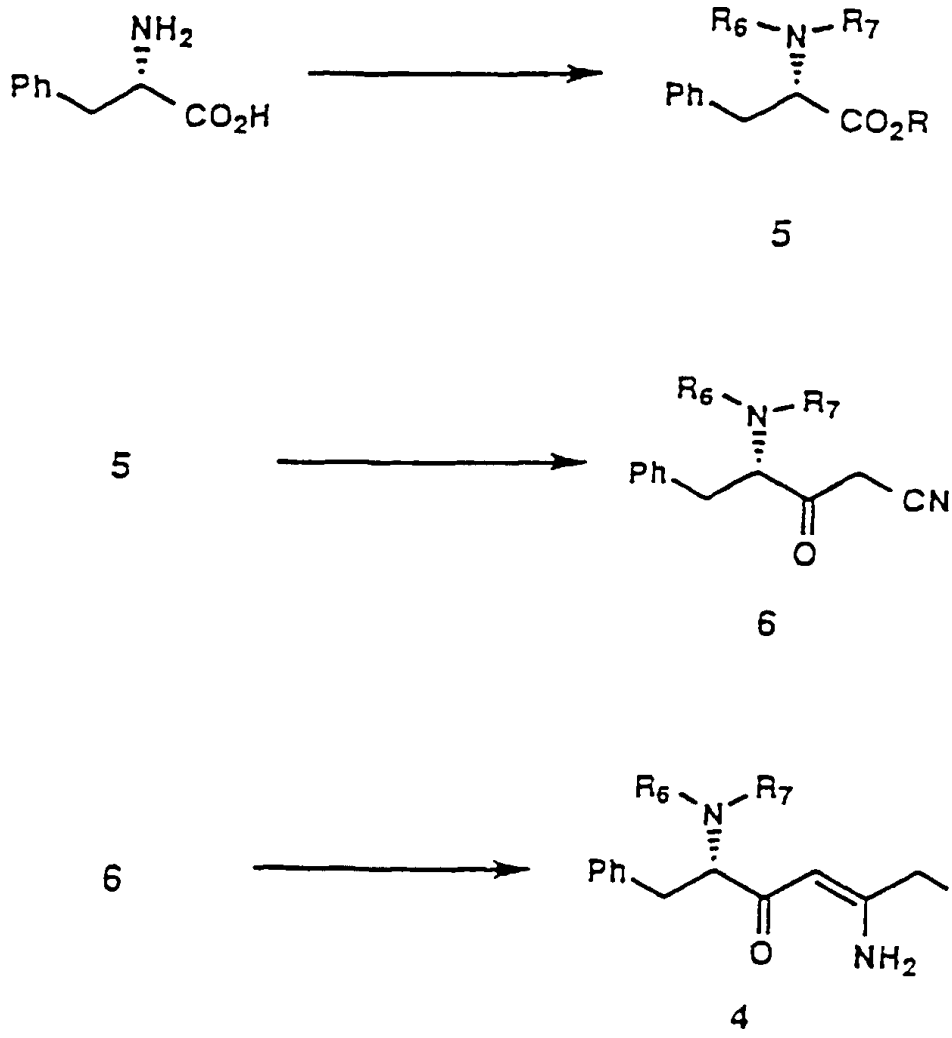
[0037] Bevorzugte Carbonsäuren sind Bernsteinsäure und Fumarsäure. Unter Verwendung der einen oder der anderen der N- geschützten Formen der Verbindung gemäß Formel 3, ist es möglich selektiv entweder die 2-Aminogruppe oder die 5-Aminogruppe weiter zu funktionalisieren, während die andere Aminosäure N- geschützt ist.

[0038] Ein alternatives Verfahren zur Herstellung der Verbindung 7 aus Verbindung 4 ist in Schema III gezeigt. In dem Verfahren von Schema III ist, falls R_7 $R_{7a}OC(O)$- ist, R_{7a} ein Niederalkyl. Die Reaktion von 4 mit R_9ONH_2 (R_9 ist Wasserstoff, Niederalkyl oder Benzyl) liefert das Oxim 8. Die Reduktion des Oxims 8 (zum Beispiel mit $LiAlH_4$ und dergleichen) ergibt 7.

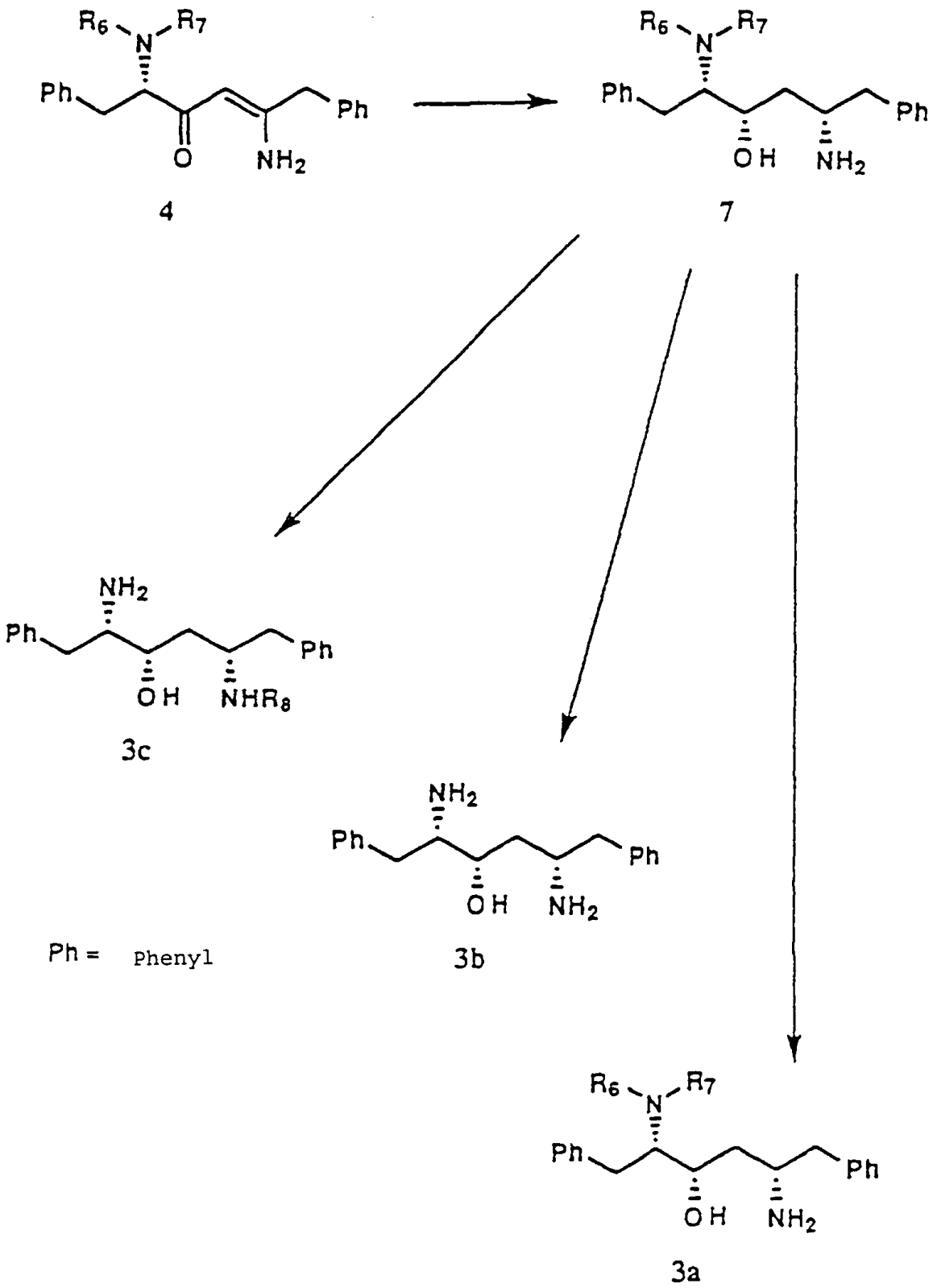
[0039] Ein alternatives Verfahren für die Herstellung von 3 aus 4 ist in Schema IV gezeigt. Die freie Aminogruppe des Enamins 4 kann geschützt werden, um die Verbindung 9 zu ergeben (R" ist Phenyl, substituiertes Phenyl, Niederalkyl, Benzyloxy oder Alkoxy). Vorzugsweise sind R_6 und R_7 jeweils Benzyl und R" ist t-Butyloxy. Die Reaktion von 9 mit einem Ketonreduktionsmittel (zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumtriethylborhydrid oder Natriumborhydrid und dergleichen) ergibt den Alkohol 10. Die Hydrierung von 10 mit Wasserstoff und einem Hydrierungskatalysator (zum Beispiel Platinumoxid, Palladiumhydroxid auf Kohlenstoff oder, Platin auf Kohlenstoff und dergleichen) ergibt das di-N-geschützte 3. Die selektive N- Schutzaufhebung des di-N-geschützten 3 liefert ein mono-N- geschütztes 3a oder 3c. Die folgende Schutzaufhebung der weiteren Aminogruppe des mono-N-geschützten 3a oder 3c liefert den ungeschützten Diaminoalkohol 3b.

[0040] Ein alternatives Verfahren für die Herstellung von 3 aus 9 ist in Schema V gezeigt. Die Reaktion von 9 (R_6, R_7 und R" sind wie hierin definiert; vorzugsweise sind R_6 und R_7 Benzyl und R" ist t-Butyloxy) mit einem borhaltigen Reduktionsmittel wie zum Beispiel 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, (R)-B-Isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan oder (S)-B-Isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan und dergleichen, Boranlösungen in komplexierenden und nicht komplexierenden Lösungsmitteln (zum Beispiel Boranlösungen in Diethylether, Methyl t-Butylether, Dioxolan oder Methylenchlorid und dergleichen oder Mischungen davon) oder einem BH_3 Komplex wie zum Beispiel einem Boranetherkomplex (zum Beispiel Boran-Tetrahydrofurankomplex und dergleichen), einem Boransulfidkomplex (zum Beispiel Boran-Methylsulfidkomplex, Boran-1,4-oxathian und dergleichen) oder einem Boranphosphinkomplex (zum Beispiel Boran-Tributylphosphinkomplex, Boran-Triphenylphosphinkomplex und dergleichen) und dergleichen) liefert das Keton 11. Ein bevorzugtes borhaltiges Reduktionsmittel ist Boran-Tetrahydrofurankomplex. Die Reduktion des Ketons 11 mit beispielsweise $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $LiBH_4$, KBH_4, $K(OiPr)_3BH$, $Na(OMe)_3BH$ und dergleichen) liefert das di-N-geschützte 3. Ein bevorzugtes Ketonreduktionsmittel ist $LiAlH_4$ oder KBH_4.

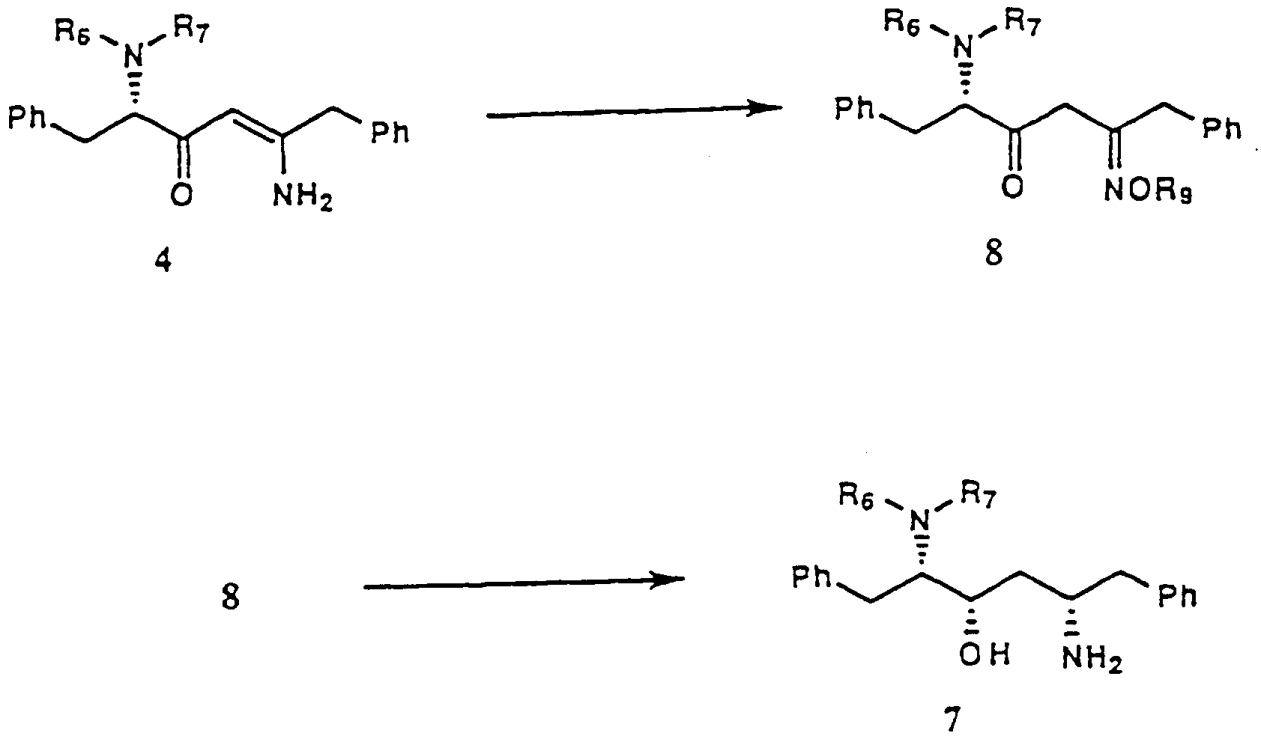
SCHEMA I



SCHEMA II

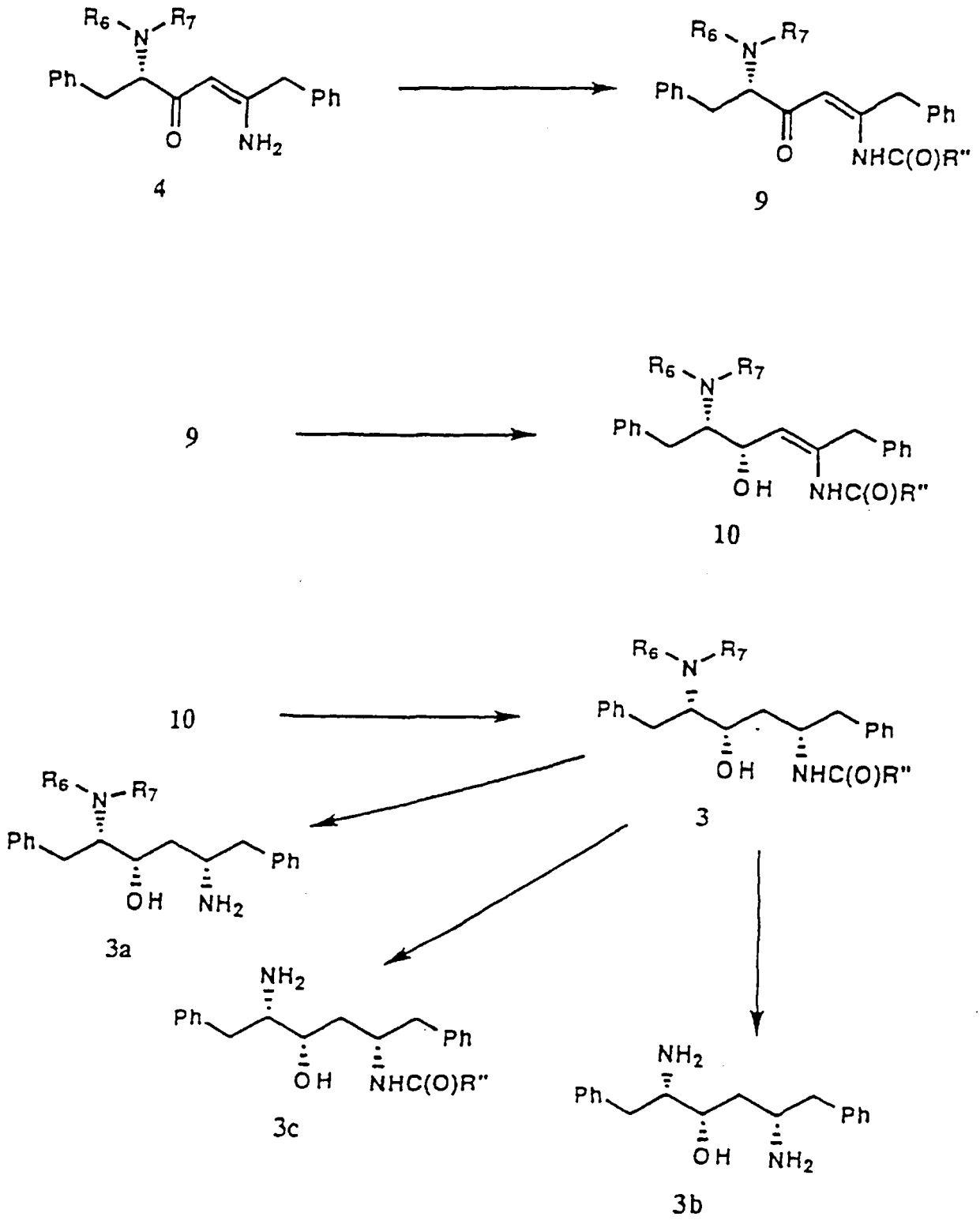


SCHEMA III

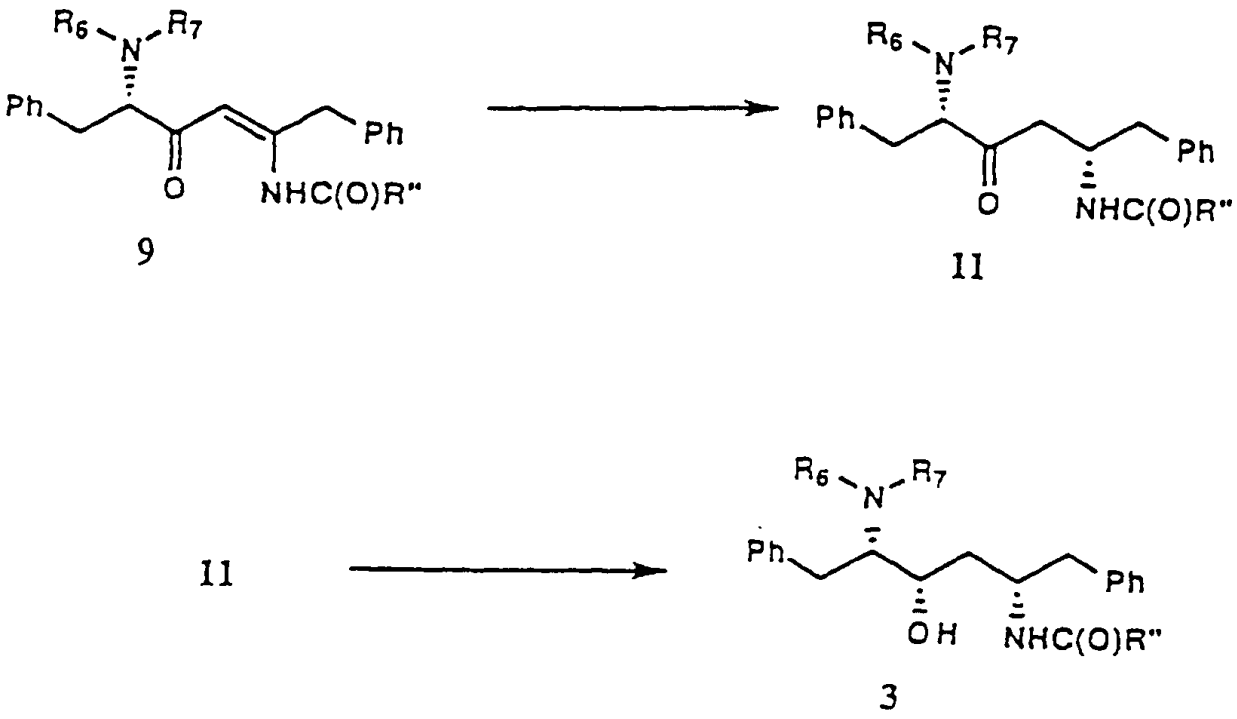


Ph = Phenyl

SCHEMA IV



SCHEMA V



Ph = Phenyl

[0041] Der Ausdruck "Niederalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet gerad- oder verzweigtkettige Alkylradikale die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, einschließlich jedoch nicht beschränkt auf Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2-Methylpentyl, 2,2-Dimethylpropyl, Niederalkyl-Hexyl und dergleichen.

[0042] Der Ausdruck "Alkoxy", wie hierin verwendet, bezeichnet $-OR_{10}$, worin R_{10} eine Niederalkylgruppe ist.

[0043] Der Ausdruck "Halo", wie hierin verwendet, bezeichnet F, Cl, Br oder I.

[0044] Der Ausdruck "Haloalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Niederalkylgruppe, bei der eines oder mehrere Kohlenstoffatome ersetzt wurden durch ein Halogen, einschließlich jedoch nicht beschränkt auf Trifluormethyl, Trichlormethyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Fluormethyl, Chlormethyl, Chlorethyl, 2,2-Dichlorethyl und dergleichen.

[0045] Der Ausdruck "Halophenyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Phenylgruppe, bei der eins, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome ersetzt wurden durch ein Halogen, einschließlich jedoch nicht beschränkt auf Chlorphenyl, Bromphenyl, Fluorphenyl, Jodphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,3,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2,4-Dichlor-5-fluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 2,4-Difluorophenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2,3,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 2,3,4-Trifluorphenyl, 2,3,6-Trifluorphenyl, 2,4,5-Trifluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 3,4,5-Trifluorphenyl, 2,3,4,5-Tetrafluorphenyl, 2,3,5,6-Tetrafluorphenyl, Pentafluorphenyl und dergleichen.

[0046] Säureadditionssalze der Verbindungen der Erfindung können abgeleitet werden aus der Reaktion einer aminhaltigen Verbindung der Erfindung mit einer anorganischen oder organischen Säure. Diese Salze schließen ein, sind jedoch nicht beschränkt auf die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Citrat, Aspartat, Benzoat, Benzensulfonat, Bisulfat, Butyrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Digluconat, Cyclopentanpropionat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Fumarat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, 2-Hydroxy-ethansulfonat (Isethionat), Lactat, Maleat, Malonat, Glutarat, Malat, Mandelat, Methansulfonat, Nicotinat, 2-Naphthalensulfonat, Oxalat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Picrat, Pivalat, Propionat, Succinat, Tartrat, Thiocyanat, p-Toluensulfonat und Undecanoat.

[0047] Beispiele von Säuren, welche verwendet werden können, um Säureadditionssalze zu bilden, schließen solche anorganischen Säuren ein wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, und solche organischen Säuren wie Oxalsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure und Zitronensäure, ebenso wie die anderen Säuren, die oben erwähnt sind.

[0048] Der Ausdruck "im wesentlichen rein", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Verbindung, die durch nicht mehr als 10% andere Stereoisomere kontaminiert ist (Enantiomere oder Diastereomere), vorzugsweise

durch nicht mehr als 5% eines anderen Stereoisomers, und am stärksten bevorzugt durch nicht mehr als 3% eines anderen Stereoisomers.

[0049] Wie hierin verwendet sind die Ausdrücke "S" und "R" Konfiguration so wie durch die IUPAC 1974 Empfehlungen definiert für Section E, Fundamentale Stereochemie, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13–30.

[0050] Die folgenden Beispiele – werden dazu dienen, die Verbindungen und Verfahren der Erfindung weiter darzustellen.

Beispiel 1

(L)-N,N-Dibenzylphenylalaninbenzylester

[0051] Eine Lösung, die L-Phenylalanin (161 kg, 975 mol), Kaliumcarbonat (445 kg, 3220 mol), Wasser (675 l), Ethanol (340 l) und Benzylchlorid (415 kg, 3275 mol) enthält, wurde auf 90 ± 15°C für 10–24 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 60°C gekühlt und die untere wässerige Schicht wurde entfernt. Heptan (850 l) und Wasser (385 l) wurden zu den organischen Stoffen zugesetzt, gerührt und die Schichten wurden getrennt. Die organischen Stoffe wurden dann einmal mit Wasser/Methanolmischung (150 l/150 l) gewaschen. Die organischen Stoffe wurden dann abgezogen, um das gewünschte Produkt als ein Öl zu ergeben, welches ohne Reinigung in den nächsten Schritt übernommen wurde.

[0052] IR (rein) 3090, 3050, 3030, 1730, 1495, 1450, 1160 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.5–7.0 (m, 20H), 5.3 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 5.2 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 4.0 (d, 2H, J = 15 Hz), 3.8 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.6 (d, 2H, J = 15 Hz), 3.2 (dd, 1H, J = 8.4, 14.4 Hz), ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 139.2, 138.0, 135.9, 129.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.1, 126.9, 126.2, 66.0, 62.3, 54.3, 35.8. $[\alpha]_D$ –79° (c = 0.9, DMF).

Beispiel 2a

4-S-N,N-Dibenzylamino-3-oxo-5-phenyl-pentanonitril

[0053] Eine Lösung, die das Produkts aus Beispiel 1 enthielt (d. h., Benzylester) (ca. 0,45 mol) in 520 ml Tetrahydrofuran und 420 ml Acetonitril, wurde unter Stickstoff auf –40°C gekühlt. Eine zweite Lösung, die Natriumamid (48,7 g 1,25 mol) in 850 ml Tetrahydrofuran enthielt, wurde auf –40°C gekühlt. Zu der Natriumamidlösung wurden langsam 75 ml Acetonitril zugesetzt und die entstehende Lösung wurde bei –40°C für mehr als 15 Minuten gerührt. Die Natriumamid/Acetonitrillösung wurde dann langsam zu der Benzylesterlösung bei –40°C zugesetzt. Die kombinierte Lösung wurde bei –40°C gerührt und dann gelöscht mit 1150 ml einer 25% (m/v) Zitronensäurelösung. Die entstehende Aufschlämmung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die organischen Stoffe wurden getrennt. Die organischen Stoffe wurden dann gewaschen mit 350 ml einer 25% (m/v) Natriumchloridlösung, dann mit 900 ml Heptan verdünnt. Die organischen Stoffe wurden dreimal mit 900 ml einer 5% (m/v) Natriumchloridlösung gewaschen, zweimal mit 900 ml einer 10%igen Methanolwasserlösung, einmal mit 900 ml einer 15% Methanolwasserlösung und dann einmal mit 900 ml einer 20% Methanolwasserlösung. Die organischen Stoffe wurden abgezogen und das entstehende Material aufgelöst in 700 ml heißem Ethanol Nach Abkühlung auf Raumtemperatur fiel das geschünschte Produkt aus. Die Filtration ergab das gewünschte Produkt in 59% Ertrag aus dem L-Phenylalanin.

[0054] IR ($CHCl_3$) 3090, 3050, 3030, 2250, 1735, 1600, 1490, 1450, 1370, 1300, 1215 cm^{-1}, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.3 (m, 15H), 3.9 (d, 1H, J = 19.5 Hz), 3.8 (d, 2H, J = 13.5 Hz), 3.6 (d, 2H, J = 13.5 Hz), 3.5 (dd, 1H, J = 4.0, 10.5 Hz), 3.2 (dd, 1H, J = 10.5, 13.5 Hz), 3.0 (dd, 1H, J = 4.0, 13.5 Hz), 3.0 (d, 1H, J = 19.5 Hz), ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6 197.0, 138.4, 138.0, 129.5; 129.0, 128.8, 128.6, 127.8, 126.4, 68.6, 54.8, 30.0, 28.4. $[\alpha]_D$ –95° (c = 0.5, DMF).

Beispiel 2b

Alternative Herstellung von 4-S-N,N-Dibenzylamino-3-oxo-5-phenyl-pentanonitril

[0055] In einen Kolben wurde Natriumamid (5,8 g, 134 mmol) unter Stickstoff eingeführt, gefolgt durch 100 ml Methyl t-Butylether (MTBE). Die gerührte Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Acetonitril (8,6 ml, 165 mmol) wurde über 1 Minute zugesetzt. Diese Lösung wurde bei 5 ± 5°C für 30 Minuten gerührt. Eine Lösung von (L)-N,N-Dibenzylphenylalaninbenzylester (25 g, 90% rein, 51,6 mmol) in 125 ml MTBE wurde über 15 Minuten zugesetzt und die entstehende heterogene Mischung wurde bei 5 ± 5°C gerührt bis die Reaktion vollständig war. Die Reaktion wurde mit 100 ml 25% m/v wässeriger Zitronensäure gelöscht und auf 25°C erwärmt vor der Trennung der Schichten. Die organischen Stoffe wurden dann mit 100 ml H_2O gewaschen. Die wässerige Schicht wurde getrennt und die organischen Stoffe gefiltert und in vakuo konzentriert. Der Rückstand wurde kristallisiert aus 50 ml Ethanol, um 13,8 g des gewünschten Produktes als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 2c

Alternative Herstellung von 4-S-N,N-Dibenzylamino-3-oxo-5-phenyl-pentannitril

[0056] Zu einer Lösung, die Natriumamid (120 kg, 3077 mol), Heptan (11941) und Tetrahydrofuran (5901) enthielt, auf 0°C gekühlt, wurde eine Lösung, die das Produkt aus Beispiel 1 (d. h., Benzylester) (ca. 975 mol), Tetrahydrofuran (290 l), Heptan (570 l) und Acetonitril (114 l) enthielt, zugesetzt. Der Zusatz wurde durchgeführt während die Temperatur unter 5°C gehalten wurde. Die kombinierte Lösung wurde bei 0 ± 5°C für ca. eine Stunde gerührt vor dem Ablöschen mit 25% Zitronensäurelösung (1540 l), um den pH auf 5,0–7,0 einzustellen. Die obere organische Schicht wurde abgetrennt und mit 25% wässerigem Natriumchlorid (715 kg) gewaschen, mit aktivierten Kohlenstoff (2 kg) behandelt und abgezogen. Der entstehende Rückstand wurde kristallisiert aus einer 55°C Ethanol/Wasserlösung (809 kg/404 kg). Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt vor der Kristallisierung, um ca. 215 kg des gewünschten Produktes zu ergeben.

Beispiel 3

Alternative Herstellung von 4-S-N,N-Dibenzylamin-3-oxo-5-phenyl-pentanonitril

[0057] Zu einem 1 Liter Reaktionskolben mit Hülle, ausgestattet mit einem Thermometer, Stickstoffeinlaß, Zusatztrichter mit Druckausgleich und mechanischem Rührer wurde eine Lösung aus Kalium t-Butoxid (32 g, 0,289 mol, 3,0 Äquivalente) in Tetrahydrofuran (350 ml) zugefügt und auf eine interne Temperatur von –10°C gekühlt. Diesem wurde eine Lösung des Produktes aus Beispiel 1 (d. h., Benzylester) (42,0 g, 0,0964 mol, 1,0 Äquivalent) in Tetrahydrofuran (10 ml) und Acetonitril (15 ml, 0,289 mol, 3,0 Äquivalent) über den Zusatztrichter mit Druckausgleich über einen Zeitraum von 20 Minuten zugesetzt. Während des Zusatzes erhöhte sich die innere Temperatur auf –5°C. Die Reaktionsmischung (jetzt orange und transparent) wurde weitere 30 Minuten bei –10°C gerührt. Ein Aliquot, das von der Reaktionsmischung nach dem Zusatz der Benzylesterlösung entfernt wurde, wurde gelöscht in 10% wässeriger Zitronensäure und aufgetrennt zwischen Heptan wurde durch HPLC analysiert und zeigte, dass kein Ausgangsmaterial zurückblieb, und die Anwesenheit des gewünschten Nitrils in 93%igem Ertrag mit Überschuß des S Isomers, Chiralpak AD Säule, 1 ml/Min., 10% I-Propanol in Heptan, überwacht bei @205 nm). Die Inhalte des Reaktionsgefäßes wurden über 30 Minuten auf 0°C erwärmt. Zitronensäure (10% wässerig, 200 ml) wurde eingefügt, gefolgt durch Heptan (100 ml) und man gestattete den Inhaltsstoffen der Reaktion sich auf 20°C zu erwärmen. Die wässerigen Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde gewaschen mit 10% wässeriger Natriumchloridlösung (200 ml) und die wässerige Phase getrennt. Die organische Phase wurde in vakuo konzentriert unter Verwendung eines 45°C Bads. n-Butanol (100 ml) wurde dann geladen und die Destillation in vakuo wurde durchgeführt, bis die Inhalte um ca. 10 Volumenprozent reduziert waren. Man ließ die entstehende Suspension auf 20°C abkühlen unter mechanischem Rühren und hielt sie bei dieser Temperatur für 18 Stunden. Der Feststoff wurde gefiltert und in vakuo bei 45°C getrocknet. Der Ertrag der ersten Ernte war 20,5 g (57%). Gemäß HPLC war das Material >98% rein.

Beispiel 4

2-Amino-5-S-N,N-dibenzylamino-4-oxo-1,6-diphenylhex-2-en

[0058] Zu einer –5°C Lösung des Nitrilproduktes aus Beispiel 2 (90 kg, 244 mol) in Tetrahydrofuran (288 l) wurde Benzylmagnesiumchlorid (378 kg, 2 M in THF, 708 mol) hinzugesetzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt bis die Analyse kein Ausgangsmaterial mehr nachwies. Die Lösung wurde dann erneut auf 5°C gekühlt und langsam zu einer Lösung von 15%iger Zitronensäure (465 kg) übergeleitet. Zusätzliches Tetrahydrofuran (85 l) wurde verwendet, um den ursprünglichen Behälter auszuspülen und die Spülung wurde dem Behälter mit der Zitronensäurelöschung zugesetzt. Die organischen Stoffe wurden getrennt und mit 10%igem Natriumchlorid (235 kg) gewaschen und zu einem Feststoff abgezogen. Das Produkt wurde erneut aus Ethanol (289 l) abgezogen und dann in 80°C Ethanol (581 l) aufgelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Rühren für 12 Stunden wurde das entstehende Produkt gefiltert und in einem Vakuumofen bei 30°C getrocknet, um ca. 95 kg des gewünschten Produktes zu ergeben.
Smp. 101–102°C, mp 101–102°C, IR ($CDCl_3$) 3630, 3500, 3110, 3060, 3030, 2230, 1620, 159, 1520, 1495, 1450 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) d 9.8 (br s, 1H), 7.2 (m, 20H), 5.1 (s, 1H), 4.9 (br s, 1H), 3.8 (d, 2H, J = 14.7 Hz), 3.6 (d, 2H, J = 14.7 Hz), 3.5 (m, 3H), 3.2 (dd, t H, J = 7.5, 14.4 Hz), 3.0 (dd, 1H, J = 6.6, 14.4 Hz), ^{13}C NMR ($CDCl_3$) d 198.0, 162.8, 140.2, 140.1, 136.0, 129.5, 129.3, 128.9, 128.7, 128.1, 128.0, 127.3, 126.7, 125.6, 96.9, 66.5, 54.3, 42.3, 32.4.
$[\alpha]_D$ –147° (c = 0.5, DMF).

Beispiel 5a

(2S,3S,5S)-5-Amino-2-N,N-dibenzylamino-3-hydroxy-1,6-diphenylhexan

A. Eine Suspension von Natriumborhydrid (6,6 kg, 175 mmol) in Tetrahydrofuran (157 l) wurde auf weniger als –10 ± 5°C gekühlt. Methansulfonsäure (41,6 kg, 433 mol) wurde langsam hinzugesetzt und die Temperatur während des Zusatzes unter 0°C gehalten. Sobald der Zusatz abgeschlossen war, wurden eine Lösung von Wasser (6 l, 333 mol), das Produkt aus Beispiel 4 (20 kg, 43 mol) und Tetrahydrofuran (61 l) langsam zugesetzt, wobei die Temperatur während des Zusatzes unterhalb 0°C gehalten wurde. Die Mischung wurde für nicht weniger als 19 Stunden bei 0 ± 5°C gerührt.
B. In einen separaten Kolben wurde Natriumborhydrid (6,6 kg, 175 mol) und Tetrahydrofuran (157 l) eingefügt. Nach Kühlen auf –5 ± 5°C wurde Trifluoressigsäure (24,8 kg, 218 mol) hinzugefügt während die Temperatur unterhalb von 15°C gehalten wurde. Die Lösung wurde 30 Minuten bei 15 ± 5°C gerührt und dann zu der Reaktionsmischung, die aus Schritt A entsteht, zugesetzt, wobei die Temperatur bei weniger als 20°C gehalten wurde. Dies wurde bei 20 ± 5°C gerührt, bis die Reaktion vollständig war. Die Lösung wurde dann auf 10 ± 5°C gekühlt und mit 3 N NaOH (195 kg) gelöscht. Nach Rühren mit tert-Butylmethylether (162 l) wurde die organische Schicht getrennt und einmal mit 0,5 N NaOH (200 kg), einmal mit 20% m/v wässerigem Ammoniumchlorid (195 kg), und zweimal mit 25% wässerigem Natriumchlorid (160 kg) gewaschen Die organischen Stoffe wurden abgezogen, um das gewünschte Produkt als ein Öl zu ergeben, welches direkt in dem nächsten Schritt verwendet wurde.

[0059] IR ($CHCl_3$) 3510, 3400, 3110, 3060, 3030, 1630, ^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 7.2 (m, 20H), 4.1 (d, 2H, J = 13.5 Hz), 3.65 (m, 1H), 3.5 (d, 2H, J = 13.5 Hz), 3.1 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.65 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), ^{13}C NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 140.8, 140.1, 138.2, 129.4, 129.4, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 126.8, 126.3, 125.7, 72.0, 63.6, 54.9, 53.3, 46.2, 40.1, 30.2.

Beispiel 5b

Alternative Herstellung von (2S,3S,5S)-5-Amino-2-N,N- dibenzylamino-3-hydroxy-1,6-diphenyl-hexan

[0060] Eine Suspension von Natriumborhydrid (30 kg, 793 mol) in 1,2-Dimethoxyethan (1356 l) wurde auf weniger als –5°C gekühlt. Methansulfonsäure (192 kg, 1998 mol) wurde langsam zugesetzt, wobei die Temperatur unter 5°C gehalten wurde. Sobald der Zusatz abgeschlossen war wurde eine Lösung von Isopropanol (142 l, 1849 mol), das Produkt aus Beispiel 4 (123 kg, 267 mol) und 1,2-Dimethoxyethan (311 l) langsam zu der Borhydridlösung zugesetzt, wobei die Temperatur während des Zusatzes unter 5°C gehalten wurde. Die Mischung wurde für nicht weniger als 12 Stunden bei 0 ± 5°C gerührt.
[0061] Die Reaktion wurde dann durch den Zusatz von Triethanolamin (118 kg) gelöscht. Die Temperatur der Reaktionsmischung wurde während des Ablöschens unter 5°C gehalten. Ein separate Lösung, welche Natriumborhydrid (25 kg, 661 mol) und Dimethylacetamid (184 kg) enthielt, wurde dann zugesetzt, wobei die Temperatur unter 10°C gehalten wurde. Die Lösung wurde 3 Stunden bei 10 ± 5°C gerührt. Die Lösung wurde dann mit Wasser (1375 l) gelöscht und für 30 Minuten gerührt. Nach Mischen mit tert-Butylmethylether (1096 l) wurde die organische Schicht getrennt und einmal mit 3% NaOH (443 kg), einmal mit 20% m/v wässerigem Ammoniumchlorid (1492 kg), und einmal mit 25% wässerigem Natriumchlorid (1588 kg) gewaschen. Die organischen Stoffe wurden abgezogen, um das gewünschte Produkt als ein Öl zu ergeben.

Beispiel 6

(2S,3S,5S)-2,5-Diamino-3-hvdroxy-1,6-diphenylhexandihydrochlorid

[0062] Zu einer gerührten Lösung von [2S,3S,5S]-2-N,N-Dibenzylamino-3-hydroxy-5-amino-1,6-diphenylhexan (20 kg, 43,1 mol) in Methanol (250 kg) wurde eine wässerige Lösung von Ammoniumformat (13,6 kg, 215 mol) in Wasser (23 kg) und eine wässerige Lösung von 5% feuchtem Palladium auf Kohlenstoff (4,0 kg, Degussa Katalysator, E101 NE/W, ca. 50–60% Wasser pro Gewicht) hinzugefügt. Die Suspension, die entstand, wurde auf Rückfluss (70 ± 10°C) für 6 Stunden erhitzt und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Die Suspension wurde durch ein Bett Kieselerde gefiltert und der Kuchen wurde mit Methanol (2 × 30 kg) gewaschen. Das Filtrat wurde durch Vakuumdestillation zu einem wässerigen Öl konzentriert. Der wässerige Rückstand wurde in 1 N NaOH (200 Liter) aufgenommen und mit Ethylacetat (155 kg) extrahiert. Die Schicht mit dem organischen Produkt wurde mit einer 20%igen wässerigen Natriumchloridlösung (194 kg) und dann mit Wasser (97 kg) gewaschen . Die Ethylacetatproduktlösung wurde dann unter Vakuumdestillation zu einem Öl konzentriert. Isopropanol (40 kg) wurde dann zu dem Rückstand gegeben und die Lösung wurde erneut mittels Vakuumdestil-

lation zu einem Öl konzentriert. Zu diesem Öl wurde Isopropanol (160 kg) und konzentrierte wässerige Salzsäure (20,0 kg) gegeben. Die Suspension/Lösung wurde dann für 1 Stunde bis zum Rückfluss erhitzt und dann langsam auf Raumtemperatur gekühlt. Die Aufschlämmung wurde dann für 12–16 Stunden gerührt. Die Aufschlämmung wurde gefiltert und der Kuchen wurde mit Ethylacetat (30 kg) gewaschen. Der feuchte Kuchen wurde erneut in Isopropanol (93 kg) und Wasser (6,25) suspendiert, und für 1 Stunde unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde dann langsam auf Raumtemperatur gekühlt und für 12–16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde gefiltert und der feuchte Kuchen wurde mit Isopropanol (12 kg) gewaschen. Der Feststoff wurde in einem Vakuumofen bei 45°C für ca. 24 Stunden getrocknet, um 7,5 kg des gewünschten Produktes zu ergeben.

[0063] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.40–7.15 (m, 10H), 3.8 (ddd, 1H, J = 11.4, 3.7, 3.7 Hz), 3.68–3.58 (m, 1H), 3.37 (ddd, 1H, J = 7.5, 7.5, 3.5 Hz), 3.05– 2.80 (m, 4H), 1.95–1.70 (m, 2H), ^{13}C NMR (300 MHz, CD_3OD) 6135.3, 135.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.7, 127.12, 127.07, 67.4, 57.1, 51.6, 38.4, 35.5, 35.2.

Beispiel 7

[2S,3S,5S]-2-N,N-Dibenzylamino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan

[0064] Zu einer Lösung von [2S,3S,5S]-2-N,N-Dibenzylamino-3-hydroxy-5-amino-1,6-diphenylhexan (ca. 105 kg, 226 mol) in MTBE (1096 l) wurden BOC Anhydrid (65 kg, 373 mol) und 10% Kaliumcarbonat (550 kg) hinzugefügt. Die Mischung wurde gerührt, bis die Reaktion abgeschlossen war (ca. 1 Stunde). Die Bodenschicht wurde entfernt und die organischen Stoffe wurden mit Wasser (665 l) gewaschen. Die Lösung wurde dann abgezogen, um das gewünschte Produkt als ein Öl zu ergeben.

[0065] 300 MHz ^{1}NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 1.58 (s, 2H), 2.45–2.85 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 3.38 (d, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.87 (d, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.85 (s, breit) 1H), 7.0–7.38 (m, 20H).

Beispiel 8a

[25,35,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan

[0066] Zu einer gerührten Lösung von [2S,3S,5S]-2-N,N-Dibenzylamino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan (12 g, 21,3 mmol) in Methanol (350 ml) wurde Ammoniumformat (8,05 g, 128 mmol, 6,0 Äquivalent) und 10% Palladium auf Kohlenstoff (2,4 g) hinzugefügt. Diese Lösung wurde unter Stickstoff bei 60°C für drei Stunden gerührt und dann bei 75°C für 12 Stunden. Eine zusätzliche Menge an Ammoniumformat (6 g) und 10% Palladium auf Kohlenstoff (1,5 g) wurde zugesetzt ebenso wie 1 ml Eisessigsäure. Die Reaktion wurde innerhalb von 2 Stunden bei Rückflußtemperatur zum Abschluß gebracht. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur gekühlt und dann durch ein Celite-Bett gefiltert. Der Filterkuchen wurde mit Methanol (75 ml) gewaschen und die kombinierten Filtrate wurden unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in 1 N NaOH (300 ml) aufgenommen und in Methylenchlorid (2 × 200 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung (250 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Konzentrierung der Lösung unter reduziertem Druck ergab das gewünschte Produkt als ein leicht gefärbtes Öl, welches beim Stehenlassen langsam kristallisierte (5 g). Weitere Reinigung des Produktes könnte erzielt werden durch Blitzchromatographie (Silicagel, 5% Methanol in Methylenchlorid).

[0067] 300 MHz ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.20 (s, breit), 2H), 2.52 (m, 1H), 2.76–2.95 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.80 (d, breit, 1H), 7.15–7.30 (m, 10H).

Beispiel 8b

[2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan Succinatsalz

[0068] Zu einer Lösung von [2S,3S,5S]-2-N,N-Dibenzylamino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan (ca. 127 kg, 225 mol) in Methanol (437 l) wurde eine methanolische (285 l) Aufschlämmung von 5% Palladium auf Kohlenstoff (24 kg) hinzugefügt. Zu dieser wurde eine Lösung von Ammoniumformat (84 kg, 1332 mol) in Methanol (361 l) zugesetzt. Die Lösung wurde auf 75°C für 6–12 Minuten erhitzt und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Die Feststoffe wurden aus der Reaktionsmischung gefiltert unter Verwendung eines Filters, der mit Filteraid (Celite) beschichtet war, und das Methanol wurde aus der Reaktionsmischung unter Verwendung von Hitze und Vakuum (bis zu 70°C) abgezogen Der Rückstand wurde in Isopropylacetat (4400 kg) aufgelöst unter Erhitzung (40°C) und dann mit einer 10%igen Natriumcarbonatlösung (725 kg) und schließlich mit Wasser (665 l) gewaschen. Beide Waschungen wurden bei 40°C durchgeführt, um das Produkt in Lösung zu halten. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum mit Hitze (bis zu 70°C) entfernt. Isopropylalkohol (475 l) wurde dann zugesetzt und abgezogen, um die restlichen Lösungsmittel zu entfernen. Isopropanol (1200 l)

wurde zu dem Rückstand zugesetzt und gerührt, bis es homogen war. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von Bernsteinsäure (15–40 kg) in Isopropanol (1200 l) zugesetzt. Die Lösungsummantelung wurde auf 70°C erhitzt, um alle Feststoffe aufzulösen, und dann ließ man sie langsam auf Raumtemperatur abkühlen und rührte für 6 Stunden. Die Lösung wurde dann gefiltert, um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff (55–80 kg) zu ergeben.
Smp.: 145–146°C. ^{1}H NMR: (Me_2SO-d_6, 300 MHz) δ 0.97 (d, 3H, IPA), 1.20 (s, 9H), 1.57 (t, 2H), 2.20 (s, 2H, Bernsteinsäure), 2.55 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.72 (m, 1H, IPA), 6.60 (d, 1H, Amid NH), 7.0– 7.3 (m, 10H).
^{1}H NMR: (CD_3OD, 300 MHz) δ 1.11 (d, 3H, J = 7 Hz, IPA), 1.29 (s, 9H), 1.70 (m, 2H), 2.47 (s, 2H, Bernsteinsäure), 2.65 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 7.05–7.35 (m, 10H).
[0069] In einer ähnlichen Art und Weise wurden die folgenden Salze von [2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan hergestellt.

[2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan Fumaratsalz:

[0070] Smp.: 157–159°C
^{1}H NMR: (Me_2SO-d_6, 300 MHz) d 0.98 (d, 8H, IPA), 1.20 (s, 9H), 1.57 (t, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 6.47 (s, 1H, Fumarsäure), 6.57 (d, 1H, Amid NH), 7.0–7.3 (m, 10H).

[2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan Malonatsalz:

[0071] Smp.: 150–152°C
^{1}H NMR: (Me_2SO-d_6, 300 MHz) d 0.98 (d, 1H, IPA), 1.17 (s, 9H), 1.61 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.66 (s, 1H, Malonsäure), 2.81 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 6.61 (d, 1H, ^{Amid} NH), 7.0–7.3 (m, 10H).
13C NMR: (Me_2SO-d_6) d 28.2, 36.1, 38.5, 38.9, 39.8, 48.0, 54.6, 65.3, 77.3, 125.8, 126.7, 127.8, 128.5, 129.2, 129.3, 136.5, 138.8, 155.0, 171.5.

[2S,3S,5S]-2-Rmino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan Glutaratsalz:

[0072] Smp.: 162–164°C
^{1}H NMR: (Me_2SO-d_6, 300 MHz) d 0.98 (d, 6H, IPA), 1.21 (s, 9H), 1.55 (m, 2H), 1.63 (m, 1H, Glutarsäure), 2.25 (t, 2H, Glutarsäure), 2.49 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.0–7.3 (m, 10H).
^{13}C NMR: (Me_2SO-d_6) d 25.5, 28.2, 34.0, 48.5, 55.4, 62.0, 68.6, 77.0, 125.6, 125.7, 127.8, 127.9, 129.1, 139.0, 139.5, 154.9, 174.5.

[2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan trans-Cinnamatsalz:

[0073] Smp.: 164–165°C
^{1}H NMR (Me_2SO-d_6, 300 MHz) d 1.21 (s, 9H), 1.57 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 6.47 (d, 1H, Zimtsäure), 6.59 (d, 1H), 7.0–7.3 (m, 12H), 7.33 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, Zimtsäure), 7.59 (m, 2H).
^{13}C NMR: (Me_2SO-d_6) d 28.2, 48.3, 55.2, 68.3, 77.1, 101.8, 125.6, 125.8, 127.8, 128.2, 128.8, 129.2, 134.9, 139.1, 139.2, 141.5, 166.0, 168.3, 200.0.

[2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan L-Malatsalz:

[0074] Smp.: 152–154°C
^{1}H NMR (Me_2SO-d_6, 300 MHz) d 0.99 (d, 3H, IPA), 1.20 (s, 9H), 2.24 (dd, 1H, L-Malic acid), 2.40 (d, 1H, L-Äpfelsäure), 2.48–2.78 (m, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.61 (m, 1H, IPA), 3.77 (dd, 1H, L-Äpfelsäure|), 6.60 (d, 1H, Amid NH), 7.0–7.3 (m, 10H).
^{13}C NMR: (Me_2SO-d_6) d 25.5, 28.2, 48.3, 55.1, 61.8, 65.5, 67.3, 77.0, 125.5,

[2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan S(+) Mandelatsalz:

[0075] Smp.: 165–167°C

[2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan Reaktion(–) Mandelatsalz:

[0076] Smp.: 173–175°C

[2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan Oxalatsalz:

[0077] Smp.: 201–202°C

[2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan Oxalatdihydratsalz:

[0078] Smp.: 206–208°C

[2S,3S,5S]-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan D-Tartratsalz:

[0079] Smp.: 187–188°C

Beispiel 9

syn-(2S)-2-(N,N-Dibenzyl)amino-5-benzyloxyimino-1,6-diphenyl-3-oxo-hexan und anti-(2S)-2-(N,N-dibenzyl)amino-5-benzyloxyimino-1,6-diphenyl-3-oxo-hexan

[0080] Eine Lösung von 1,0 mg (2,17 mmol) von (2S)-2-(N,N-Dibenzyl)amino-5-amino-1,6-diphenyl-3-oxo-4-hexen und 347 mg von O-Benzylhydroxylaminhydrochlorid (2,17 mmol) in 50 ml Acetonitril wurde unter einer N_2 Atmosphäre für 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das meiste in vakuo entfernt war, wurde der Rückstand mit 20 ml gesättigtem wässerigem $NaHCO_3$ behandelt und mit vier 20 ml Anteilen Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und in vakuo konzentriert, um 1,248 (100%) der gewünschten syn und anti Mischung als ein farbloses Öl zu ergeben. Das syn-O- Benzyloxim und anti-O-Benzyloxim konnte getrennt werden durch Silicagelchromatographie unter Verwendung von 50% Dichlormethan in Hexan.

[0081] syn-O-Benzyloxim:

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.85 (1H, dd, J = 13.5, 4.5 Hz), 3.03 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 13.5, 8.7 Hz), 3.44 (2H, qAB), 3.53 (1H, dd, J = 9.2, 4.0 Hz), 3.55 (2H, d, J = 13.8 Hz), 3.60 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.69 (2H, d, J = 13.8 Hz), 4.93 (2H, qAB), 6.97–7.32 (25H, m). Massenspektrum: $(M + H)^+ = 567$.

[0082] anti-O-Benzyloxim:

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.87 (1H, dd, J = 13.5, 4.2 Hz), 3.07 (1H, d, J = 16.8 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 13.5, 8.7 Hz), 3.42 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 3.51 (2H, d, J = 13.6 Hz), 3.60 (2H, qAB), 3.70 (2H, d, J = 13.6 Hz), 5.04 (2H, s), 6.68–7.35 (25H, m). Massenspektrum: $(M + H)^+ = 567$.

Beispiel 10

Alternative Herstellung von (2S,3S,5S)-2-(N,N-Dibenzyl)amino-5-amino-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexan

[0083] Eine Lösung von 100 mg (0,176 mmol) von syn-(2S)-2-(N,N-Dibenzyl)amino-5-benzyloxyimino-1,6-diphenyl-3-oxo-hexan in 2 ml Tetrahydrofuran wurde mit 0,882 ml (0,882 mmol) einer 1 M Lösung Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei 0°C behandelt. Die Reaktionsmischung wurde dann schrittweise auf Raumtemperatur erwärmt und für 15 Stunden gerührt. Die Mischung wurde gelöscht mit gesättigtem wässerigen Na_2O_4 (0,25 ml), und der entstehende Niederschlag wurde abgefiltert. Das Filtrat wurde konzentriert und der Rückstand wurde gereinigt durch Silicagelchromatographie unter Verwendung von 2% Methanol und 2% Isopropylamin in Dichlormethan, um 76,3 mg (93%) der gewünschten (2S, 3S, 5S) Verbindung und zwei Isomere (2S, 3R, 5R und 2S, 3S, 5R) in dem Verhältnis von 9,6 : 1 : 0,7 zu ergeben.

[0084] Die Reaktion ausgehend von der syn und anti Mischung ergab die gleichen Produkte, mit einem Diasterisomerverhältnis von 8,0 : 0,6 : 1.

Beispiel 11

(S)-2-t-Butyloxycarbonylamino-5-N,N-dibenzylamino-1,6-diphenyl-4-oxo-2-hexen

[0085] Zu 9,21 g (20 mmol) des Produktes aus Beispiel 4 und 0,38 g (3 mmol) 4-N,N-Dimethylaminopyridin in 100 ml Methyl tert- Butylether wurde eine Lösung über eine Spritzenpumpe zugesetzt, die 4,80 g (22 mmol) di-tert-Butylcarbonat in dem gleichen Lösungsmittel (25 ml) enthielt, über einen Zeitraum von 6 Stunden. Eine

zusätzliche Menge (3 ml) Methyl tert-Butylether wurde dann zugesetzt, um die Zugabe abzuschließen. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 18 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit der Hilfe eines Eiswasserbades gekühlt. Der entstehende Feststoff wurde durch Saugfiltration gesammelt und mit kaltem (0°C) Methyl tert-Butylether und Hexan gewaschen, und unter Vakuum getrocknet, um 9,9 g eines rohen Materials als einen weißen Feststoff zu ergeben. Das isolierte Material wurde in einer minimalen Menge Dichlormethan aufgelöst und durch Blitzchromatographie auf Silicagel gereinigt. Die Elution der Säule mit einer Mischung aus Hexan-Ethylacetat-Dichlormethan (8 : 1 : 1) ergab nach Konzentration der geeigneten Fraktionen 8,1 g (72%) des gewünschten N-Boc vinyligen Amids. Smp.: 191–193°C. Mp. 191–193°C. $[\alpha]_D$ –183.7° (c = 1.05, $CHCl_3$). ^1H NMR ($CDCl_3$, δ): 11.68 (bs, 1H), 7.05–7.47 (m, 20H), 5.28 (s, 1H), 4.27 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Beispiel 12

Alternative Herstellung von (S)-2-t-Butyloxycarbonylamino-5-N,N- dibenzylamino-1,6-diphenyl-4-oxo-2-hexen

[0086] Eine Suspension von (S)-2-Amino-5-dibenzylamino-1,6-diphenyl-4-oxo-2-hexen (100,0 g, 0,217 mol) in 15% Ethylacetat/Hexanen (2 Liter) unter N_2 wurde auf etwa 40°C erwärmt. Die entstehende Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt vor dem Zusatz von 4,0 g (33 mmol) von N,N-Dimethyl-4-aminopyridin und 49,7 g (0,228 mol) di-tert-Butyldicarbonat. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. (Nach ca. einer Stunde begann sich ein weißer Niederschlag zu bilden).
[0087] Die Suspension wurde gefiltert und der Niederschlag wurde mit Hexanen gewaschen, um das gewünschte Produkt als farblose Kristalle zu ergeben. TLC: 25% Ethylacetat/Hexanen R_f 0,38.

Beispiel 13

(2S,3S)-2-N,N-Dibenzylamino-5-t-butyloxyycarbonylamino-3-hydroxy-1,6-diphenvl-hex-4-en

[0088] Ein 100 ml Kolben wurde ausgestattet mit einem magnetischen Rührer und positiven Stickstoffdruck. Der Kolben wurde mit dem Produkt aus Beispiel 11 (1 g, 1,8 mmol) und wasserfreiem THF (10 ml) beladen. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Eine 1 M Lösung $LiAlH_4$ in THF (1,8 ml, 1,8 mmol) wurde zugesetzt . Das kalte Bad wurde entfernt und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion war 80–90% vollständig nach dem Zusatz des LAH. Die Reaktion wurde gelöscht unter Verwendung der Fieser Aufarbeitung (0,2 ml H_2O; 0,2 ml 15% NaOH; 0,6 ml H_2O) . Die organische Lösung des Produktes wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und abgedampft, um das gewünschte Produkt als einen weißen Schaum (~70% Ertrag) zu ergeben. TLC: 25% EtOAc/Hexan Ausgangsmaterial Rf = 0,55, Produkt Rf = 0,45.
[0089] ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.37–7.10 m 20H; 6.78 br s 1H; 4.62 d 1H; 4.50 s 1H; 4.18 dd 1H; 3.90 d 2H; 3.65 dd 2H; 3.40 d 2H; 3.00 m 2H; 2.77 m 1H; 1.48 s 9H.

Beispiel 14

Alternative Herstellung von (2S,3S)-2-N,N-Dibenzylamino-5-t- butyloxycarbonylamino-3-hydroxy-1,6-diphenyl-hex-4-en

[0090] Zu einer Lösung von 200 mg (0,36 mmol) von 2S-Dibenzylamino-3-oxo-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenyl-hex-4-en in 8 ml trockenem THF bei –78°C wurden 1,4 ml einer 1 M Lösung Lithiumtriethylborhydrid zugesetzt. Die Lösung wurde bei –78°C für 1 Stunde gerührt und mit Wasser gelöscht und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und gefiltert. Die Konzentration der Ethylacetatlösung in vakuo und Reinigung des rohen Rückstandes durch Silicagelsäulenchromatographie (20% EtOAc/Hexan) ergab 125 mg reines gewünschtes Produkt und 65 mg wiedergewonnenes Ausgangsmaterial.
[0091] 300 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48 (s, 9H), 2.75 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.40 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.65 (AB q, J = 15 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 12 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1 H), 7.10–7.35 (m, 20H).

Beispiel 15

(2S,3S,5S)-2-N,N-Dibenzylamino-5-t-butyloxycarbonylamino-3-hydroxy-1,6-diphenylhexan

[0092] Zu einer Suspension von 50 mg Platinoxid in 12 ml Ethanol wurden 120 mg des Produktes aus Beispiel 14 zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde stark unter einer Wasserstoffatmosphäre von ca. 60 psi ge-

schüttelt unter Verwendung einer Parr Hydrierungsvorrichtung. Nach 15 Stunden wurde der Katalysator gefiltert und mit 30 ml Ethanol gewaschen. Das Lösungsmittel der kombinierten Ethanollösung wurde in vakuo verdampft und der Rückstand durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt (3% bis 5% EtOAc/CH_2Cl_2), um 10 mg wiedergewonnenes Ausgangsmaterial und 78 mg gewünschtes Produkt (70%) zu ergeben.

[0093] 300 MHz ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (m, 2H), 1.40 (s, 9 H), 2.55–2.80 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 3.47 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.90 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 7.02–7.30 (m, 20 H).

Beispiel 16

(2S,3S,5S)-2-Amino-3-hydroxy-5-t-butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan

[0094] Zu einer Suspension von 100 mg 10%igem Palladiumhydroxid auf Holzkohle in 10 ml Isopropylalkohol wurden 73 mg des Produktes aus Beispiel 156 zugesetzt. Die Mischung wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre von ca. 60 psi unter Verwendung einer Parr Hydrierungsvorrichtung für 18 Stunden stark geschüttelt. Der Katalysator wurde abgefiltert und mit 50 ml Isopropylalkohol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde in vakuo verdampft und der Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie (5% is 10% MeOH/CH_2Cl_2) gereinigt, um 36 mg des gewünschten Produktes (72%) zu ergeben.

[0095] 300 MHz ^{1}H NMR ($CDCl_3$): d 1.42 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.20 (br s, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.76–2.95 (m, 4 H), 3.50 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.80 (br d, 1H), 7.15– 7.30 (m, 10H). Massenspektrum: $(M + H)^+$ = 385.

Beispiel 17

Alternative Herstellung von (2S,3S,5S)-2-N,N-Dibenzylamino-5-t- butyloxycarbonylamino-3-hydroxy-1,6-diphenylhexan

[0096] Eine Lösung des Produktes aus Beispiel 11 (5 g, 8,9 mmol) in Dichlormethan (100 ml) und 1,4-Dioxolan (100 ml) wurde auf zwischen –10°C und –15°C gekühlt und tropfenweise mit 1 M BH_3THF (26,7 ml, 26,7 mmol) behandelt. Die Lösung wurde bei dieser Temperatur für 3 Stunden gerührt. Die klare Lösung wurde gelöscht mit überschüssigem Methanol (20 ml) und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde in vakuo entfernt.

[0097] Der weiße Schaum wurde in THF (75 ml) aufgelöst und auf –40°C gekühlt. Eine Lösung von LAH (9 ml, 1 M in THF, 9 mmol) wurde tropfenweise zugesetzt. Nach 10 Minuten wurde die Lösung mit Wasser gelöscht, gefolgt durch verdünnte wässerige HCl. Die organischen Stoffe wurden entfernt und die wässerige Schicht mit Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Stoffe wurden gewaschen (gesättigtes wässeriges Bicarbonat gefolgt durch Kochsalzlösung), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und verdampft, um 4,9 g (99%) des gewünschten Produktes als einen weißen Schaum zu ergeben.

[0098] Alternativ wurde der weiße Schaum, der aus dem BH_3THF Reaktionsschritt entsteht, in MeOH (45 ml) aufgelöst, auf +3°C gekühlt und schrittweise mit KBH_4 (1,44 g, 26,7 mmol) behandelt. Nach Zusatz des letzten Anteils von KBH_4 wurde die Reaktion für weitere 4 Stunden bei +4°C bis +5°C behandelt. Die Lösung wurde auf die Hälfte des Volumens in vakuo konzentriert, mit 1/1 Hexan-EtOAc (70 ml) verdünnt und gelöscht (Unterkühlung, Temperatur wurde <30°C erhalten) durch Zusatz einer 10% Lösung $KHSO_4$ zu einem pH = ca. 5. NaOH (15%, wässerig) wurde zugesetzt zu einem pH = 12–13. Die unlöslichen Salze wurden durch Filtration entfernt und der Filterkuchen 3 mal mit 7 ml 1/1 Hexan/EtOAc gewaschen. Das Filtrat und die Wäschen wurden in einen Trennkanal übergeleitet, und mit 15 ml Hexanen und 15 ml H_2O verdünnt. Die organischen Stoffe wurden entfernt und die wässerige Schicht wurde einmal mit 20 ml (1/1) Hexan-EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Stoffe wurden gewaschen (gesättigtes Kochsalzlösung), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und verdampft, um 5,2 g des gewünschten Produktes zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung in den folgenden Reaktionen verwendet wurde.

[0099] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.37–7.10 (m 20H); 6.78 (br. s, 1H); 4.62 (d, 1H); 4.50 (s, 1H); 4.18 (dd, 1H); 3.9 (d, 2H); 3.65 (dd, 2H); 3.40 (d, 2H); 3.00 (m, 2H); 2.77 (m, 1H); 1.39 (s, 9H). MS (EI) m/e 565 (M + H).

Beispiel 18

Alternative Herstellung von (2S,3S,5S)-2-Amino-3-hydroxy-5-t- butyloxycarbonylamino-1,6-diphenylhexan

[0100] Eine Lösung des Produktes aus Beispiel 17 (150 g, 250 mmol) aufgelöst in absolutem EtOH (2 Liter) wurde mit 10% Pd/C (18 g, angefeuchtet), behandelt, gefolgt durch den Zusatz von Ammoniumformat (78,6 g, 1,25 mol) aufgelöst in H_2O (200 ml). Die entstehende Mischung wurde bei Rückflusstemperatur für 2,5 Stunden

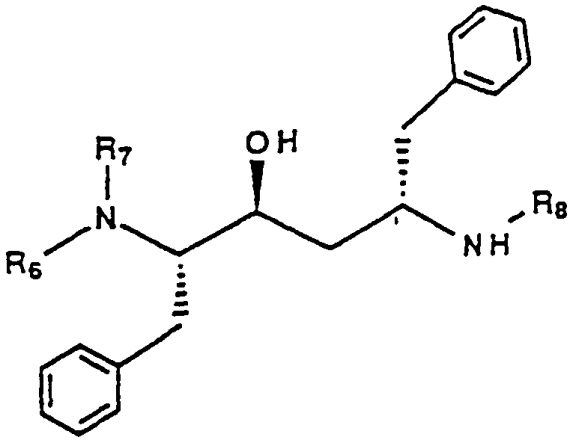
gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und durch ein Kissen Kieselerde (20 g) gefiltert. Der Filterkuchen wurde 3 mal mit EtOH (70 ml jeweils) gewaschen. Das Filtrat wurde in vakuo konzentriert. Der Rückstand wurde in EtOAc (1 l) aufgelöst und gewaschen (1 N NaOH, gefolgt durch H_2O, gefolgt durch Kochsalzlösung), getrocknet (Na_2SO_4), gefiltert und in vakuo konzentriert zu einem konstanten Gewicht von 95 g. (99,2 des theoretischen Werts). Der leicht gelbe Feststoff (91,5 g der 95 g) wurde in heißem Heptan (600 ml) (Dampfbad) aufgeschlämmt und mit Isopropanol (45 ml) behandelt und gerührt, um eine Lösung zu erzielen. Der Lösung wurde gestattet, sich langsam auf Raumtemperatur über 3 Stunden abzukühlen, sie wurde für 2 weitere Stunden bei Raumtemperatur gehalten und gefiltert. Der Filterkuchen wurde 10 mal mit 9/1 Hexan-Isopropanol (jeweils 30 ml) gewaschen, um das gewünschte Produkt als einen gebrochenweißen feinkristallinen Feststoff zu ergeben, welcher auf ein konstantes Gewicht von 57,5 g getrocknet wurde.

[0101] Das rohe Produkt (20 g) wurde aus heißem 140 ml Heptan/17 ml Isopropanol -Gemisch rekristallisiert. Nach Abkühlenlassen der Lösung auf Raumtemperatur wurde die Mischung 2 Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen und dann gefiltert. Der Filterkuchen wurde gespült (5 × 15 ml (8/1) Heptan/Isopropanol) und auf ein konstantes Gewicht von 18,58 getrocknet.

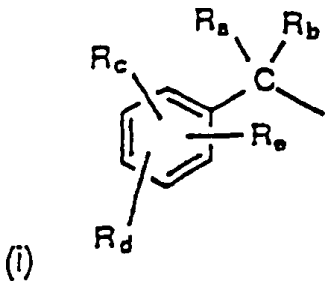
[0102] Das zuvor gesagte ist lediglich veranschaulichend für die Erfindung und soll die Erfindung nicht auf die offenbarten Ausführungsformen einschränken. Variationen und Abänderungen, welche offensichtlich sind für jemanden, der im Fachgebiet bewandert ist, sollen innerhalb des Schutzumfangs und der Natur der Erfindung liegen, welche in den angehängten Ansprüchen definiert ist.

Patentansprüche

1. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel:

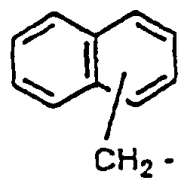


worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff sind oder R_6 und R_7 sind wählt aus



(i)

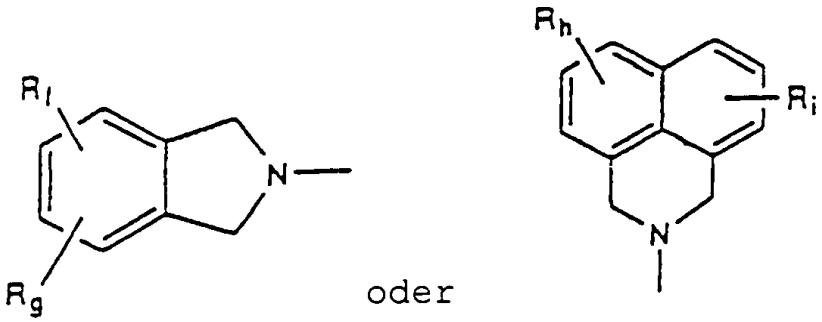
worin R_a und R_b unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl und Phenyl, und R_c, R_d und R_e sind unabhängig gewählt aus Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl; und



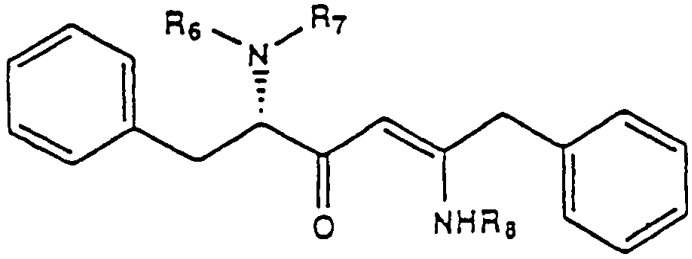
(ii)

worin der Naphthylring unsubstituiert ist, oder substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder R_6 ist wie oben definiert und R_7 ist $R_{7a}OC(O)$-,

worin R_{7a} Benzyl ist; oder R_6 und R_7 zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, sind

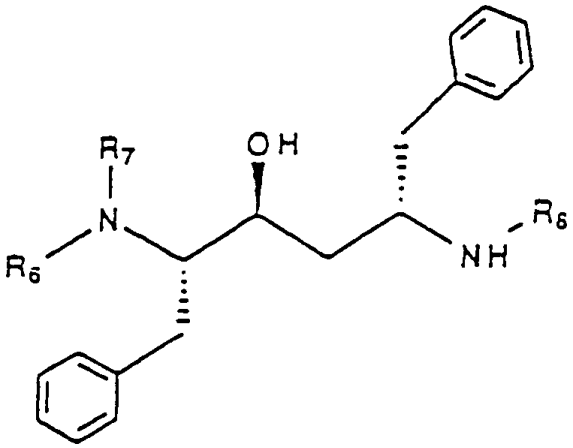


worin R_f, R_g, R_h und R_i unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl, Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl, und R_e ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" Niederalkyl, Alkoxy, Benzyloxy oder Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder ein saures Additionssalz davon, was das Umsetzen einer Verbindung mit der Formel umfaßt:

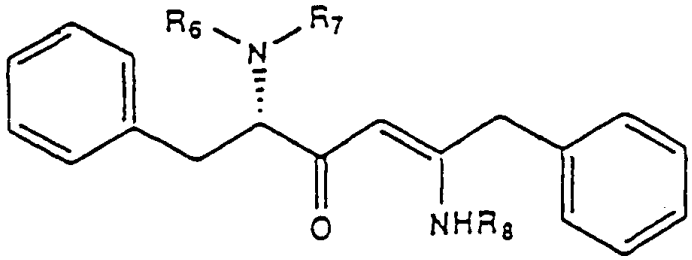


worin R_6 und R_7 so sind, wie oben definiert, mit der Ausnahme, daß R_f, R_g, R_h und R_i nicht -C(O)R" sind, worin R" Niederalkyl, Alkoxy, Benzyloxy oder Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo, mit einem Borhydrid reduzierenden Wirkstoff gefolgt von dem Zusatz von R_{25}-COOH, worin R_{25} Niederalkyl, Haloalkyl, Phenyl oder Halophenyl ist, gefolgt, falls notwendig, von einer N-Schutzaufhebung.

2. Das Verfahren von Anspruch 1 für die Herstellung einer Verbindung mit der Formel:

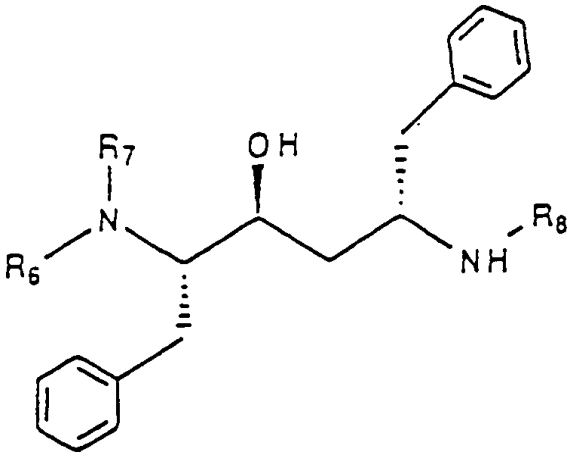


worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff oder Benzyl sind, und R_e ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" t-Butyloxy ist; oder ein saures Additionssalz davon, das ein Umsetzen einer Verbindung mit der Formel umfaßt:

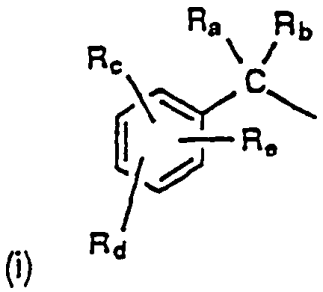


worin R_6 und R_7 jeweils Benzyl sind, und R_e ist Wasserstoff, mit $NaCNBH_4$, gefolgt von dem Zusatz von Trifluoressigsäure und gefolgt, falls notwendig, von der Aufhebung des N-Schutzes.

3. Ein Verfahren für die Herstellung einer Verbindung mit worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff sind, oder R_6 und R_7 sind unabhängig gewählt aus der Formel

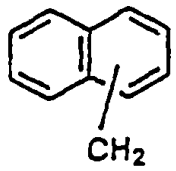


worin R_6 und R_7 jewiels Wasserstoff sind, oder R_6 und R_7 sind unabhängig gewählt aus



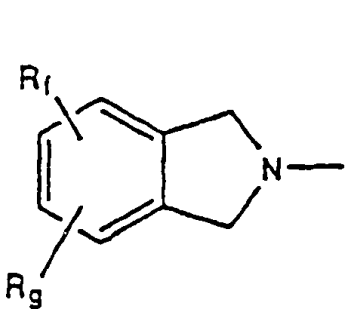
(i)

worin R_a und R_b unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl und Phenyl und R_c, R_d und R_e sind unabhängig gewählt aus Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl; und

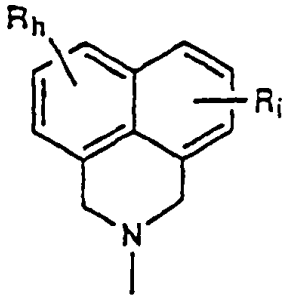


(ii)

worin der Naphthylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder R_6 ist so, wie oben definiert, und R_7 ist $R_{7a}OC(O)$-, worin R_{7a} Benzyl ist; oder R_6 und R_7 sind zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind,

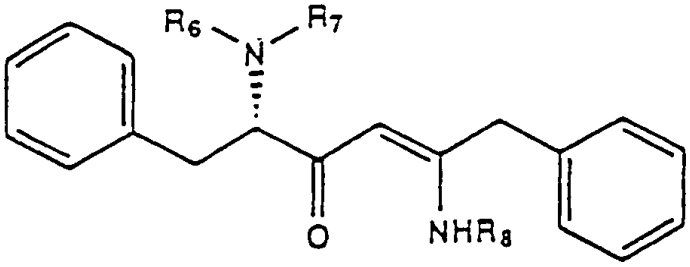


oder



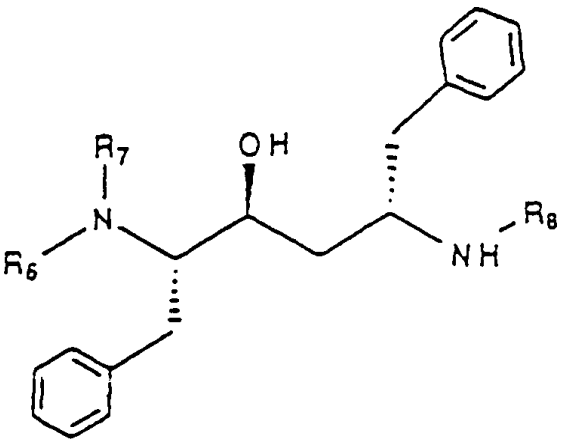
worin R_f, R_g, R_h und R_i unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl, Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl, und R_8 ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" Niederalkyl, Alkoxy, Benzyloxy oder Phenyl ist, wobei der Phenylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten, die unabhängig gewählt sind aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo, oder ein saures Additionssalz davon, wobei das

Verfahren folgendes umfaßt:
(I) das Umsetzen einer Verbindung mit der Formel:

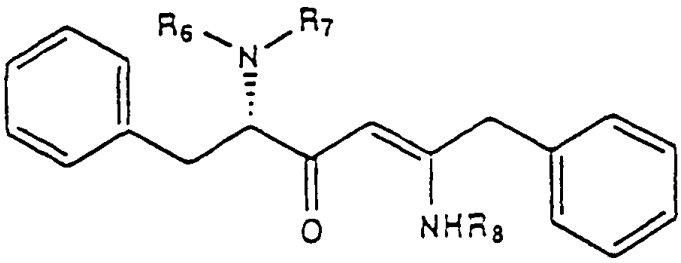


worin R_6 und R_7 so sind wie oben definiert, außer daß R_f, R_g, R_h und R_i nicht -C(O)R" sind, worin R" Niederalkyl, Alkoxy, Benzyloxy oder Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, und Halo, mit einer Mischung aus (a) einer Säure gewählt aus (i) R_{26}-COOH, worin R_{26} Niederalkyl, Haloalkyl, Phenyl oder Halophenyl ist, (ii) R_{27}-SO_3H, worin R_{27} OH, F, Niederalkyl, Haloalkyl, Phenyl, Niederalkyl-substituiertes Phenyl, Halophenyl oder Naphthyl ist, und (iii) R_{28}-PO_3H_2, worin R_{28} OH, Niederalkyl oder Phenyl oder eine Kombination davon ist, und (b) einem Bor- haltigen reduzierenden Wirkstoff, wobei die Mischung hergestellt wurde durch Hinzufügen der Säure oder der Kombination von Säuren zu dem Bor-haltigen reduzierenden Wirkstoff, gefolgt von
(IIa) dem Umsetzen der Reaktionsmischung aus Schritt (I) mit einer Mischung eines, Borhydridreagenzes und R_{29}-COOH, worin R_{29} Niederalkyl, Haloalkyl, Phenyl oder Halophenyl ist, wobei die Mischung des Borhydridreagenzes und R_{29}-COOH hergestellt wurd[e] durch Hinzufügen des R_{29}-COOH zu dem Borhydridreagenz; oder gefolgt von
(IIb) dem Umsetzen der Reaktionsmischung aus Schritt (I) mit einem Bor-Komplexbildner, gefolgt von der Reaktion der entstehenden Mischung mit einem Keton-reduzierenden Wirkstoff, und (III) der Durchführung, falls notwendig, einer N-Schutzaufhebung.

4. Das Verfahren von Anspruch 3, für die Herstellung einer Verbindung mit der Formel:



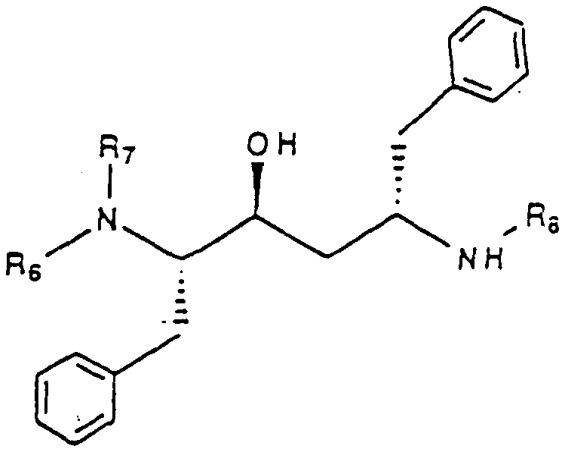
worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff oder Benzyl sind, und R_8 ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" t-Butyloxy ist; oder ein saures Additionssalz davon, wobei das Verfahren folgendes umfaßt
(I) Umsetzen einer Verbindung mit der Formel:



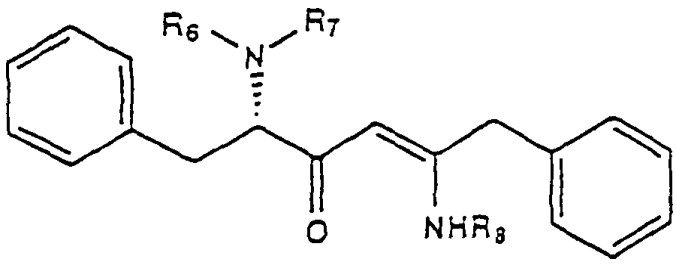
worin R_6 und R_7 jeweils Benzyl sind, und R_8 ist Wasserstoff, mit einer Mischung aus $NaBH_4$ und Methansulfonsäure, hergestellt durch Hinzufügen der Methansulfonsäure zu dem Natriumborhydrid, gefolgt von
(II) dem Umsetzen der Reaktionsmischung aus Schritt (I) mit einer Mischung aus $NaBH_4$ und Trifluoressigsäure, hergestellt durch den Zusatz der Trifluoressigsäure zu dem $NaBH_4$, und

(III) Durchführung, falls notwendig, einer N-Schutzaufhebung.

5. Das Verfahren aus Anspruch 3 für die Herstellung einer Verbindung mit der Formel:

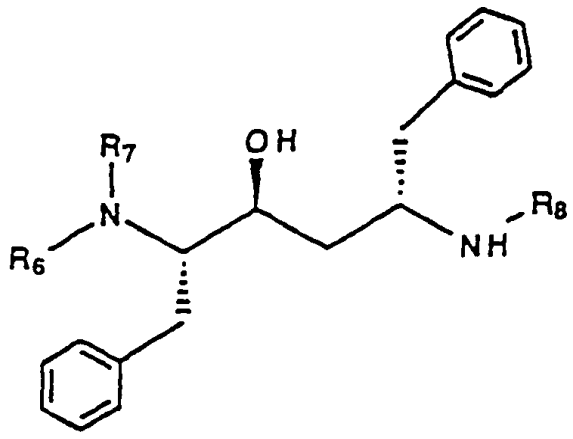


worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff oder Benzyl sind und R8 ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" t-Butyloxy ist; oder ein saures Additionssalz davon, wobei das Verfahren folgendes umfaßt:
(I) Umsetzen einer Verbindung mit der Formel:

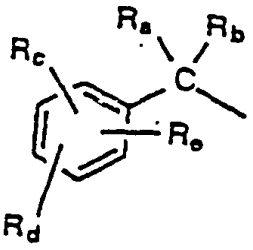


worin R_6 und R_7 jeweils Benzyl sind, und R_8 ist Wasserstoff, mit einer Mischung aus $NaBH_4$ und Methansulfonsäure, hergestellt durch Hinzufügen der Methansulfonsäure zu dem Natriumborhydrid, gefolgt von
(II) dem Umsetzen der Reaktionsmischung aus Schritt (I) mit Triethanolamin, gefolgt von der Reaktion der entstehenden Mischung mit $NaBH_4$, und
(III) der Durchführung, falls notwendig, einer N-Schutzaufhebung.

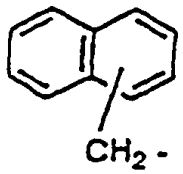
6. Ein Verfahren für die Herstellung einer Verbindung mit der Formel:



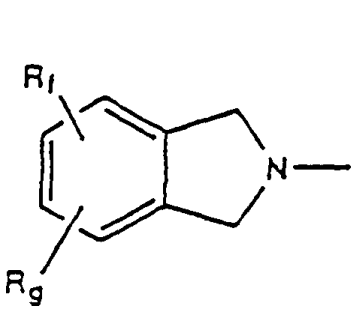
worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff sind oder R_6 und R_7 sind unabhängig gewählt aus

(i) 

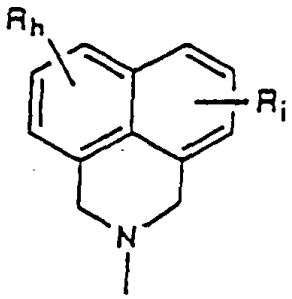
worin R_a und R_b unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl und Phenyl, und R_c, R_d und R_e sind, unabhängig gewählt aus Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl; und

(ii) 

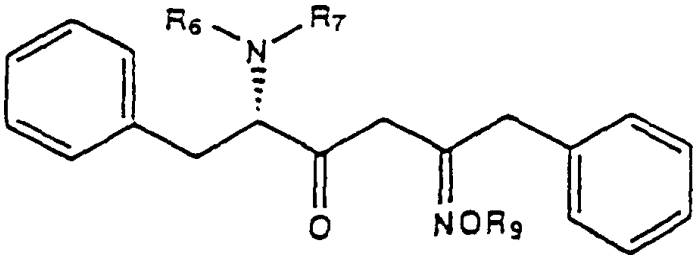
worin der Naphthylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder
R_6 ist so wie oben definiert, und R_7 ist $R_{7a}OC(O)$-, worin R_{7a} Niederalkyl ist, oder R_6 und R_7 zusammengenommen mit dem Stickstoffatom an welches sie gebunden sind, sind



oder

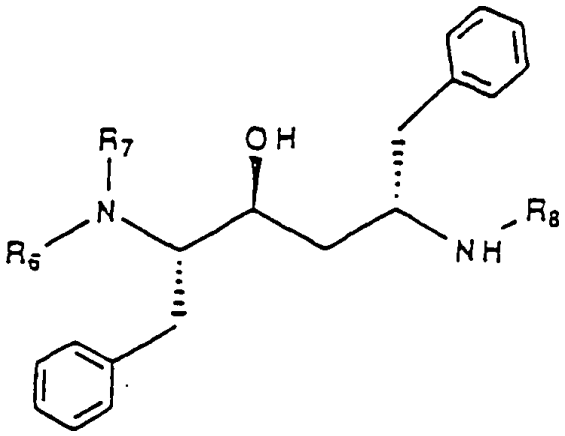


worin R_f, R_g, R_h und R_i unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl, Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl, und R_8 ist Wasserstoff oder -C(O)R'', worin R'' Niederalkyl, Alkoxy, Benzyloxy oder Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder ein saures Additionssalz davon, wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung mit der Formel umfaßt:

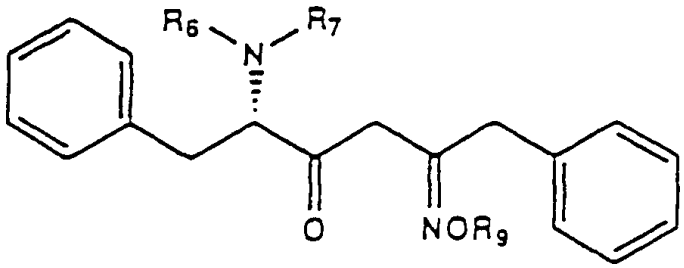


worin R_6 und R_7 wie oben definiert sind, außer daß sie nicht jeweils Wasserstoff sind, R_f, R_g, R_h und R_i sind nicht -C(O)R'', worin R'' Niederalkyl, Alkoxy, Benzyloxy oder Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo, und R_9 ist Wasserstoff, Niederalkyl oder Benzyl, mit einem reduzierenden Mittel, und gefolgt, falls notwendig, von einer N-Schutzaufhebung.

7. Das Verfahren von Anspruch 6 für die Herstellung einer Verbindung, mit der Formel:

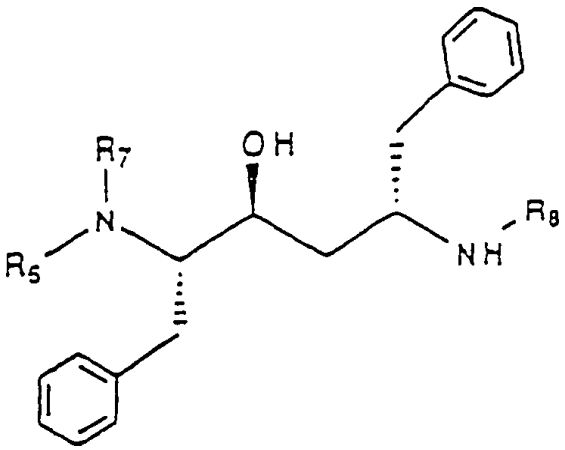


worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff oder Benzyl sind, und Re ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" t-Butyloxy ist, oder ein saures Additionssalz davon, wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung mit der Formel:

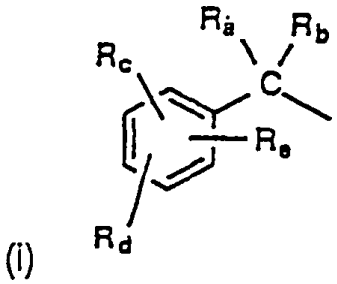


umfaßt, worin R_6, R_7 und R_9 jeweils Benzyl sind, mit $LiAlH_4$, und gefolgt, falls notwendig, von einer N-Schutzaufhebung.

8. Ein Verfahren für die Herstellung einer Verbindung mit der Formel:

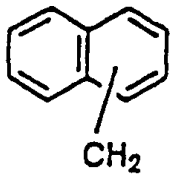


worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff sind, oder R_6 und R_7 sind unabhängig gewählt aus

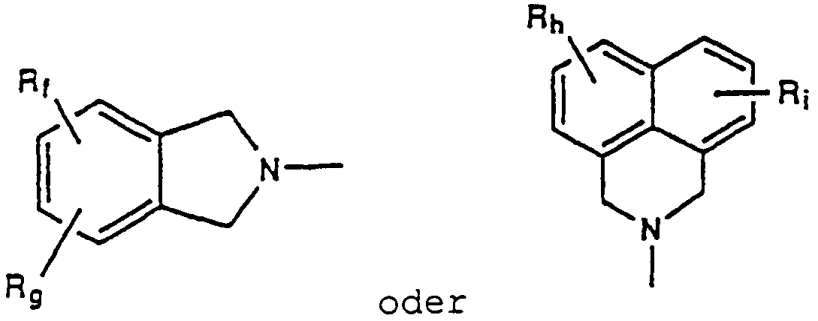


(i)

worin R_a und R_b unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl und Phenyl, und R_c, R_d und R_e sind unabhängig gewählt aus Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl; und

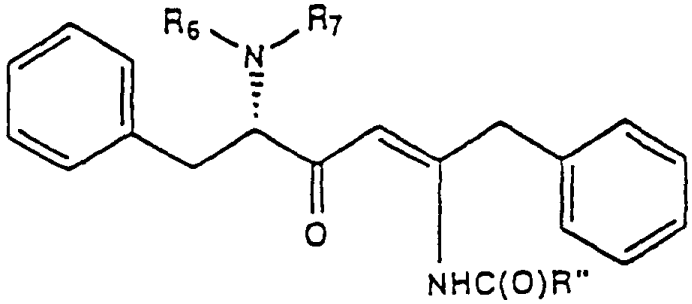
(ii) 

worin der Naphthylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder worin R_{7a} R_6 ist wie oben definiert und R_7 ist $R_{7a}OC(O)$-, Niederalkyl oder Benzyl ist; oder R_6 und R_7 zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, sind



worin R_f, R_g, R_h und R_i unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl, Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl, und R_8 ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" Niederalkyl, Alkoxy, Benzyloxy oder Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder ein saures Additionssalz davon, wobei das Verfahren folgendes umfaßt:

(I) Umsetzen einer Verbindung mit der Formel:

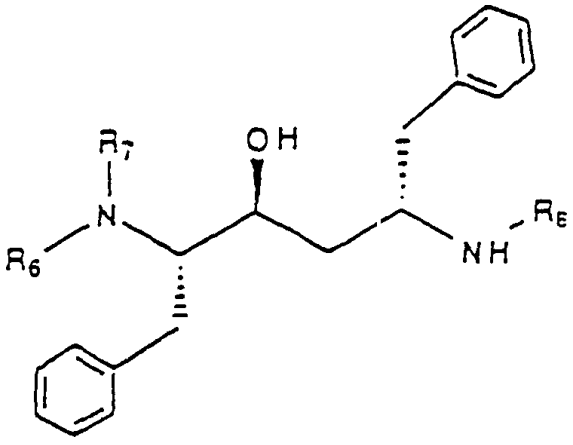


worin R_6 und R_7 wie oben definiert sind, außer daß sie nicht jeweils Wasserstoff sind, und R" ist Phenyl, Niederalkyl oder Alkoxy, mit einem Keton-reduzierenden Wirkstoff, gefolgt von

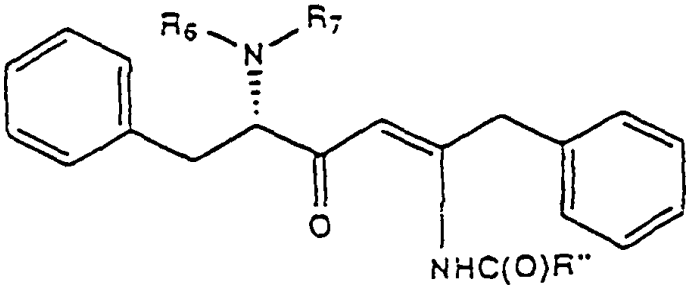
(II) der katalytischen Hydrierung des Produktes aus Schritt (I), und

(III) der Durchführung, falls notwendig, einer N-Schutzaufhebung.

9. Das Verfahren von Anspruch 8, für die Herstellung einer Verbindung mit der Formel:

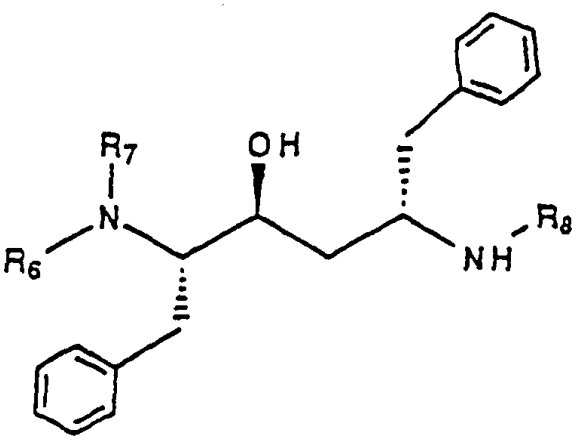


worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff oder Benzyl sind und R_8 ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" t-Butyloxy ist; oder ein saures Additionssalz davon, wobei das Verfahren folgendes umfaßt
(I) Umsetzen einer Verbindung mit der Formel:

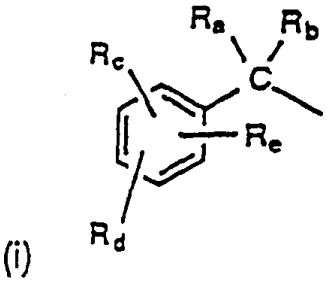


worin R_6 und R_7 jeweils Benzyl sind, und R" ist t-Butyloxy, mit Lithiumtriethylborhydrid, gefolgt von
(II) der katalytischen Hydrierung des Produktes aus Schritt (I), und
(III) der Durchführung, falls notwendig, einer N-Schutzaufhebung.

10. Ein Verfahren für die Herstellung einer Verbindung mit der Formel:

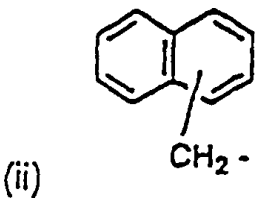


worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff sind, oder R_6 und R_7 sind unabhängig gewählt aus



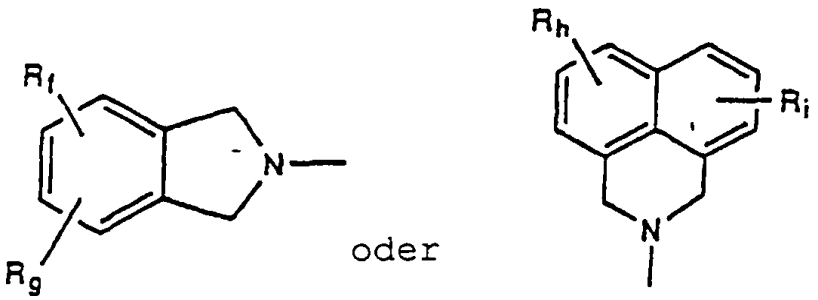
(i)

worin R_a und R_b unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl und Phenyl, und R_c, R_d und R_e sind unabhängig gewählt aus Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Halo und Phenyl; und

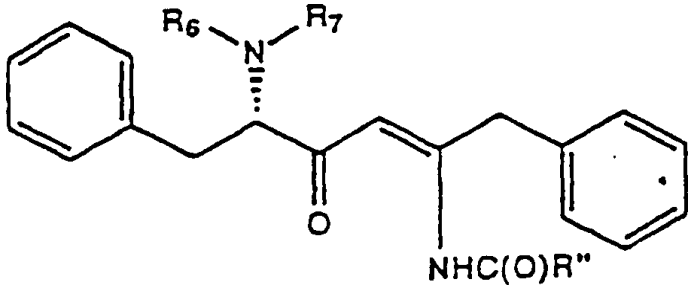


(ii)

worin der Naphthylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder
R_6 ist wie oben definiert, und R_7 ist $R_{7a}OC(O)$-, worin R_{7a} Niederalkyl oder Benzyl ist, oder
R_6 und R_7 zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, sind

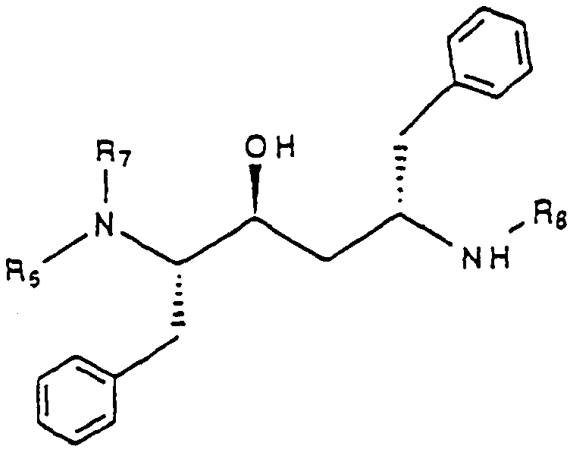


worin R_f, R_g, R_h und R_i unabhängig gewählt sind aus Wasserstoff, Niederalkyl, Alkoxy, Halogen und Trifluormethyl, und R_8 ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" Niederalkyl, Alkoxy, Benzyloxy oder Phenyl ist, worin der Phenylring unsubstituiert oder substituiert ist mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Alkoxy und Halo; oder einem sauren Additionssalz davon, wobei das Verfahren folgendes umfaßt
(I) Umsetzen einer Verbindung mit der Formel:

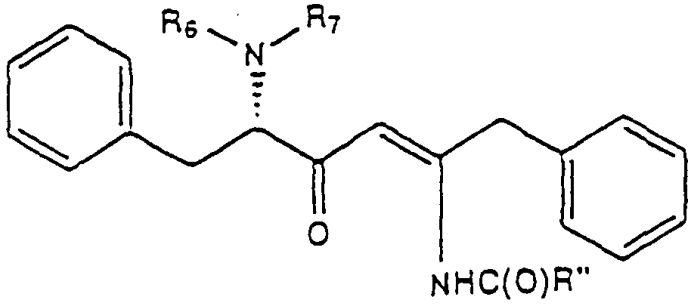


worin R_6 und R_7 wie oben definiert sind, außer daß sie nicht jeweils Wasserstoff sind, mit einem Bor-haltigen reduzierenden Wirkstoff, gefolgt von
(II) der Reaktion des Produktes aus Schritt (I) mit einem Ketonreduzierenden Wirkstoff.

11. Das Verfahren aus Anspruch 10 für die Herstellung einer Verbindung mit der Formel:



worin R_6 und R_7 jeweils Wasserstoff oder Benzyl sind, und R_8 ist Wasserstoff oder -C(O)R", worin R" t-Butyloxy ist; oder ein saures Additionssalz davon, wobei das Verfahren folgendes umfaßt
(I) Umsetzen einer Verbindung mit der Formel:



worin R_6 und R_7 jeweils Benzyl sind, und R'' ist t-Butyloxy, mit einem Boran-Tetrahydrofurankomplex, gefolgt von
(II) der Reaktion des Produktes aus Schritt (I) mit $LiAlH_4$ oder KBH_4, und
(III) der Durchführung, falls notwendig, einer N-Schutzaufhebung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen