


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C07D 307/60, 407/12 A61K 31/365, 31/40	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 89/ 04310 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Mai 1989 (18.05.89)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE88/00684 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. November 1988 (04.11.88) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 37 37 399.4 (32) Prioritätsdatum: 4. November 1987 (04.11.87) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. [DE/DE]; Willmar-Schwabe-Strasse 4, D-7500 Karlsruhe 41 (DE). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KLESSING, Klaus [DE/DE]; Rheingoldstrasse 3, D-7505 Ettlingen 5 (DE). CHATTERJEE, Shyam, Sunder [DE/DE]; Stettiner Strasse 1, D-7500 Karlsruhe 1 (DE).		(74) Anwalt: PRINZ, LEISER, BUNKE & PARTNER; Manzingerweg 7, D-8000 München 60 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: AMINOACID ESTERS, PROCESS FOR THEIR MANUFACTURE AND THEIR USE (54) Bezeichnung: AMINOSÄUREESTER, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG (57) Abstract The alcoholic components of new aminoacids esters consist of threo-4-alkoxy-5-arylhydroxymethyl-2(5H)-furanones. These esters may be in the form of racemates, pure diastereomers or enantiomers or mixtures of diastereomers or enantiomers. These compounds have an anticonvulsive and antiepileptic effect and can be more easily applied and more readily resorbed than known anticonvulsives and antiepileptics because of their good solubility in water. A new process which results stereoselectively in the diastereomers or enantiomers or their mixtures is also disclosed. The invention also concerns the use of new aminoacid esters as drugs and for the production of drugs. (57) Zusammenfassung Es werden neue Ester von Aminosäuren vorgeschlagen, deren alkoholische Komponente aus threo-4-Alkoxy-5-arylhydroxymethyl-2-(5H)-furanonen gebildet werden. Diese Ester können in Form von Racematen, reinen Diastereomeren oder Enantiomeren oder in Form von Diastereomeren- oder Enantiomeren-Gemischen vorliegen. Die Verbindungen sind anticonvulsiv und antiepileptisch wirksam und wegen ihrer guten Wasserlöslichkeit einfacher applizierbar und besser resorbierbar als bekannte Anticonvulsiva und Antiepileptika. Ein neues, stereoselektiv zu den Diastereomeren bzw. Enantiomeren oder deren Gemischen führendes Verfahren wird ebenfalls offenbart. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der neuen Aminosäureester als Arzneimittel und zur Herstellung von Arzneimitteln.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

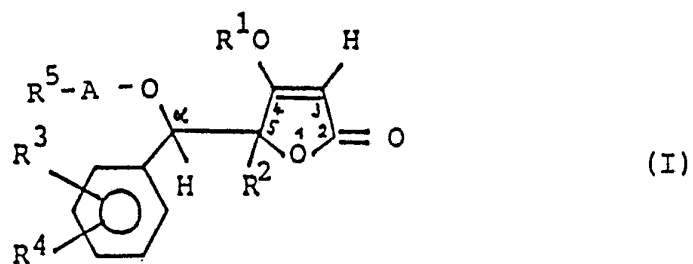
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

Aminosäureester, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft Ester, deren Säurekomponente ein Aminosäurerest und deren alkoholische Komponente der Rest eines 4-Alkoxy-5-arylhydroxymethyl-2(5H)-furanons ist, nämlich Aminosäureester der allgemeinen Formel I,

5



10

15

- 2 -

1 worin die Sauerstoffatome an C-5 und C- α relativ zueinander
der die threo-Position einnehmen und worin

- 5 R^1 eine Methyl- oder Ethylgruppe,
 R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
 R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoff-,
10 Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Niederalkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen, eine
Perfluorniederalkylgruppe mit 1 bis 3
C-Atomen, die Difluormethoxy- oder Nitrogruppe,
A den Acylrest einer der folgenden Aminosäuren:
15 Alanin, Leucin, Isoleucin, Norleucin,
Valin, Norvalin, Phenylglycin, Phenylalanin, Prolin, 5-Oxoprolin, Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure, Asparagin,
20 Methionin, Glycin, β -Alanin, 4-Aminobuttersäure, 2-Methylalanin oder eine
1-Amino-1-cycloalkancarbonsäure mit
einem 3-7gliedrigen Cycloalkylrest,
25 wobei jeweils ein Wasserstoffatom der Aminogruppe dieser Aminosäuren durch den Rest R^5
ersetzt ist, und
 R^5 ein Wasserstoffatom, einen Niederalkanoyl-Rest
30 mit 2 bis 5 C-Atomen, den Benzyloxycarbonyl-Rest (Z) oder den tert.-Butoxycarbonyl-Rest
(BOC) bedeuten,

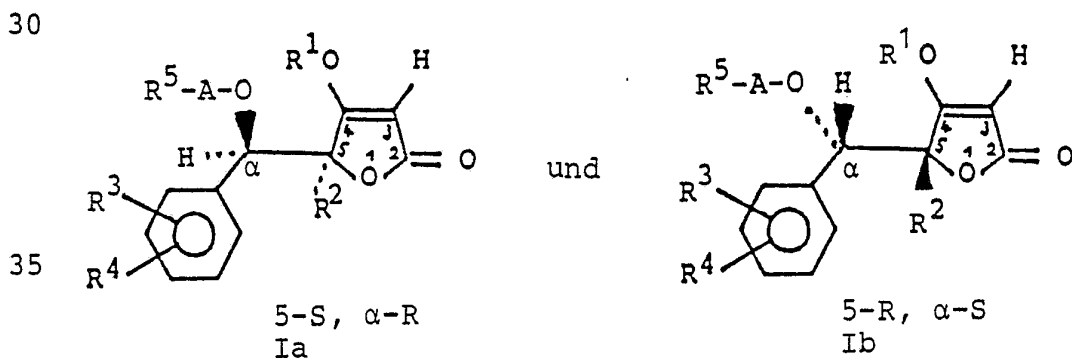
sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze.

35

1 Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung
der vorgenannten Aminosäureester, wobei diese durch unter-
schiedliche Kombination der einzelnen Verfahrensschritte
in Form von Racematen, Gemischen von Diastereomeren oder
5 Enantiomeren oder in Form reiner Diastereomere oder
Enantiomere, je nach Wunsch, erhalten werden können.
(Zur Definition der Begriffe "Racemat", "Diastereomer" und
"Enantiomer" vergl. Römpps Chemie-Lexikon, 8. Aufl., Bd. 2,
Seite 928/929, Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart
10 1981.)

Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittel, die mindestens
eine der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, sowie
die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als
15 therapeutische Wirkstoffe und bei der Behandlung von
Konvulsionen und Erkrankungen des epileptischen Formen-
kreises bei warmblütigen Tieren und beim Menschen sowie
die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung
von Antikonvulsiva und Antiepileptika.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten in
ihrer alkoholischen Komponente, also der 5-Arylhydroxy-
methyl-2(5H)-furanon-Teilstruktur, zwei Asymmetriezentren
an den Kohlenstoffatomen C-5 und C- α , bei denen infolge
25 der threo-Konfiguration der angrenzenden Sauerstoffatome
zwar die relative Konfiguration festgelegt ist, nicht
aber die absolute Konfiguration. Es können daher die bei-
den folgenden Isomeren der allgemeinen Formeln Ia und Ib
auftreten:



- 4 -

- 1 Die entsprechenden erythro-Verbindungen mit 5-S, α -S-
bzw. 5-R, α -R-Konfiguration sind nicht Gegenstand dieser
Erfindung.
- 5 Wenn es sich bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I
um Ester einer achiralen Aminosäure handelt, so sind die
Isomeren Ia und Ib enantiomere Verbindungen. Sind die Ver-
bindungen der allgemeinen Formel I aber Ester einer
chiralen L- oder D-Aminosäure, dann tritt (mindestens)
10 ein neues Asymmetriezentrum hinzu, was zu (mindestens)
4 Diastereomeren führt, nämlich zu (L)-Ia und (L)-Ib
sowie (D)-Ia und (D)-Ib, je nachdem, ob zur Veresterung
eine L- oder D-Aminosäure verwendet wird.
- 15 Zum Gegenstand der Erfindung gehören alle Verbindungen
der allgemeinen Formeln Ia, Ib, (L)-Ia, (L)-Ib, (D)-Ia
und (D)-Ib, sowie die jeweiligen Gemische von Ia mit Ib,
von (L)-Ia mit (L)-Ib und von (D)-Ia mit (D)-Ib, nicht
jedoch Gemische von L-Aminosäureestern mit D-Aminosäure-
20 estern.
- Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind neu und zeich-
nen sich durch antikonvulsive und antiepileptische Wirksam-
keit aus.
- 25 Es sind bereits eine ganze Reihe von Verbindungen unter-
schiedlichster chemischer Konstitution mit antikonvulsiver
und antiepileptischer Wirksamkeit bekannt (vgl. z.B.
Ehrhart/Ruschig, Arzneimittel, Bd. 1, S. 177 ff., Verlag
30 Chemie, Weinheim, 1972), zu denen insbesondere die Wirk-
stoffe Carbamazepin, Diazepam, Diphenylhydantoin, Etho-
suximid, Phenobarbital und Valproinsäure gehören. Alle
diese bekannten Antikonvulsiva/Antiepileptika weisen
chronisch-toxische Nebenwirkungen in unterschiedlichem
35 Maße auf, zu denen Exantheme, depressive Verstimmungen,

- 5 -

1 Paranoia, Megaloblasten-Anämie, Schädigungen des blutbil-
denden Knochenmarks, Leberschädigungen und anderes ge-
hören. Viele dieser Wirkstoffe sind in Wasser schlecht
löslich; dies führt zu Schwierigkeiten, eine intravenös
5 oder parenteral applizierbare Darreichungsform herzu-
stellen, und bedingt das Risiko einer ungenügenden Bio-
verfügbarkeit nach oraler Applikation.

Es bestand deshalb ein Bedürfnis nach der Bereitstellung
10 neuer pharmazeutischer Mittel mit antikonvulsiver und
antiepileptischer Wirksamkeit und mit gleichzeitig ver-
besserter Löslichkeit in Wasser und wäßrigen Lösungs-
mittelsystemen, weil der Arzt nur so in die Lage versetzt
wird, aus einem größeren Arzneimittelschatz Mittel auszu-
15 wählen, deren Wirkungs- und Nebenwirkungsspektren den
physischen und psychischen Bedürfnissen des Patienten
am ehesten gerecht werden.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe besteht darin,
20 dieses Bedürfnis nach der Bereitstellung neuer, besser
wasserlöslicher Verbindungen mit antikonvulsiver/antiepi-
leptischer Wirksamkeit zu befriedigen. Der Erfindung
liegt ferner die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstel-
lung solcher Verbindungen mit antikonvulsiver/antiepilep-
25 tischer Wirksamkeit zu schaffen, mit denen es gelingt,
stereoselektiv und gezielt die threo-Verbindungen der
allgemeinen Formel I in Form ihrer Racemate, Diastereo-
mere, Enantiomere oder ihrer Diastereomeren- oder Enantio-
merengemische zu synthetisieren.

30

Die Lösung dieser Aufgabe besteht in der Schaffung und
Bereitstellung der erfindungsgemäßen Stoffe mit anti-
konvulsiver/antiepileptischer Wirksamkeit sowie der diese
Verbindungen enthaltenden Arzneimittel und in der Schaf-
35 fung der erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der
neuen Stoffe.

- 6 -

1 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere diejenigen
Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin die Sauer-
stoffatome an C-5 und C- α relativ zueinander die threo-
Position einnehmen und worin

5 R^1 eine Methylgruppe,

R^2 ein Wasserstoffatom,

einer der beiden Reste R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom und
der andere ein in 2'-Stellung befindliches Fluor-, Chlor-
10 oder Bromatom oder eine in 2'-Stellung befindliche Methyl-
oder Trifluormethylgruppe

oder einer der beiden Reste R^3 und R^4 ein Fluor-, Chlor-
oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe, jeweils in
15 2'-Stellung, und der andere ein Chlor- oder Bromatom oder
eine Trifluormethylgruppe, jeweils in 4'-, 5'- oder 6'-
Stellung,

A den Acylrest einer der folgenden Aminosäuren:

20 Glycin, D- oder L-Alanin, 4-Aminobuttersäure,
D- oder L-Phenylglycin, D- oder L-Phenylalanin,
D- oder L-Prolin, D- oder L-5-Oxoprolin, D- oder
L-Glutaminsäure, D- oder L-Glutamin, D- oder L-Methionin,
2-Methylalanin oder 1-Amino-1-cyclohexancarbonsäure,

25 wobei jeweils ein Wasserstoffatom der Aminogruppe dieser
Aminosäuren durch den Rest R^5 ersetzt ist, und

R^5 ein Wasserstoffatom, einen Niederalkanoyl-Rest mit
2 bis 5 C-Atomen, den Benzyloxycarbonyl-Rest (Z) oder
den tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC) bedeuten,

30 sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditions-
salze.

Wegen ihrer guten antikonvulsiven/antiepileptischen Wirk-
samkeit besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen
35 der allgemeinen Formel I, bei denen R^5 ein Wasserstoff-
atom oder den Niederalkanoylrest mit 2 bis 5 C-Atomen be-
deutet.

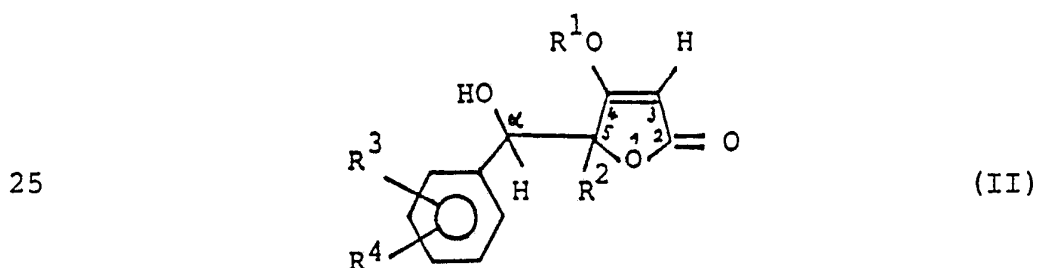
1 Bevorzugt sind weiterhin diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen der Aminosäurerest, falls chiral, L-Konfiguration besitzt.

5 Besonders bevorzugt sind schließlich diejenigen Ester der allgemeinen Formel I, deren durch den threo-5-Arylhydroxymethyl-2(5H)-furanon-Rest gebildete alkoholische Komponente, für sich allein gesehen, optisch rechtsdrehend ist, also als (+)-Enantiomer vorliegt.

10

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, das - je nach dem gewünschten Substitutionsmuster bezüglich der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und A und je nach der
15 gewünschten Konfiguration der Endprodukte - durch eine oder mehrere der nachfolgend beschriebenen Verfahrensstufen (A) bis (H) gekennzeichnet ist:

(A) Ein racemisches threo-4-Alkoxy-5-arylhydroxymethyl-2(5H)-furanon der allgemeinen Formel II,
20



30 worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die im Zusammenhang mit der Erläuterung der allgemeinen Formel I genannten Bedeutungen besitzen, wird mit einem reaktiven Aminosäurederivat der allgemeinen Formel III



35

- 8 -

1 umgesetzt, worin R^5 die im Zusammenhang mit der Er-
läuterung der Formel I genannten Bedeutungen besitzt
oder eine sonstige in der Peptidchemie gebräuchliche,
sauer oder hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe
5 für Aminogruppen von Aminosäuren bedeutet,

A die im Zusammenhang mit der Erläuterung der all-
gemeinen Formel I genannte Bedeutung besitzt und
X entweder OH, Cl, Br oder die Gruppe $O-A-R^5$ ist,
10 wobei die entsprechende Verbindung der allgemeinen
Formel I in Form eines Diastereomerengemischs ent-
steht, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und A die genannten
Bedeutungen besitzen.

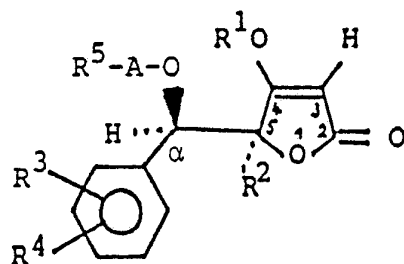
15 Der Rest R^5 ist stets an das Stickstoffatom der Amino-
gruppe der entsprechenden Aminosäure gebunden, d.h.
im Falle der Aminosäuren Glutamin und Asparagin nicht
an das Stickstoffatom der Amidgruppe.

20 Die reaktiven Aminosäurederivate der allgemeinen For-
mel III können an der Aminogruppe durch den Rest R^5 sub-
stituierte Aminosäuren ($X = OH$), deren Säurehalogenide
($X = Cl, Br$) oder deren Säureanhydride ($X = O-A-R^5$)
sein. Im Falle des Glycins, beispielsweise, kann es
25 sich also um folgende Verbindungen der allgemeinen
Formel III handeln: $R^5-NH-CH_2-CO-OH$, $R^5-NH-CH_2-CO-Cl$
(oder: $-Br$) oder $(R^5-NH-CH_2-CO)_2O$.

(B) Falls für die Veresterung in Stufe (A) eine chirale
30 Aminosäure eingesetzt wurde, wird das entstandene
Diastereomerengemisch in an sich bekannter Weise in
die beiden Diastereomeren der allgemeinen Formeln
VIIa und VIIb aufgetrennt:

35

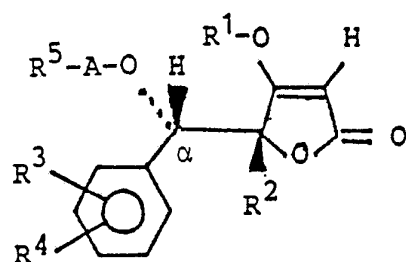
1



(VIIa)

5

10



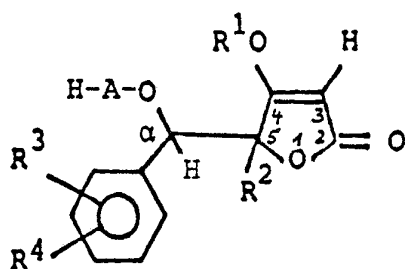
(VIIb)

15

(C) Der an das Stickstoffatom der Aminogruppe gebundene Rest R^5 der in Stufe (A) und/oder (B) erhaltenen Aminosäureester wird acidolytisch oder hydrogenolytisch abgespalten und durch ein Wasserstoffatom ersetzt, wodurch die eine freie Aminogruppe aufweisenden Aminosäureester der allgemeinen Formeln VIII, VIIIA und VIIIB entstehen:

20

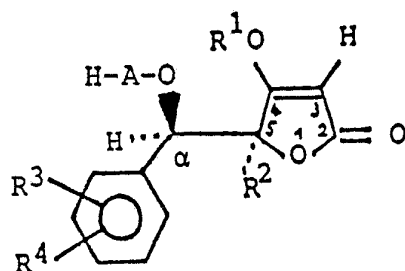
25



(VIII)

30

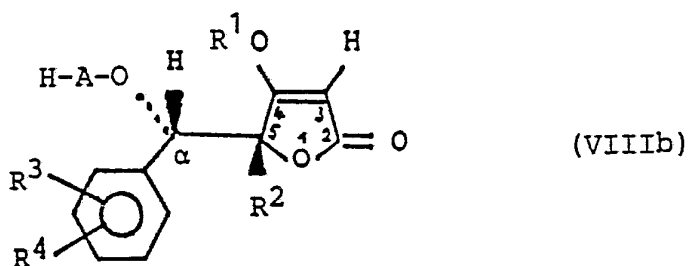
35



(VIIIA)

1

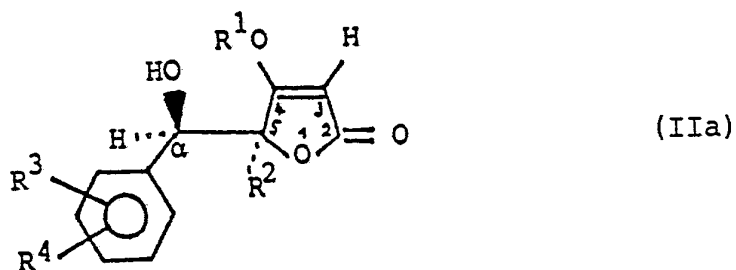
5



(D) Falls in Stufe (A) eine chirale Aminosäure eingesetzt wurde und insbesondere, wenn die Diastereomerentrennung in Stufe (B) nicht oder nicht vollständig durchgeführt wurde, wird das Gemisch der Diastereomeren VIIIa und VIIIb in die Einzelkomponenten aufgetrennt.

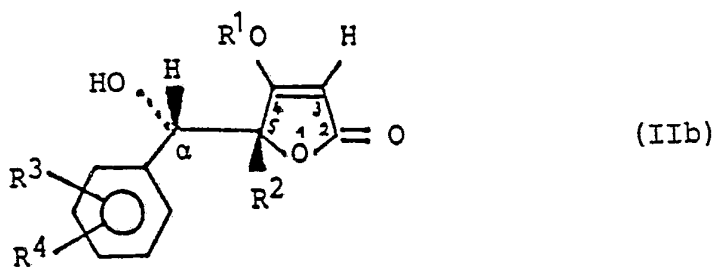
(E) Die diastereomeren Ester der allgemeinen Formeln VIIIa und VIIIb werden getrennt voneinander unter Bildung der enantiomeren Furanone der allgemeinen Formeln IIa und IIb

20



25

30



35

verseift.

- 11 -

- 1 (F) Die einzelnen Enantiomeren der allgemeinen Formeln IIa
und IIb werden analog zur Stufe (A) mit einem an der
Aminogruppe durch den Rest R^5 geschützten achiralen
Aminosäurederivat der allgemeinen Formel III

5

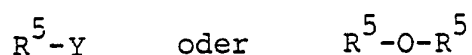


zu den Verbindungen der allgemeinen Formeln VIIa und
VIIb, die in diesem Falle Enantiomere sind, verestert.

10

- (G) Die Verbindungen der allgemeinen Formeln VIIa und VIIb
werden analog zur Stufe (C) unter Abspaltung des Restes
 R^5 , der durch ein Wasserstoffatom ersetzt wird, zu den
eine freie Aminogruppe aufweisenden Aminosäureestern
15 der allgemeinen Formeln VIIIA und VIIIB, die in diesem
Falle Enantiomere sind, gespalten.

- (H) Die in Stufe (C) oder (G) erhaltenen Verbindungen der
allgemeinen Formeln VIII, VIIIA oder VIIIB werden mit
20 einem reaktiven Acylderivat der allgemeinen Formeln

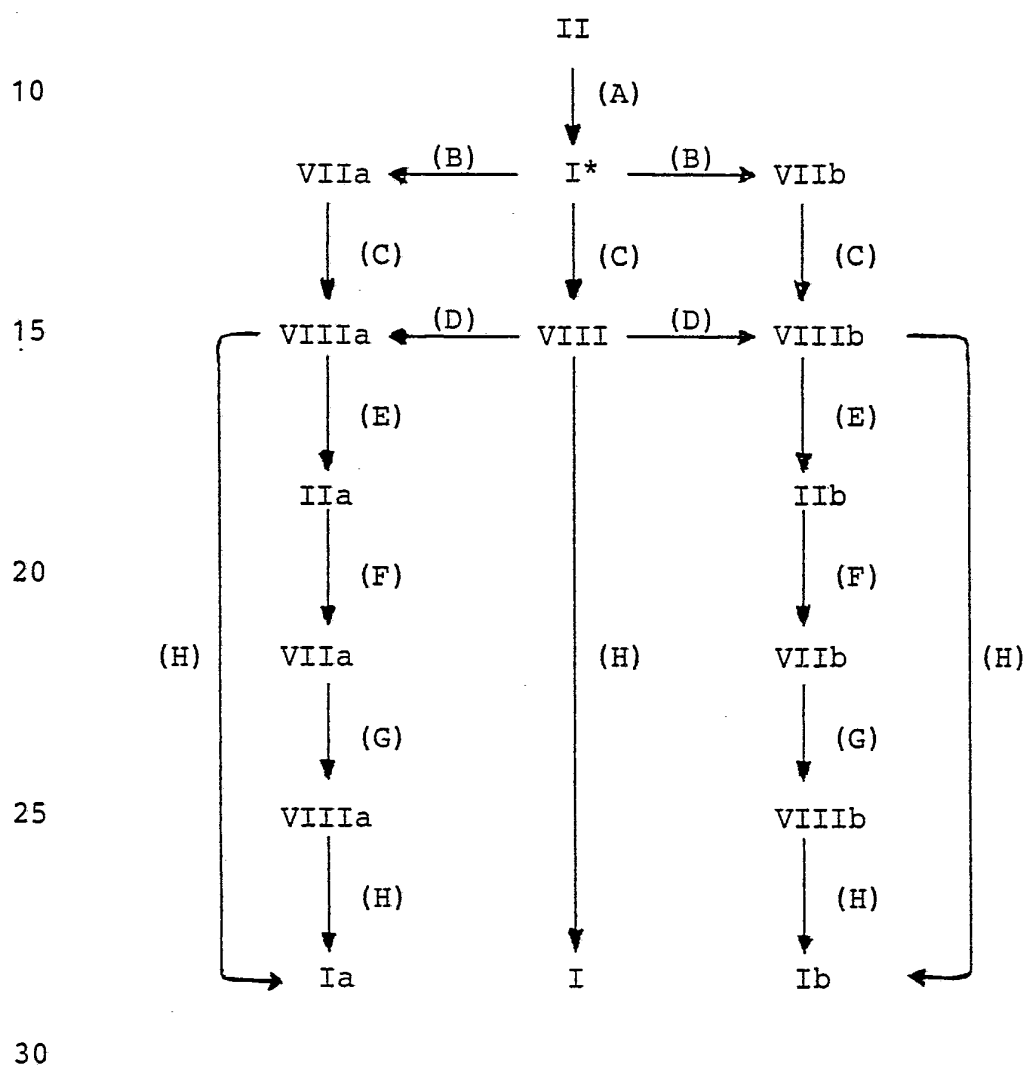


umgesetzt, worin Y ein Chlor- oder Bromatom und R^5
25 einen Niederalkanoylrest mit 2 bis 5 C-Atomen bedeuten,
oder mit einem Keten der Formel $R^7=C=O$ umgesetzt,
worin R^7 ein Alkylidenrest mit 1 bis 4 C-Atomen ist,
wodurch Verbindungen der allgemeinen Formeln I, Ia
oder Ib, worin R^5 einen Niederalkanoylrest mit 2 bis
30 5 C-Atomen bedeutet, entstehen.

35

- 12 -

- 1 Das erfindungsgemäße Verfahren kann schematisch durch das
 folgende Fließbild dargestellt werden, in welchem die
 römischen Zahlen die Verbindungen gemäß den entsprechend
 gekennzeichneten allgemeinen Formeln bezeichnen und die
 5 in Klammern stehenden Versalien den entsprechend benann-
 ten Verfahrensstufen entsprechen:



I* = Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R⁵ ≠ H.

35

1 Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Herstellung
aller Verbindungen, die unter die allgemeine Formel I fal-
len, und zwar wahlweise in Form von Racematen, reinen
Diastereomeren oder Enantiomeren oder in Form von Gemis-
5 schen von Diastereomeren oder Enantiomeren, je nach der
Kombination der gewählten Verfahrensstufen. Nachfolgend
werden die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten
der Stufen (A) bis (H) zur Herstellung der jeweils ge-
wünschten Verbindungen ("Zielverbindungen") der allgemei-
10 nen Formel I näher erläutert:

Fall 1: Zielverbindung ist ein Racemat oder ein Dia-
stereomerengemisch einer Verbindung der allgemeinen
Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und A die eingangs
15 beschriebenen Bedeutungen haben. Zur Herstellung genügt
die Anwendung entweder

- a) nur der Stufe (A), wenn solche N-geschützte Aminosäure-
derivate R^5 -A-X der allgemeinen Formel III verwendet
20 werden, die als Schutzgruppe bereits denjenigen Rest
 R^5 besitzen, der auch für die Zielverbindung vorgese-
hen ist, mit der Einschränkung, daß R^5 nicht Wasser-
stoff ist ($R^5 \neq H$); oder
- 25 b) nur der Stufen (A) und (C), wenn bei der Zielverbin-
dung $R^5 = H$; oder
- c) nur der Stufen (A), (C) und (H), wenn bei der Ziel-
verbindung der Rest R^5 nicht Wasserstoff und von dem
30 in Stufe (A) als Aminoschutzgruppe verwendeten Rest
 R^5 verschieden ist.

Fall 2: Zielverbindungen sind die einzelnen Diastereo-
meren der allgemeinen Formeln Ia und Ib, worin R^1 , R^2 ,
35 R^3 , R^4 und R^5 die eingangs beschriebenen Bedeutungen be-
sitzen und A der Acylrest einer der eingangs beschriebe-

1 nen chiralen D- oder L-Aminosäuren ist. Zur Herstellung
genügt die Anwendung entweder

5 a) der Stufen (A) und (B), wenn $R^5 \neq H$, oder

b) der Stufen (A), (B) und (C) oder der Stufen (A), (C)
und (D), wenn $R^5 = H$, oder

10 c) der Stufen (A), (B), (C) und (H) oder der Stufen (A),
(C), (D) und (H), wenn $R^5 \neq H$ und R^5 von dem in Stufe
(A) als Aminoschutzgruppe verwendeten Rest R^5 ver-
schieden ist.

Fall 3: Zielverbindungen sind die einzelnen Enantiomeren
15 der allgemeinen Formeln Ia und Ib, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4
und R^5 die eingangs beschriebenen Bedeutungen haben und
A der Acylrest einer der eingangs beschriebenen achiralen
Aminosäuren ist. Zur Herstellung genügt die Anwendung
entweder

20 a) der Stufen (A), (B), (C), (E) und (F) oder der Stufen
(A), (C), (D), (E) und (F), wenn in Stufe (F) ein
Aminosäurederivat der allgemeinen Formel III eingesetzt
wird, bei dem $R^5 \neq H$, oder

25 b) der Stufen (A), (B), (C), (E), (F) und (G) oder der
Stufen (A), (C), (D), (E), (F) und (G), wenn $R^5 = H$,
oder

30 c) der Stufen (A), (B), (C), (E), (F), (G) und (H) oder
der Stufen (A), (C), (D), (E), (F), (G) und (H), wenn
 $R^5 \neq H$ und von dem in Stufe (F) als Aminoschutzgruppe
verwendeten Rest R^5 verschieden ist.

35

1 Bei allen Ausführungsformen des Falles 3 muß in Stufe (A)
ein chirales D- oder L-Aminosäurederivat der allgemeinen
Formel III eingesetzt werden, um über die Stufen (B) bis
(E) eine Racematspaltung unter Bildung der Verbindungen
5 der allgemeinen Formeln IIa und IIb durchführen zu können;
die in der Zielverbindung enthaltene achirale Aminosäure
kann erst in Stufe (F) des Verfahrens eingeführt werden,
also erst dann, wenn die Furanone der allgemeinen Formeln
IIa und IIb bereits in enantiomerer Form vorliegen und
10 voneinander getrennt sind.

Fall 4: Zielverbindungen sind diejenigen Verbindungen
der allgemeinen Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die
eingangs beschriebenen Bedeutungen besitzen, $R^5 = H$ und
15 A den Acylrest des D- oder L-5-Oxoprolins bedeutet. Zur
Herstellung des Diastereomerengemischs der Zielverbindung
genügt die Anwendung der Stufe (A), wobei als Aminosäure
D- oder L-5-Oxoprolin oder eines seiner reaktiven Deri-
vate der allgemeinen Formel III ohne Schutzgruppe ($R^5 = H$)
20 zur Veresterung eingesetzt wird. Zur Isolierung der ein-
zelnen Diastereomeren Ia und Ib werden anschließend die
Stufen (B) und/oder (D) durchgeführt.

Die einzelnen Verfahrensstufen (A) bis (H) werden, soweit
25 erforderlich, nachstehend noch weiter erläutert.

Stufe A:

Die am Amin-Stickstoffatom geschützten Aminosäurederivate
30 der allgemeinen Formel III werden mit den threo-4-Alkoxy-
5-arylhydroxymethyl-2(5H)-furanonen der allgemeinen For-
mel II verestert, und zwar vorzugsweise in Gegenwart eines
aliphatischen Carbodiimids wie N,N'-Dicyclohexylcarbo-
diimid als Kondensationsmittel und vorzugsweise in Gegen-
35 wart eines 4-Dialkylaminopyridins wie 4-Dimethylamino-
oder 4-Pyrrolidinopyridin als Acylierungskatalysator,

- 1 vorzugsweise in einem wasserfreien aprotischen Lösungs-
mittel, z.B. einem niederen Halogenkohlenwasserstoff wie
Chloroform oder Dichlormethan, oder einem niederen ali-
phatischen Dialkylether oder cyclischen Ether, oder
5 Acetonitril oder Dimethylformamid, bei Temperaturen
zwischen -30 und +30°C, vorzugsweise zwischen -10 und
+10°C.

- 10 Diese Verfahrensweise eignet sich besonders zur racemi-
sierungsfreien Veresterung von chiralen D- oder L-Amino-
säuren oder deren Derivaten der allgemeinen Formel III.
Es können jedoch auch andere aus der Peptidchemie geläu-
fige Kondensationsmittel verwendet werden, insbesondere
dann, wenn achirale Aminosäuren oder deren Derivate der
15 allgemeinen Formel III zur Veresterung eingesetzt werden.
Die verwendeten threo-4-Alkoxy-5-arylhydroxymethyl-2(5H)-
furanone der allgemeinen Formel II werden im allgemeinen
als Racemate eingesetzt.

- 20 Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel
II sind: threo-5-(2-Fluorphenylhydroxymethyl)-, threo-5-
(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-, threo-5-(2-Bromphenyl-
hydroxymethyl)-, threo-5-(2-Trifluormethylphenylhydroxy-
methyl)-, threo-5-(2-Methylphenylhydroxymethyl)-, threo-
25 5-(2,4-Dichlorphenylhydroxymethyl)- und threo-5-(2,5-Dichlor-
phenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon.

- Als Aminosäuren werden für die Veresterung in Stufe (A)
vorzugsweise Alanin, Phenylalanin, Phenylglycin, Prolin,
30 5-Oxoprolin, Glutaminsäure, Glutamin, Methionin, Glycin,
2-Methylalanin, 1-Amino-1-cyclohexancarbonsäure
und 4-Aminobuttersäure oder deren reaktive Derivate der
allgemeinen Formel III eingesetzt. Wie bereits erwähnt,
kann 5-Oxoprolin auch ohne Schutzgruppe R⁵ eingesetzt
35 werden. Wenn der Rest R⁵ ein Niederalkanoylrest mit 2 bis
5 C-Atomen ist, handelt es sich nicht um eine "Schutzgruppe",
sondern um einen Acylrest, der sich nicht sauer oder hydro-
genolytisch abspalten läßt.

- 1 Aus der Gruppe der chiralen Aminosäuren sind die jeweiligen L-Formen besonders bevorzugt.

Als andere, in der Peptidchemie gebräuchliche, sauer oder
5 hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen für Aminogruppen von Aminosäuren können z.B. 3,5-Dimethoxyphenylisopropoxy-carbonyl (Ddz), 2-(4-Biphenyl)-isopropoxy-carbonyl (Bpoc), 2-Furylmethyloxycarbonyl (Foc),
p-Brombenzyloxycarbonyl [Z(Br)] oder p-Methoxybenzyloxy-
10 carbonyl [Z(OMe)] verwendet werden.

Die derartig geschützten Aminosäurederivate der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden (vgl.
15 O. Keller et al., Org. Syntheses 63, 160 (1985);
W.J. Paleveda et al., Org. Syntheses 63, 171 (1985);
W. Grassmann und E. Wünsch, Chem. Ber. 91, 462 (1958),
E. Wünsch in "Methoden der organischen Chemie", Bd. XV/1, Georg
Thieme Verlag, Stuttgart, 1974. Bevorzugte Schutzgruppen sind BOC
20 und Z.

Stufe (B):

Setzt man in Stufe (A) eine chirale D- oder L-Aminosäure
25 zur Veresterung der racemischen threo-5-Arylhdroxymethyl-4-alkoxy-2(5H)-furanone ein, so erhält man ein Gemisch der diastereomeren Ester VIIa und VIIb. Diese können durch fraktionierte Kristallisation aus Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen getrennt werden. Geeignete Lösungs-
30 mittel sind niedere Alkohole mit 1 bis 5 C-Atomen, z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol, niedere aliphatische oder cycloaliphatische Ether, z.B. Diethylether, tert.-Butylmethylether und Tetrahydrofuran, niedere aliphatische Ketone, z.B. Aceton oder Butanon, oder
35 niedere aliphatische Carbonsäureester, jeweils allein oder in Mischungen miteinander oder in Mischungen mit Kohlenwasserstoffen mit 5 bis 10 C-Atomen, z.B. Pentan, Hexan, Heptan und Cyclohexan.

- 18 -

- 1 Zur Trennung löst man das Gemisch in einem der oben angeführten Lösungsmittel in der Wärme, kühlt ab, läßt bei Temperaturen zwischen -20 und +30°C stehen und trennt das zunächst ausfallende, schwerer lösliche Diastereomere
5 durch Filtration oder Zentrifugation ab. Man kann auch in der Kälte oder bei Raumtemperatur lösen und vor dem Stehenlassen die Lösung durch Verdampfen eines Teils des Lösungsmittels konzentrieren, um so die Kristallisation des schwerer löslichen Diastereomeren zu erreichen. Das
10 nach Abtrennen des Kristallisats verbleibende Filtrat wird weiter konzentriert, stehengelassen und erneut filtriert, um eine möglichst quantitative Abtrennung des schwerer löslichen Diastereomeren zu gewährleisten. Das leichter lösliche Diastereomere wird durch Eindampfen
15 der Mutterlaugen und Umkristallisation aus einem zweiten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gewonnen oder stark angereichert.

Beispielsweise verwendet man zunächst Ethanol als Lösungsmittel zur Abtrennung des ersten Diastereomeren und reinigt das andere in den Mutterlaugen verbliebene Diastereomere durch Umkristallisation aus Isopropanol oder Butanol, gegebenenfalls unter Zumischung von z.B. Pentan, Hexan oder tert.-Butylmethylether.

- 25 Die oben beschriebenen Reinigungsoperationen können, je nach gewünschter Diastereomeren-Reinheit, beliebig oft wiederholt werden. Die Reinheit läßt sich in bekannter Weise durch NMR-Spektroskopie, dünnschichtchromatographisch, durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie,
30 Polarimetrie oder durch vergleichbare übliche Methoden überprüfen.

- Statt mittels fraktionierter Kristallisation kann man
35 die Diastereomerentrennung auch mit Hilfe chromatographischer Methoden in an sich bekannter Weise, beispielsweise

- 1 weise durch Säulenchromatographie mit z.B. Chloroform/
Methanol oder Toluol/Aceton als Eluens an Kieselgel,
durchführen.

5 Stufe (C):

- Die Abspaltung der Schutzgruppe R^5 aus den Verbindungen
der allgemeinen Formeln I, VIIa oder VIIb kann entweder
acidolytisch oder bei Schutzgruppen, die der Arylmethyl-
10 oxycarbonyl-Reihe angehören, auch durch Hydrogenolyse
in Gegenwart eines Katalysators erfolgen.

- Für die Acidolyse geeignete Säuren sind Salzsäure, Brom-
oder Jodwasserstoffsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure
15 und Ameisensäure. Art und Konzentration der jeweiligen
Säure werden so gewählt, daß eine selektive Abspaltung
der Schutzgruppe stattfindet, ohne die Esterbindung zu
gefährden. Üblicherweise führt man die Spaltung in einem
Lösungsmittel durch. Geeignete Lösungsmittel sind niedrigere
20 Alkancarbonsäureester, beispielsweise Ethylacetat, Propyl-
acetat, Ethylpropionat oder dergleichen, sowie die bei
Stufe (B) beschriebenen Ether.

- Die Lösungen der Verbindungen I, VIIa oder VIIb in dem
25 jeweiligen Lösungsmittel werden nach Versetzen mit der
zur Spaltung benötigten Menge Säure bei Temperaturen zwi-
schen -20 und $+40^{\circ}\text{C}$ stengelassen, bis die Acidolyse
vollständig abgelaufen ist, und die Verbindungen werden
in Form der entsprechenden Säureadditionssalze isoliert.
30 Besonders bevorzugt sind Lösungen in Ethylacetat, denen
eine etwa 1- bis 4-fach molare Menge, bezogen auf den
Ester der allgemeinen Formel I mit $R^5 \neq \text{H}$, einer Lösung
von Brom- oder Chlorwasserstoff in Eisessig zugefügt wird.
Man erhält die gewünschten Verbindungen der allgemeinen
35 Formeln VIII, VIIIA oder VIIIB in Form gut kristallisie-
render Hydrochloride oder Hydrobromide, die gewünschten-

- 20 -

1 falls durch Umkristallisation aus einem niederen Alkohol,
Ether, Ester oder Gemischen derselben, gegebenenfalls
unter Zusatz eines Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel
gereinigt werden können.

5

Alternativ wird die Abspaltung der Schutzgruppe R^5 durch
Hydrogenolyse der Verbindungen der allgemeinen Formeln
I mit $R^5 \neq H$, VIIa oder VIIb, bei denen R^5 beispielsweise
Z, Z(Br), Z(OMe), Ddz, Bpoc oder Foc bedeutet, in an
10 sich bekannter Weise, vorzugsweise unter Verwendung eines
Palladiumkatalysators, in einem geeigneten Lösungsmittel
wie z.B. Ethylacetat, Dioxan, Ethanol oder Isopropanol
bewirkt. Die Verbindungen der allgemeinen Formeln
VIII, VIIIA oder VIIIB werden in Form ihrer freien
15 Basen isoliert und gewünschtenfalls in ein Säureadditions-
salz übergeführt, beispielsweise in das entsprechende
Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Hydrogensulfat, Methan-
sulfonat, Fumarat, Maleat, Benzoat, Citrat oder derglei-
chen.

20

Stufe (D):

Falls die Ester chiraler D- oder L-Aminosäuren nicht be-
reits in Stufe (B) in die Diastereomeren aufgetrennt wur-
25 den oder die Trennung unvollständig war, trennt man die
freien Aminosäureester der Formeln VIIIA und VIIIB geeig-
neterweise in Form ihrer oben genannten Säureadditions-
salze in die Diastereomeren auf. Die Trennung erfolgt
analog zur Stufe (B) durch fraktionierte Kristallisation
30 oder auf chromatographischem Wege. Besonders geeignete
Kristallisationsmedien sind niedrigere Alkohole, beispiels-
weise Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder
Butanol, aliphatische oder cyclische Ether, niedrigere
Ketone, wobei die Verbindungen VIIIA oder VIIIB auch in
35 Form der mit den Ketonen gebildeten Azomethine oder

- 1 Enamine anfallen können, und niedere Alkancarbonsäure-
ester, gegebenenfalls unter Zusatz von Kohlenwasserstoff-
fen mit 5 bis 10 C-Atomen.

5 Stufe (E):

- Zur Herstellung von Estern der allgemeinen Formeln Ia
oder Ib, bei denen der Aminosäurerest achiral ist, also
von Estern des Glycins, β -Alanins, 2-Methylalanins, der
10 4-Aminobuttersäure oder der 1-Amino-1-cycloalkancarbonsäuren benötigt man als Ausgangsprodukte die enantiomeren
reinen threo-5-Arylhydroxymethyl-4-alkoxy-2(5H)-furanone
der allgemeinen Formeln IIa oder IIb. Diese werden durch
sauer oder alkalisch katalysierte Spaltung der Ester der
15 allgemeinen Formeln VIIIA oder VIIIB erhalten. Bevorzugte
Ester sind dabei Ester des D- oder L-Prolins und des D-
oder L-Phenylglycins, die eine besonders effektive Tren-
nung der Diastereomeren VIIA und VIIB in Stufe (B) des
Verfahrens oder der Diastereomeren VIIIA und VIIIB in
20 Stufe (D) des Verfahrens erlauben.

Die Spaltung der Ester VIIIA bzw. VIIIB kann sauer oder
basisch katalysiert erfolgen. Vorzugsweise werden dabei
folgende Bedingungen eingehalten:

25

Saure Spaltung:

- Die Verbindungen der allgemeinen Formeln VIIIA bzw. VIIIB
werden in wäßriger Lösung oder Suspension, gegebenenfalls
30 im Gemisch mit niederen Alkoholen, unter Zufügen minde-
stens äquivalenter Mengen von Chlor- oder Bromwasserstoff-
säure, Schwefel- oder Phosphorsäure, einer Sulfonsäure,
beispielsweise Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, oder
einer starken organischen Säure wie Oxalsäure auf Tempe-
35 raturen zwischen 50 und 120°C, vorzugsweise zwischen 70
und 110°C, erhitzt, bis die Spaltung vollständig ist.

- 22 -

1 Alkalisch katalysierte Spaltung (Umesterung):

Lösungen oder Suspensionen der Verbindungen VIIIA bzw. VIIIB in einem niederen wasserfreien Alkohol, vorzugs-
5 weise Methanol oder Ethanol, werden mit einem wasserfreien Alkalicarbonat, vorzugsweise Lithiumcarbonat, versetzt und bei Temperaturen zwischen -20 und +40°C, vorzugsweise zwischen 0 und 20°C, gerührt, bis die Spaltung vollständig ist.

10

Stufe (F):

Die in Stufe (E) erhaltenen Enantiomeren der Formeln Ia bzw. Ib werden analog zur Stufe (A) mit den an der Amino-
15 gruppe durch den Rest R^5 substituierten Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel III von Glycin, β -Alanin, 2-Methylalanin, 4-Aminobuttersäure oder 1-Amino-1-cycloalkancarbonsäuren zu den Verbindungen der allgemeinen Formeln VIIA bzw. VIIB umgesetzt, wobei VIIA und VIIB optische Antipoden sind.

20

Stufe (G):

Die in Stufe (F) erhaltenen Verbindungen VIIA bzw. VIIB können, falls gewünscht, analog zur Stufe (C) zu den
25 freien Aminosäureestern der Formeln VIIIA bzw. VIIB, die ebenfalls optische Antipoden darstellen, gespalten werden. Die Reaktionsbedingungen sind analog. Die Verbindungen der allgemeinen Formeln VIIIA bzw. VIIB werden ebenfalls vorzugsweise in Form ihrer Säureadditionssalze
30 isoliert.

Stufe (H):

In einigen Fällen wird es vorgezogen, zur Herstellung
35 der Verbindungen der allgemeinen Formeln I, Ia oder Ib, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und A die im Zusammenhang mit

- 1 der Erläuterung der allgemeinen Formel I beschriebenen
Bedeutungen besitzen, mit der Einschränkung, daß R^5 nur
Niederalkanoyl mit 2 bis 5 C-Atomen bedeutet, zunächst
diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formeln VIIa
5 und/oder VIIb zu synthetisieren, bei denen R^5 eine andere
Bedeutung als Niederalkanoyl besitzt, beispielsweise BOC,
Z, Foc oder Bpoc ist. Hieraus können nach Abspaltung
der Schutzgruppe analog zur Stufe (C) oder (G) aus den dann
vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII,
10 VIIIA oder VIIIB durch Acylierung mit einem reaktiven
Niederalkanoyl-Derivat der allgemeinen Formeln R^5-Y oder
 R^5-O-R^5 , worin R^5 Niederalkanoyl mit 2 bis 5 C-Atomen,
vorzugsweise Acetyl, und Y ein Chlor- oder Bromatom be-
deuten, die gewünschten Verbindungen der Formeln I, Ia
15 oder Ib erhalten werden.

- Die Acylierung wird in einem aprotischen Lösungsmittel,
vorzugsweise einem niederen Halogenkohlenwasserstoff,
z.B. Dichlormethan oder Chloroform, oder in einem ali-
20 phatischen oder cycloaliphatischen Ether in Gegenwart
einer Hilfsbase, vorzugsweise Pyridin oder Triethylamin,
gegebenenfalls in Gegenwart eines Acylierungskatalysators,
vorzugsweise 4-Dimethylamino- oder 4-Pyrrolidinopyridin,
bei Temperaturen zwischen -30 und $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise
25 zwischen 0 und 30°C , durchgeführt. Es können jedoch auch
andere, dem Fachmann geläufige Acylierungsverfahren an-
gewandt werden, beispielsweise die Acylierung mit einem
Keten der Formel $R^7=C=O$, worin R^7 eine Alkylidengruppe
mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet.

30

Wie bereits erwähnt, gehören zum Gegenstand der Erfindung
ferner Arzneimittel, die gegebenenfalls zusammen mit
einem pharmazeutisch inerten Excipients eine oder mehrere
der Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten.

35

- 24 -

1 Diese Arzneimittel und pharmazeutischen Zubereitungen
können als Antikonvulsiva in der Human- und Veterinär-
medizin und als Antiepileptika in der Humanmedizin ver-
wendet werden. Die wirksame Dosis, in der die Verbin-
5 dungen verabreicht werden können, liegt sowohl in der
Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin zwischen
etwa 0,05 und 10 mg/kg. Es können 5 bis 500 mg der Wirk-
substanz ein- oder mehrmals täglich appliziert werden.
Als pharmakologisch inerte, übliche Träger- und Zusatz-
10 stoffe können beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle,
Polyethylenglycole, Glycerinester, Gelatine, Kohlen-
hydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk,
Vaseline, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Gleit-
mittel, Netzmittel, Emulgatoren, physiologisch unbedenk-
15 liche Salze, Puffersubstanzen, Farbstoffe, Geschmacks-
stoffe und Aromastoffe verwendet werden. Die Auswahl des
pharmakologisch inerten Excipients hängt davon ab, ob
die Wirkstoffe enteral, parenteral oder topikal appliziert
werden sollen. Die Verbindungen können auch im Gemisch
20 mit anderen Wirkstoffen, beispielsweise Vitaminen oder
anderen bekannten Antikonvulsiva oder Antiepileptika,
verabreicht werden.

25

30

35

1 Jede der in den nachfolgenden Beispielen genannten erfindungsgemäßen Verbindungen stellt ein zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen besonders geeignetes Mittel dar.

5 Bezüglich der Beispiele ist folgendes zu beachten:

Temperaturen sind in °C angegeben und unkorrigiert. Drücke sind in mbar angegeben, wobei $1 \text{ mbar} \hat{=} 10^2 \text{ Pa}$. Optische Drehungen sind als spezifische Drehungen $[\alpha]$, gemessen bei
10 der Wellenlänge $\lambda = 489 \text{ nm}$ der D-Linie des Natriumspektrums und, falls nicht anders angegeben, bei 20°C. In Klammern sind die Konzentration $c [\text{g}/100 \text{ ml}]$ und das verwendete Lösungsmittel angegeben. Die ^1H und ^{13}C -Kernresonanzspektren wurden in $\text{DMSO}-d_6$ aufgenommen, soweit nicht anders angegeben.
15 ben. Die chemischen Verschiebungen δ sind relativ zum Tetramethylsilan-Signal (innerer Standard) in ppm angegeben. Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Folgende Abkürzungen werden zur Charakterisierung der Multiplizitäten verwendet: s = singulett, d = dublett, t = triplett,
20 q = quartett, m = multiplett, br. = breit oder verbreitert. Ferner wurden folgende Abkürzungen verwendet: Kp = Siedepunkt, Schmp. = Schmelzpunkt.

Bei der Trennung von Diastereomeren werden die L-Aminosäureester der optisch rechtsdrehenden threo-5-Arylhydroxymethyl-
25 2(5H)-furanone sowie die D-Aminosäureester der entsprechenden linksdrehenden -2(5H)-furanone als Diastereomere A bezeichnet, während die L-Aminosäureester linksdrehender -2(5H)-furanone sowie die D-Aminosäureester der entsprechenden
30 rechtsdrehenden -2(5H)-furanone als Diastereomere B bezeichnet sind.

Die dünnschichtchromatographische Ermittlung von R_f -Werten erfolgte an Kieselgel (DC-Fertigplatten), bei 10 cm Lauf-
35 höhe des Elutionsmittels. Die Sichtbarmachung der Substanz-

- 26 -

- 1 flecken erfolgte durch Fluoreszenz-Löschung bei 254 nm,
Anfärbung mit Joddampf oder mit Ninhydrin-Sprühreagenz.

Die als Ausgangsmaterial benötigten racemischen threo-4-
5 Alkoxy-5-arylhydroxymethyl-2(5H)-furanone der allgemeinen
Formel II können beispielsweise nach dem aus der deutschen
Patentanmeldung P 36 15 157.2 bekannten Verfahren oder auf
analoge Weise hergestellt werden. Der gesamte Inhalt der
genannten deutschen Patentanmeldung wird durch die hiermit
10 erfolgte Bezugnahme in die vorliegende Beschreibung aufge-
nommen.

Die folgenden Beispiele Nr. 1 bis 101 sind Referenzbeispie-
le für die Herstellung der Ausgangsprodukte der allgemeinen
15 Formel II. Die Verbindungen gemäß den Beispielen Nr. 30
bis 32, 36, 62, 63, 90 und 91 sind neu. Die Beispiele Nr.
102 bis 141 und 150 bis 157 betreffen erfindungsgemäße Amino-
säureester. Die Beispiele Nr. 142 bis 149 betreffen optisch
aktive threo-5-Arylhydroxymethyl-4-methoxy-2(5H)-furanone
20 der allgemeinen Formeln IIa und IIb, die als reaktive Zwi-
schenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Amino-
säureester verwendet werden können.

25

30

35

- 27 -

1 Beispiel Nr. 1

Ethyl-3-methoxy-2(E)-butenoat :

- Das Gemisch aus 520 g (4 Mol) Ethylacetoacetat, 400 ml Methanol und
- 5 2 ml 36 %iger Salzsäure (oder 1 ml konz. Schwefelsäure) wird auf 50°C erwärmt. Unter Rühren tropft man 425 g (4 Mol) Trimethylorthoformiat so zu, daß die Mischung bei ca. 50°C gehalten wird. Anschließend destilliert man gebildetes Methylformiat und überschüssiges Methanol ab und fraktioniert den Rückstand über eine Vigreux-Kolonne. Zwischen
- 10 184°C und 186°C destillieren 548 g (3.8 Mol) reines Ethyl-3-methoxy-2(E)-butenoat über. Ausbeute : 95 %.

Beispiel Nr. 2

15 Ethyl-3-ethoxy-2(E)-butenoat :

Herstellung analog Beispiel Nr. 1 durch Umsetzung von Ethylacetoacetat mit Triethylorthoformiat in Ethanol mit Salzsäure als Katalysator.

Ausbeute : 84.5 %.

- 20 Kp = 191° - 195°C. Schmp. = 31° - 33°C.

Beispiel Nr. 3

Methyl-3-methoxy-2(E)-pentenoat :

25

Herstellung analog Beispiel Nr. 1 durch Umsetzung von Methyl-3-oxo-pentanoat mit Trimethylorthoformiat in Methanol und Schwefelsäure als Katalysator. Ausbeute : 87.7 %. Kp = 76 - 78°C (20 mbar).

30

Beispiel Nr. 4

3-Methoxy-5-phenyl-2(E),4(E)-pentadiensäure :

Methode a :

- 35 Unter Rühren und Stickstoffatmosphäre werden zu der Mischung aus 53 g (0.5 Mol) Benzaldehyd, 100 ml Dimethylsulfoxid und 72 g (0.5 Mol) Ethyl-3-methoxy-2(E)-butenoat 11.6 g (0.05 Mol) Benzyltriethylammonium-

- 28 -

- 1 chlorid zugefügt und danach die Lösung von 33.6 g (0.6 Mol) Kaliumhydroxid in 35 ml Wasser zugetropft. Man erwärmt ca. 16 Stdn. lang auf 110°C, evaporiert die Lösung, löst den Rückstand in 400 ml Wasser und extrahiert Ausgangs- und Nebenprodukte mit 100 ml Dichlormethan.
- 5 Aus der wäßrigen Phase fällt nach Ansäuern mit 70 ml 10M-Salzsäure das Rohprodukt aus, das nach Absaugen, säurefrei Waschen mit Wasser, Umkristallisation aus Ethanol und Trocknen bei 100°C im Vakuum 34.9 g (0.171 Mol) Reinprodukt mit Schmp. = 154 - 155°C ergibt.
Ausbeute : 34.2 %.
- 10 Literatur-Schmp. = 157,5 - 158°C [E. E. Smissman und A. N. Voldeng, J. Org. Chem. 29, 3161 (1964)].
Analyse : $C_{12}H_{12}O_3$ (204.23)
Ber. : C (70.57), H (5.92)
Gef. : C (70.49), H (6.16)
- 15 Methode b :
Unter Rühren und Stickstoffatmosphäre werden zu der Lösung von 3785 g (26.25 Mol) Ethyl-3-methoxy-2(E)-butenoat in 6 Litern Dimethylsulfoxid nacheinander 2653 g (25 Mol) Benzaldehyd und 926 ml (2.5 Mol)
- 20 40 %iges wäßriges Tetraethylammoniumhydroxid zugetropft. Nach Erhitzen auf 100°C tropft man die Lösung von 1470 g (26.25 Mol) Kaliumhydroxid in 1500 ml Wasser zu und rührt 4 Stdn. bei 100°C. Nach Abkühlen auf ca. 20°C gießt man die Mischung in 50 Liter Wasser und extrahiert Verunreinigungen mit 10 Litern Dichlormethan. Die Wasserphase wird unter
- 25 kräftigem Rühren mit ca. 3 Litern 33 %iger Salzsäure auf pH = 2 angesäuert und das ausgefällte Rohprodukt über einen Druckfilter abfiltriert, mit Wasser chloridfrei gewaschen und mit Stickstoff trocken geblasen. Der Filterkuchen wird in 6 Litern Ethanol suspendiert, erneut filtriert und nach Trockenblasen im Vakuum bis zur Endtemperatur von 85°C
- 30 getrocknet. Man erhält 3071 g (15.04 Mol) Reinprodukt mit Schmp. 159° - 160°C. Ausbeute : 60.1 %.

- 29 -

1 Beispiel Nr. 5

5-(2-Chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadiensäure :

3785 g (26.25 Mol) Ethyl-3-methoxy-2(E)-butenoat werden analog

- 5 Beispiel Nr. 4 b in 6 Litern Dimethylsulfoxid mit 3515 g (25 Mol)
2-Chlorbenzaldehyd, 926 ml (2.5 Mol) 40 %igem Tetraethylammonium-
hydroxid und 2940 g (26.25 Mol) 50 %iger Kalilauge umgesetzt und
4 Stdn. bei 100°C nachgerührt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit
10 Litern Wasser und extrahiert Nebenprodukte mit 10 Litern Dichlor-
methan. Die wäßrige Phase wird in die Mischung aus 3 Litern 33 %iger
Salzsäure und 50 Litern Wasser eingerührt, wonach der pH-Wert 3,5 bis
4 beträgt. Das ausgefällte Rohprodukt wird nach Filtrieren, Waschen mit
Wasser bis zur Chloridfreiheit und Trockenblasen in 20 Litern Ethanol
suspendiert, erneut abgesaugt, trockengeblasen und bis zur Endtemperatur
15 von 85°C bei 20 mbar getrocknet. Man erhält 5045 g (21.14 Mol) Rein-
produkt mit Schmp. 202°C. Ausbeute : 84.55 %.

Analyse : $C_{12}H_{11}ClO_3$ (238.67)

Ber. : C (60.39) H (4.65), Cl (14.85)

Gef. : C (60.33) H (4.85), Cl (14.72)

20

300 MHz- 1H -NMR : 11.8 - 12.2 (1 H, br.m, COOH),
8.08 (1 H, d, $J_{5/4}$ = 16 Hz, H-5),
7.54 (1 H, d, $J_{4/5}$ = 16 Hz, H-4),
5.29 (1 H, s, H-2),
25 3.785 (3 H, s, OCH_3),
7.35 - 7.75 (4 H, m, aromat. Protonen).

25

- Analog zu den in Beispielen Nr. 4 a, b und 5 verwendeten Synthese-
Methoden werden durch Kondensation von Benzaldehyd bzw. substituierten
30 Benzaldehyden mit den in Beispielen Nr. 1 bis 3 beschriebenen 3-Alkoxy-
2(E)-alkenoaten folgende 3-Alkoxy-5(subst.)phenyl-2(E),4(E)-pentadien-
säuren hergestellt: siehe Tabelle 1.

35

1 Tabelle 1 : 3-Alkoxy-5-phenylpentadiensäuren

Beispiel Nr.	Bezeichnung	Ausbeute [%] *)	Schmp.[°C] (umkrist.aus)
5	6	41	179-181 (Ethanol)
	7	24	126-128 (Methanol)
10	8	36	200 (Ethanol)
	9	71	206-207 (Ethanol)
15	10	14	161-163 (Ethanol)
	11	66	188-190 (Ethanol)
	12	15	173-174 (Ether)
20	13	41	152-153 (Ethanol)
	14	32	181-183 (Methanol)
25	15		209-211 (Ethanol)
	16	9	198-199
	17	49	161-162 (Ether)
30	18	48	179-181 (Methanol)
	19	10	215-216 (Ethanol)
35	20	73	196-197 (Ethanol)

1 Fortsetzung Tabelle 1

Beispiel Nr	Bezeichnung	Ausbeute [%] *)	Schmp.[°C] (umkrist. aus)
5	21	50	198-200 (Ethanol)
10	22	55	198-199 (Ethanol)
	23	49	213-215 (Ethanol)
	24	46	188-190 (Ethanol)
15	25	38	211-213 (2-Propanol)
20	26	6	217-219 (Chloroform)
	27	40	188-192 (Ethanol)
	28	22	190-193 (Ethanol)
	29	66	192-194 (Aceton)
25	30	20	168-170 (Ethanol/ Wasser)
30	31	70	174-176 (Ethanol)
	32	27	180-182 (Ethanol/ Wasser)

35 *) Bei Ausbeuten unter 50 % sind Reaktions-, Aufarbeitungs- und Umkristallisationsbedingungen noch nicht optimiert.

- 32 -

1 Beispiel Nr. 33

Benzyl-5-(2-chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat :

5 Zu der Mischung aus 48 g (0.2 Mol) 5-(2-Chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),
4(E)-pentadiensäure, 600 ml Aceton und 60 g (0.43 Mol) Kaliumcarbonat
tropft man unter Rühren 34.2 g (0.2 Mol) Benzylbromid und erhitzt
16 Stdn. zum Rückfluß. Nach Abfiltrieren anorganischer Rückstände,
Evaporieren des Filtrats und Umkristallisation aus tert. Butylmethylether erhält man 56.1 g (0.17 Mol) reinen Benzylester mit Schmp. 83-86°C.

10 Ausbeute : 85 %

Analyse : $C_{19}H_{17}ClO_3$ (328.80)

Ber. : C (69.41), H (5.21), Cl(10.78)

Gef. : C (69.42), H (5.08), Cl(10.9).

15

Beispiel Nr. 34

Ethyl-5-(2-chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat :

20 a) Die Mischung aus 31 g (0.13 Mol) 5-(2-Chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),
4(E)-pentadiensäure, 400 ml Aceton, 36 g (0.26 Mol) Kaliumcarbonat
und 20.8 g (0.13 Mol) Jodethan wird 18 Stdn. unter Rückfluß zum
Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen, Filtrieren und Evaporieren des
Filtrats nimmt man das ölige Rohprodukt in 100 ml n-Pentan auf,
25 filtriert unlösliches Kaliumjodid ab, evaporiert das Filtrat und
trocknet bei 45°C und 20 mbar nach. Man erhält 33.3 g (0.125 Mol)
reinen Ethylester mit Schmp. 49 - 51°C. Ausbeute : 96 %.

Analyse : $C_{14}H_{15}ClO_3$ (266.73)

Ber. : C (63.05), H (5.67), Cl (13.29)

30 Gef. : C (63.37), H 5.69, Cl (13.3)

b) Unter Rühren tropft man zu dem Gemisch aus 35 Litern Butanon,
2386 g (10 Mol) 5-(2-Chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadien-
säure, 2073 g (15 Mol) Kaliumcarbonat und 16.6 g (0.1 Mol) Kalium-
jodid bei 56°C 1635 g (15 Mol) Bromethan und rührt 24 Stdn. bei
35 56°C nach. Nach dem Abkühlen und Abfiltrieren anorganischer
Bestandteile wäscht man das Filtrat mit 2 mal 10 Litern Wasser

- 33 -

- 1 und evaporiert die Butanonphase. Man erhält 2348 g (8.80 Mol)
Ethylester, der beim Erkalten kristallisiert. Dünnschichtchromato-
graphie und Infrarotspektrum zeigen die Identität mit dem zuvor
beschriebenen Produkt (34 a) an. Schmp. 45°C. Ausbeute : 88 %.

5

Beispiel Nr. 35

Methyl-5-(2-chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat :

- 10 Das Gemisch aus 23.9 g (0.1 Mol) 5-(2-Chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),
4(E)-pentadiensäure, 500 ml Aceton und 30.4 g (0.22 Mol) Kaliumcarbonat
wird unter Rühren mit 9.5 ml (0.1 Mol) Dimethylsulfat versetzt und
4 Stdn. lang zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Filtrieren
evaporiert man das Filtrat, löst das Rohprodukt in 100 ml Chloroform,
15 wäscht mit 2 mal 30 ml Wasser, evaporiert die Chloroformphase und
kristallisiert aus Isopropanol / Wasser um. Nach Trocknen bei 50°C /
20 mbar erhält man 22.18 g (87.8 mmol) reinen Methylester mit
Schmp. 50 - 52°C. Ausbeute : 87.8 %.

Analyse : $C_{13}H_{13}ClO_3$ (252.69)

- 20 Ber. : C (61.79), H (5.18), Cl (14.03)

Gef.: C (61.30), H (5.07), Cl (13.7)

- Analog zu den in Beispielen Nr. 33 bis Nr. 35 beschriebenen Methoden
wurden die in Tabelle 2 aufgeführten 3-Alkoxy-5-phenyl-2(E),4(E)-penta-
25 diensäureester hergestellt.

30

35

1 Tabelle 2 : 3-Alkoxy-5-phenylpentadienoate

Beispiel Nr.	Bezeichnung	Ausbeute [%]	Schmp. [°C] (umkrist.aus)
5			
36	Ethyl-3-methoxy-(2-methylphenyl)-2(E),4(E)-pentadienoat	90	Oel (evaporiert)
37	Isopropyl-5-(2-chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	95	55-58 (Pentan)
38	sec. Butyl-5-(2-chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	85	41-42 (Isopropanol/ Wasser)
39	tert. Butyl-5-(2-chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	30	Oel (evaporiert)
40	Ethyl-3-methoxy-5-phenyl-2(E),4(E)-pentadienoat	96	34 (evaporiert)
41	Ethyl-5-(2-chlorphenyl)-3-ethoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	85	79-81 (Methanol)
42	Ethyl-5-(4-chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	94	52-53 (Isopropanol/ Pentan)
43	Ethyl-5-(2-Bromphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	98	45-46 (Pentan)
44	Ethyl-5-(2-fluorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	99	46-48 (Isopropanol)
45	Ethyl-5-(2-trifluormethylphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	99	75 (Ethanol)
46	Ethyl-5-(3-trifluormethylphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	92	46-47 (Ethanol)
47	Ethyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	52	42-44 (Ethanol)
48	Ethyl-3-methoxy-5-(2,5-dimethylphenyl)-2(E),4(E)-pentadienoat	94	53-54 (Ethanol)
49	Ethyl-5-(2-chlor-5-methylphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	95	76-78 (Ethanol)

1 Fortsetzung Tabelle 2

5	Beispiel Nr.	Bezeichnung	Ausbeute [%]	Schmp.[°C] (umkrist. aus)
	50	Ethyl-5-(2.3-dichlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	78	110-111 (Ethanol)
10	51	Ethyl-5-(2.4-dichlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	92	81-83 (Isopropanol)
	52	Ethyl-5-(2.4-dichlorphenyl)-3-ethoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	92	64-67 (Isopropanol)
	53	Ethyl-5-(2.5-dichlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	92	97-98 (Ethanol)
15	54	Ethyl-5-(2.5-dichlorphenyl)-3-ethoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	64	87-90 (Isopropanol)
	55	Ethyl-5-(3.4-dichlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	89	76-78 (Ethanol)
20	56	Ethyl-5-(3.5-dichlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	93	89-91 (Ethanol)
	57	Ethyl-5-[3.5-bis-(trifluormethyl)-phenyl]-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	88	86-88 (evaporiert)
25	58	Ethyl-5-(2-chlor-5-trifluormethylphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	76	47-50 (Ethanol)
	59	Ethyl-5-(4-chlor-2-trifluormethylphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	92	79-80 (Ethanol / Wasser)
30	60	Ethyl-5-(4-brom-2-chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	91	91-93 (Ethanol)
	61	Ethyl-5-(2-chlorphenyl)-3-methoxy-4-methyl-2(E),4(E)-pentadienoat	98	Oel (evaporiert)
35	62	Ethyl-5-(2,6-dimethylphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	91	101-103 (Ethanol)
	63	Ethyl-5-(2,4-difluorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat	98	67-68

- 36 -

1 Beispiel Nr. 64

threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon :

- 5 Anhand der Synthese dieser Ausgangsverbindung werden die verschiedenen Ausführungsformen der durch Osmiumtetroxid katalysierten Oxidation der 3-Alkoxy-5-phenyl-2(E),4(E)-pentadiensäure-Derivate zu den threo-4-Alkoxy-5-phenylhydroxymethyl-2(5H)-furanonen dargestellt.

10 Verfahrensvariante a :

- Zu der Mischung aus 48.0 g (201 mmol) 5-(2-Chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadiensäure, 400 ml Wasser und 400 ml (566 mmol) 20 %igem wäßrigen Tetraethylammoniumhydroxid gibt man unter Rühren und Kühlen auf 0°C 50 ml einer 0.02M-Lösung von Osmiumtetroxid in Aceton oder
- 15 tert. Butanol und 56 ml (403 mmol) 70 %iges wäßriges tert. Butylhydroperoxid. Nach 6 Stdn. Rühren bei 0°C läßt man 8 Tage bei 0-5°C stehen u. reduziert danach überschüssiges Hydroperoxid durch Verrühren mit 10 %iger wäßriger Natriumsulfit-Lösung. Durch Zugabe von 1M-Schwefelsäure stellt man auf pH=2, wobei nicht umgesetztes Ausgangsprodukt auskristallisiert.
- 20 Dieses wird abgesaugt (10.1 g $\pm$ 42.3 mmol). Das Filtrat wird mit 3 mal 100 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt mit 50 ml 1M-Salzsäure frei von quartären Ammoniumsalzen gewaschen. Der Extrakt enthält ein Gemisch aus threo-5-(2-Chlorphenyl)-4,5-dihydroxy-3-methoxy-2(E)-pentensäure und threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-
- 25 furanon. Durch Evaporieren vervollständigt man den Ringschluß und erhält nach Umkristallisation aus Ethylacetat 18.12 g (71.2 mmol) reines threo - 5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit Schmp. 149-151°C. Ausbeute bezogen auf umgesetztes Ausgangsprodukt : 45.1 %.
- Analyse : $C_{12}H_{11}ClO_4$ (254.67)

30

Ber.: C (56.59), H (4.35), Cl (13.92)

Gef.: C (56.27), H (4.35), Cl (14.0)

300 MHz- 1 NMR : 7.3-7.7 (4 H, m, aromatische Protonen)

35

5.96 (1H, d, $J_{OH/H\alpha}$ = 5.5 Hz, α -OH),

5.440 (1 H, d, $J_{H-3/H-5}$ = 1.3 Hz, H-3),

5.225 (1 H, dd, $J_{H\alpha/H-5}$ = 2 Hz, $H\alpha$),

5.008 (1 H, s, H-5)

3.923 (3 H, s, OCH_3)

- 37 -

- 1 75.46 MHz- ^{13}C -NMR (breitbandentkoppelt) :
C-2 (172.530), C-3 (90.268), C-4 (180.229)
C-5 (79.872), C- α (66.721), C_{Ar}-1' (138.409),
C_{Ar}-2' bis 6' (130.650, 129.571, 129.421, 129.032
5 und 127.265), OCH₃ (60.071).

Die Zuordnung der ^{13}C -Signale wurde durch Offresonanz- und Gated-Spektrum sowie durch SFORD-Experimente gesichert.

10 Verfahrensvariante b:

- Zur Lösung von 26.7 g (100 mmol) Ethyl-5-(2-Chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat in 450 ml Aceton gibt man 6.5 g (25 mmol) Tetraethylammoniumacetat-tetrahydrat und tropft unter Rühren und Kühlen auf 0°C nacheinander 25 ml 0.02M-Osmiumtetroxid-Lösung in
15 tert. Butanol und 23.6 ml (170 mmol) 70 %iges wäßriges tert. Butylhydroperoxid zu. Man läßt 12 Tage bei 4°C stehen, gibt 200 ml Dichlormethan und 140 ml 10 %ige wäßrige Natriumsulfitlösung zu, rührt, bis kein Hydroperoxid mehr nachweisbar ist, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit 2 x 100 ml Dichlormethan und wäscht
20 die vereinigten organ. Phasen mit wäßriger Kochsalzlösung. Die organische Phase enthält ein Gemisch von threo-Ethyl-5-(2-chlorphenyl)-4,5-dihydroxy-3-methoxy-2(E)-pentenoat und threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon. Durch Evaporieren vervollständigt man den Ringschluß und erhält nach Umkristallisieren aus tert. Butylmethyläther 19.4 g
25 (76.2 mmol) Reinprodukt mit Schmp. 149-151°C, das mit dem nach Beispiel Nr. 64 a gewonnenen Produkt dünnschichtchromatographisch und IR-spektroskopisch identisch ist. Ausbeute : 72.6 %.

Verfahrensvariante c :

- 30 Wie bei Variante b, jedoch wird statt des Ethylesters das Benzyl-5-(2-chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat eingesetzt. Ausbeute an threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon nach Umkristallisation aus Ethanol : 67.5 %. Schmp. 149 - 151°C.

35 Verfahrensvariante d :

- Zur Lösung von 26.7 g (100 mmol) Ethyl-5-(2-Chlorphenyl)-3-methoxy-2(E),4(E)-pentadienoat in 360 ml Aceton gibt man unter Rühren

- 38 -

- 1 10 ml 0.02molare Osmiumtetroxid-Lösung in tert. Butanol und die Lösung
von 14.9 g (110 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid-Hydrat in 30 ml Wasser
und rührt 4 Tage bei Raumtemperatur. Durch Verrühren mit 5.2 g
(50 mmol) Natriumbisulfit, gelöst in 50 ml Wasser, reduziert man über-
5 schüssiges N-Oxid, stellt mit 1M-Schwefelsäure auf pH = 4 ein, zieht im
Vakuum das Aceton ab und extrahiert die verbleibende wäßrige Mischung
mit 2 x 200 ml Dichlormethan. Der Extrakt wird mit verdünnter Schwefel-
säure und Wasser frei von N-Methylmorpholin gewaschen und nach Trocknen
über wasserfreiem Natriumsulfat im Vakuum konzentriert. Es kristallisieren
10 18.13 g threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon
aus. Evaporieren des Filtrats und Umkristallisation aus Ethylacetat ergeben
weitere 1.20 g Reinprodukt. Ausbeute : 19.33 g (75.9 mmol) $\hat{=}$ 75.9 %.

Verfahrensvariante e :

- 15 Wie bei Variante d, jedoch wird die Reaktion statt in Aceton im 2-Phasen-
system Butanon / Wasser durchgeführt und statt 110 mmol 160 mmol
N-Methylmorpholin-N-oxid eingesetzt. Ausbeute : 76.2 %.

Verfahrensvariante f :

- 20 Wie bei Variante d, jedoch im 2-Phasensystem Dichlormethan / Wasser.
Ausbeute : 66.7 %.

Verfahrensvariante g :

- Das Gemisch aus 23.6 g (80 mmol) sec. Butyl-5-(2-chlorphenyl)-3-methoxy-
25 2(E),4(E)-pentadienoat, 200 ml Butanon, 15 ml 0.02M-Osmiumtetroxid-
Lösung in tert. Butanol, 17.6 g (160 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid-
Hydrat und 50 ml Wasser wird 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt.
Nach Zugabe von 100 ml Dichlormethan, verrührt man mit 100 ml 2 %iger
wäßriger Natriumbisulfit-Lösung, trennt die organische Phase ab und wäscht
30 sie mit 2 mal 100 ml 0.5M-Salzsäure und 5mal mit 100 ml Wasser. Die
organische Phase enthält ein Gemisch von threo-sec. Butyl-5-(2-chlor-
phenyl)-4.5-dihydroxy-3-methoxy-2(E)-pentenoat und threo-5-(2-Chlor-
phenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon. Durch Zugabe von 0.1 ml
32 % Salzsäure und Evaporieren der organischen Phase vervollständigt man
35 den Ringschluß und erhält nach Umkristallisation aus Ether 10.66 g
(41.9 mmol) threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-
furanon. Ausbeute : 52.3 %.

- 39 -

1 In gleicher Weise kann man statt des sec. Butylesters die entsprechenden Methyl-, Isopropyl- oder tert. Butylester einsetzen.

5 Analog zu den in Beispiel Nr. 64 beschriebenen Verfahrensvarianten a bis g werden durch Oxidation der in den Beispielen Nr. 4 bis Nr. 63 beschriebenen 3-Alkoxy-5-phenyl-2(E),4(E)-pentadiensäure-Derivate folgende threo-4-Alkoxy-5-phenylhydroxymethyl-2(5H)-furanon-Derivate hergestellt : siehe Tabelle 3.

10

15

20

25

30

35

1 Tabelle 3 : threo-4-Alkoxy-5-phenylhydroxymethyl-2(5H)-furanone

Beispiel 5 Nr.	Bezeichnung	Vari- ante	Ausb. [%]	Schmp.[°C] (umkrist aus)
10	65 threo-4-Methoxy-5-phenylhydroxy- methyl-2(5H)-furanon	a b d	46 49 59	157 (Dichlormethan)
	66 threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl) -4-ethoxy-2(5H)-furanon	a	24	114-116 (Isopropanol)
	67 threo-5-(4-Chlorphenylhydroxy- methyl)-4-methoxy-2(5H)furanon	b	47	148-150 (Dichlormethan)
	68 threo-5-(2-Bromphenylhydroxy- methyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon	d	85	162-164 (Dichlormethan)
15	69 threo-5-(3-Bromphenylhydroxy- methyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon		50	167-168 (Aceton / Ethanol)
20	70 threo-5-(2-Fluorphenylhydroxy- methyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon	d	87	130-133 (Dichlormethan)
	71 threo-4-Methoxy-5-(2-trifluormethyl- phenylhydroxymethyl)-2(5H)furanon	b	62	166-167 (Ethanol / Wasser)
	72 threo-4-Methoxy-5-(3-trifluormethyl- phenylhydroxymethyl)-2(5H)-furanon	b	27	128-129 (Ethanol / Wasser)
25	73 threo-4-Methoxy-5-(4-trifluormethyl- phenylhydroxymethyl)-2(5H)-furanon	b	28	171 (Methanol)
30	74 threo-4-Methoxy-5-(2-nitrophenylhy- droxymethyl)-2(5H)-furanon	a	10	170-172 (Ethylacetat)
	75 threo-4-Methoxy-5-(3-nitrophenyl- hydroxymethyl)-2(5H)-furanon	a	21	149-151 (Ethylacetat)
	76 threo-5-(2.5-Dimethylphenylhydroxy- methyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon	b	47	171-173 (Ethanol)
35	77 threo-5-[(2-Chlor-5-methylphenyl)- hydroxymethyl]-4-methoxy-2(5H)- furanon	b	71	174-175 (Methanol)

1. Fortsetzung Tabelle 3

Beispiel Nr.	Bezeichnung	Vari- ante	Ausb. [%]	Schmp.[°C] (umkrist. aus)
5	78	e	75	161-162 (Methanol)
10	79	a	38	174
		b	87	(Dichlormethan)
		e	55	
	80	b	72	133 (Isopropanol)
15	81	a	15	187
		b	70	(Dichlormethan)
	82	b	70	175-178 (Isopropanol)
	83	b	53	158-159 (Ethylacetat)
20	84	b	62	177-179 (Ethanol)
	85	e	52	191-194 (Ethylacetat)
25	86	e	69	196-199 (Ethylacetat)
	87	e	76	166-172 (Ethylacetat)
30				2(5H)-furanon
	88	e	84	173-176 (Methanol)
				furanon
35	89	*	10	181-184 (Ethylacetat)
				2(5H)-furanon
* Oxidation mit Natriumchlorat in tert. Butanol / Wasser unter Rückfluß				

1 2. Fortsetzung Tabelle 3

5	Beispiel Nr.	Bezeichnung	Vari- ante	Ausb. [%]	Schmp.[°C] (umkrist. aus)
	90	threo-5-(2,6-Dimethylphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon	d	36	152-153 (Dichlormethan/ Pentan)
10	91	threo-5-(2,4-Difluorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon	d	26	164 (Dichlormethan)
	92	threo-5-(4-Bromphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon	d	82	157-158 (CCl ₄ / Ethyl- acetat)
15	93	threo-4-Methoxy-5-(2-methylphenylhydroxymethyl)-2(5H)-furanon	d	61	174-176 (Dichlormethan)
	94	threo-4-Methoxy-5-(3-methylphenylhydroxymethyl)-2(5H)-furanon	d	65	127-130 (Dichlormethan/ Pentan)
20	95	threo-4-Methoxy-5-(4-methylphenylhydroxymethyl)-2(5H)-furanon	e	71	148-151.5 (Isopropanol/ Pentan)
	96	threo-5-(3-Fluorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon	d	82	123-126 (Dichlormethan/ Pentan)
25	97	threo-5-(4-Fluorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon	d	70	141 (Toluol/tert. Butylmethyl- ether)
30	98	threo-5-(3-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon	d	62	150-152 (Chloroform / Pentan)
35	99	threo-4-Methoxy-5-(4-nitrophenylhydroxymethyl)-2(5H)-furanon	d	47	226-228 (Isopropanol)

1 3. Fortsetzung Tabelle 3

Beispiel Nr.	Bezeichnung	Vari- ante	Ausb. [%]	Schmp.[°C] (umrkist. aus)
100	threo-5-(2-Chlor-6-fluorphenyl- hydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)- furanon	d	60	129-133 (CCl ₄ / Pentan)
101	threo-5-(2.6-Dichlorphenylhydroxy- methyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon	d	72	176-180 (Toluol / Aceton)

- 44 -

- 1 Beispiel Nr. 102
threo-5-[N-benzyloxycarbonyl-L-prolyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon ; Diastereomere A und B :
- 5 Unter Rühren und Kühlen auf ca. -5°C gibt man zu der Mischung aus 102 g (0.4 Mol) threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon, 100 g (0.4 Mol) N-Benzyloxycarbonyl-L-prolin und 1200 ml wasserfreiem Dichlormethan nacheinander 6 g (0.04 Mol) 4-Pyrrolidino-pyridin und portionenweise insgesamt 91 g (0.44 Mol) N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid zu. Man rührt 4 Stdn. bei 0°C nach, filtriert ausgefallenen N,N'-Dicyclohexylharnstoff ab, wäscht das Filtrat 2 mal mit je 100 ml 5 %iger Essigsäure und 2 mal mit je 100 ml Wasser, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und evaporiert. Das ölige Rohprodukt wird in 1500 ml Aceton aufgenommen, ca. 15 Stdn. bei -8°C stehen gelassen
- 15 und restlicher N,N'-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Das Filtrat wird evaporiert, in 250 ml Ethanol aufgenommen und 18 Stdn. bei 5°C stehen gelassen. Das ausfallende Kristallisat wird abgesaugt und 2 mal aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 84.2 g (173 mmol) des Diastereomeren A der Titelverbindung mit Schmp. 164 - 167°C und $d_c-R_f = 0.53$ (n-Butanol). Ausbeute : 43.3 %. $[\alpha]_D^{20} -16.6$ (c = 1; Methanol).
Analyse: $C_{25}H_{24}ClNO_7$ (485.93)
Ber. : C(61.79), H (4.98), N (2.88), Cl (7.30)
Gef. : C(61.62), H (4.85), N (2.81), Cl (7.6)
- 25 Zur Gewinnung des Diastereomeren B der Titelverbindung werden die vereinigten ethanolischen Mutterlaugen evaporiert, aus Isopropanol oder n-Butanol kristallisiert und 2 mal aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 72.0 g (148.2 mmol) des Diastereomeren B mit Schmp. 112 - 115°C und $d_c-R_f = 0.6$ (n-Butanol). Ausbeute : 37 %. $[\alpha]_D^{20} -61.3$ (c = 1; Methanol)
- 30 Analyse : $C_{25}H_{24}ClNO_7$ (485.93)
Ber. : C (61.79), H (4.98), N (2.88), Cl (7.30)
Gef. : C (61.78), H (4.93), N (2.85), Cl (7.6)

- 45 -

1 Beispiel Nr. 103

threo-5-[2-Chlorphenyl-(L-propyloxy)methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon
Hydrobromid ; Diastereomere A und B :

5 A :

48.6 g (100 mmol) des Diastereomen A aus Beispiel Nr. 102 werden in
800 ml Ethylacetat suspendiert. Unter Rühren und Eisbad-Kühlung tropft
man 50 ml 33 %ige Bromwasserstofflösung in Eisessig zu und läßt
3 Tage bei ca. 20°C stehen. Das Kristallisat wird abgesaugt, mit Ethyl-
10 acetat säurefrei gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 36.8 g
(85 mmol) des Diastereomeren A der Titelverbindung in Form des
Hydrobromids mit Schmp. 223 - 225°C (Zersetz.) und $d_c-R_f = 0.63$
(Chloroform / Methanol 6 / 4). Ausbeute : 85 % . $[\alpha]_D^{20} -3.0$
(c = 1 ; Methanol).

15 Analyse : $C_{17}H_{18}ClNO_5 \times HBr$ (432.71)

Ber. : C (47.19), H (4.43), N 3.24, Cl (8.19), Br. (18.47)

Gef. : C (47.43), H (4.38), N (3.10), Cl (8.1), Br (18.7)

300 MHz - 1H -NMR (DMSO- d_6) :

20 9.24 (sehr breit, NH-pro), 7.43-7.65 (4 H, m, arom. Protonen),
6.40 (1 H, d, $J_{\alpha/5} = 2.65$ Hz, H- α), 5.58 (1 H, d, $J_{3/5} = 0.88$ Hz, H-3),
5.42 (1 H, dd, H-5), 4.61 (1 H, dd, $J_1 = 7.08$ Hz, $J_2 = 6.63$ Hz, H-2-pro),
3.91 (3 H, s, 4-OCH₃), 3.1-3.5 (2 H, m, 2 H-5-pro), 2.25-2.35 (1 H,
m, H-3a-pro), 1.85-2.03 (3 H, m, H-3b-pro und 2 H-4-pro).

25 1H -NMR-spektroskopisch sind keine Signale des Diastereomeren B
nachzuweisen. Die absolute Konfiguration wird durch Röntgenbeugung
am Einkristall ermittelt und ist R an C-4 und S an C- α .

B :

47.9 g (98.6 mmol) des Diastereomeren B aus Beispiel Nr. 102 werden
30 wie unter Nr. 103 A beschrieben in 450 ml Ethylacetat mit 48 ml
33 %iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt und nach Stehenlassen
über Nacht aufgearbeitet. Man erhält 40.6 g (93.8 mmol) des
Diastereomeren B der Titelverbindung in Form des Hydrobromids mit
Schmp. 190 - 193°C (Zersetz.) und $d_c-R_f = 0.54$ (Chloroform /

35 Methanol 6 / 4). Ausbeute : 95.2 % . $[\alpha]_D^{20} -33.5$ (c = 1; Methanol)

Analyse: $C_{17}H_{18}ClNO_5 \times HBr$ (432.71)

Ber. : C (47.19), H (4.43), N (3.24), Cl (8.19), Br (18.47)

Gef. : C (47.38), H (4.36), N (3.27), Cl (7.8), Br. (18.1)

- 46 -

1 300 MHz - NMR (DMSO- d_6) :

9.32 (sehr breit, NH-pro), 7.4-7.56 (4 H, m, arom. Protonen),

6.36 (1 H, d, $J_{\alpha/5} = 3.54$ Hz, H- α), 5.52 (1 H, s, H-3),

5.38 (1 H, d, H-5), 4.53 (1 H, t, $J_1 = 7.96$ Hz, $J_2 = 6.52$ Hz, H-2-pro),

5 3.89 (3 H, s, 4-OCH₃), 3.22 (2 H, t, $J_{5/4} = 7.08$ Hz, 2 H-5-pro),

2.27-2.40 (1 H, m, H-3a-pro), 1.75-2.05 (3 H, m, H-3b-pro und 2 H-4-pro).

Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt außerdem die Anwesenheit von ca. 5 % des Diastereomeren 203 A an (Verhältnis der Integrale der jeweiligen

10 4-OCH₃-Protonen).

Beispiel Nr. 104

threo-5-[2-Chlorphenyl-(L-prolyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon
Hydrochlorid ; Diastereomere A und B :

15 Analog Beispiel Nr. 102 werden 28 g (110 mmol) threo-5-(2-Chlorphenyl-hydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon bei -5°C in 500 ml Dichlormethan mit 23.7 g (110 mmol) N-tert. Butoxycarbonyl-L-prolin unter Zugabe von 1.63 g (11 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin und 25.2 g (122 mmol) N,N'-Di-cyclohexylcarbodiimid verestert und aufgearbeitet. Man erhält 50.1 g
20 eines Gemisches der beiden diastereomeren N-Benzyloxycarbonyl-L-prolyl-ester, die in 300 ml Ethylacetat gelöst und unter Eisbadkühlung und Rühren mit 18 ml 36 %iger Chlorwasserstoffsäure versetzt werden. Man läßt 18 Stdn. bei ca. 20°C stehen. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und ergibt nach Umkristallisation aus Methanol und Trocknen
25 im Vakuum 11.57 g (29.8 mmol) des Diastereomeren A der Titelverbindung in Form des Hydrochlorids mit Schmp. 213 - 214°C.

Ausbeute : 27.1 % . $[\alpha]_D^{20} -4.2$ (c = 1; Methanol).

Analyse : C₁₇H₁₈ClNO₅ x HCl (388.26)

Ber. : C (52.59), H (4.93), N (3.61), Cl (18.26)

30 Gef. : C (52.44), H (4.94), N (3.61), Cl (18.3)

Das Filtrat der Hydrolysemischung wird evaporiert und ergibt nach Umkristallisation aus Isopropanol und Trocknen im Vakuum 11.7 g (30.1 mmol) des Diastereomeren B der Titelverbindung in Form des Hydrochlorids
35 mit Schmp. 190 - 191°C. Ausbeute : 27.4 % . $[\alpha]_D^{20} -39.4$ (c = 1; Methanol).

- 47 -

- 1 Analyse : $C_{17}H_{18}ClNO_5 \times HCl$ (388.26)
 Ber. : C (52.59), H (4.93), N (3.61), Cl (18.26)
 Gef. : C (52.34), H (4.94), N (3.52), Cl (18.1)

5 Beispiel Nr. 105

threo-5-[Glycyloxy-(phenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon
 Hydrobromid :

- Unter Rühren und Kühlen auf $-5^{\circ}C$ gibt man zu der Mischung aus 44.0 g
 10 (200 mmol) threo-4-Methoxy-5-phenylhydroxymethyl-2(5H)-furanon,
 42.0 g (201 mmol) N-Benzoyloxycarbonylglycin, 1 Liter wasserfreiem
 Dichlormethan und 3.0 g (20 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin portionenweise
 insgesamt 45.8 g (222 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und rührt
 bis zur völligen Veresterung weiter. Nach der Aufarbeitung analog
 15 Beispiel Nr. 102 erhält man in quantitativer Ausbeute threo-5-[N-
 Benzoyloxycarbonylglycyloxy-(phenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon
 als nicht kristallisierbares Öl. Dieses wird in 800 ml Ethylacetat unter
 Eiskühlung mit 100 ml 33 %iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt.
 Nach Stehenlassen über Nacht saugt man das Kristallisat ab, wäscht mit
 20 Ethylacetat säurefrei und trocknet im Vakuum. Man erhält 63.6 g
 (177.5 mmol) der Titelverbindung in Form des Hydrobromids mit
 Schmp. $204 - 205^{\circ}C$ und $dc-R_f$ (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.48.
 Ausbeute : 88.9 %.

- Analyse : $C_{14}H_{15}NO_5 \times HBr$ (358.21)
 25 Ber. : C (46.94), H (4.50), N (3.91), Br (22.31)
 Gef. : C (46.93), H (4.50), N (3.88), Br (21.0).

Beispiel Nr. 106

- threo-5-[N-Acetylglycyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-
 30 furanon :

- Analog Beispiel Nr. 102 tropft man zu der Mischung aus 25.5 g (100 mmol)
 threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon, 11,8 g
 (100 mmol) N-Acetylglycin, 400 ml wasserfreiem Dichlormethan und
 35 1.5 g (10 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin bei $-5^{\circ}C$ die Lösung von 21.7 g
 (105 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 100 ml Dichlormethan
 und rührt 4 Std. bei $-5^{\circ}C$ nach. Das Rohprodukt ergibt nach

- 48 -

- 1 Umkristallisation aus Ethanol und anschließend aus Isopropanol 19.5 g (55.1 mmol) der Titelverbindung mit Schmp. 160 - 162°C und dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.45. Ausbeute : 55.1 %.

Analyse : $C_{16}H_{16}ClNO_6$ (353.77)

- 5 Ber. : C (54.32), H (4.56), N (3.96), Cl (10.02)

Gef. : C (53.46), H (4.39), N (3.80), Cl (10.0)

Beispiel Nr. 107

- threo-5-[N-Acetyl-L-prolyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-
10 furanon ; Diastereomer A :

- Zu der Mischung aus 100 ml wasserfreiem Dichlormethan, 4.0 ml (50 mmol) Pyridin und 0.3 g (2 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin gibt man unter Rühren und Eisbadkühlung nacheinander 8.65 g (20 mmol) threo-5-[2-Chlorphenyl-
15 (L-prolyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid (Diastereomer A aus Beispiel Nr. 103) und 2.8 ml (30 mmol) Acetanhydrid zu und rührt 2,5 Std. bei 0°C nach. Man wäscht mit Eiswasser frei von Pyridin, trocknet die Dichlormethanphase über wasserfreiem Natriumsulfat, evaporiert und kristallisiert das Produkt durch Behandeln mit
20 wasserfreiem Ethanol. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 6.79 g (17.2 mmol) der Titelverbindung mit Schmp. 168 - 170°C und dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.77. Ausbeute : 86.2 %.

$[\alpha]_D^{20}$ -33 (c = 1; Methanol).

Analyse : $C_{19}H_{20}ClNO_6$ (393.83)

- 25 Ber. : C (57.95), H (5.12), N (3.56), Cl (9.00)

Gef. : C (57.72), H (5.20), N (3.45), Cl (9.2)

- In analoger Weise, wie in den Beispielen Nr. 102 bis Nr. 107 beschrieben, werden die folgenden Aminosäureester-Derivate erhalten. Die jeweils
30 angegebenen Summenformeln entsprechen den Ergebnissen der Elementaranalysen.

Beispiel Nr. 108

- threo-4-Methoxy-5-[phenyl-(L-phenylglycyloxy)-methyl]-2(5H)-furanon
35 Hydrobromid ; Diastereomere A und B :

- 49 -

- 1 Herstellung durch Veresterung von threo-4-Methoxy-5-phenylhydroxy-methyl-2(5H)-furanon mit N-Benzylloxycarbonyl-L-phenylglycin und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe mit HBr / Eisessig.
- 5 Diastereomer A :
 $C_{20}H_{19}NO_5 \times HBr$ (434.30), Schmp. 208-210°C (Zersetz., aus Isopropanol / Pentan) ; dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.78.
 $[\alpha]_D^{20} +56.4$ (c = 1; Methanol).
 Das Produkt enthält laut 1H -NMR-Spektrum ca. 27 % des Diastereomeren
- 10 B. Ausbeute: 13.4 %

- Diastereomer B :
 $C_{20}H_{19}NO_5 \times HBr$ (434.30), Schmp. 218 - 219°C (Zersetz., aus Iso-propanol / Ethanol 2 / 1). dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.70.
- 15 $[\alpha]_D^{20} +29.8$ (c = 1; Methanol). Ausbeute : 31.3 %
 1H -NMR-spektrometrisch ist kein Diastereomer A nachzuweisen.

Beispiel Nr. 109

- threo-5-[N-Benzylloxycarbonyl-L-propyloxy-(phenyl)-methyl]-4-methoxy-
 20 2(5H)-furanon; Diastereomer A und B:

Herstellung durch Veresterung von threo-4-Methoxy-5-phenylhydroxy-methyl-2(5H)-furanon mit N-Benzylloxycarbonyl-L-prolin.

- 25 Diastereomer A:
 $C_{25}H_{25}NO_7$ (451.49), Schmp. 138,5 - 139,5°C (aus Ethanol) ;
 dc-Rf (Toluol / Aceton 8 / 2) = 0.31. $[\alpha]_D^{20} -3.3$ (c = 1; Methanol).
 Ausbeute : 36.9 %
- 30 Diastereomer B:
 $C_{25}H_{25}NO_7$ (451.49), Schmp. 88 - 92°C (2 x aus Isopropanol);
 dc-Rf (Toluol / Aceton 8 / 2) = 0.33 . $[\alpha]_D^{20} -89.8$ (c = 1; Methanol).
 Ausbeute : 20.9 %

35

- 50 -

1 Beispiel Nr. 110

threo-4-Methoxy-5-[phenyl-(L-propyloxy)-methyl]-2(5H)-furanon

Hydrobromid; Diastereomere A und B :

- 5 Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppe aus den Diastereomeren A und B des Beispiels Nr. 109 mittels HBr / Eisessig.

Diastereomer A : $C_{17}H_{19}NO_5 \times HBr$ (398.27). Schmp. 185°C (aus Ethylacetat).

- 10 dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.58. $[\alpha]_D^{20} +18.2$ (c = 1; Methanol). Ausbeute : 85.1 %.

Diastereomer B : $C_{17}H_{19}NO_5 \times HBr$ (398.27). Schmp. 191 - 194°C (aus Ethanol).

- 15 dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.54. $[\alpha]_D^{20} -71.3$ (c = 1; Methanol). Ausbeute : 85.4 %.

Beispiel Nr. 111

threo-5-[2-Chlorphenyl-(glycyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon .

- 20 Hydrobromid :

Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Benzoyloxycarbonylglycin und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe.

- 25 $C_{14}H_{14}ClNO_5 \times HBr$ (392.65). Schmp. 202 - 205°C (aus Isopropanol / Ethanol 2 / 1). dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.58.
Ausbeute : 62.6 %.

Beispiel Nr. 112

- 30 threo-5-[2-Chlorphenyl-(glycyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon
Hydrochlorid :

Aus dem Hydrobromid des Beispiels Nr. 111 durch Überführung in das Hydrochlorid erhalten.

- 35 $C_{14}H_{14}ClNO_5 \times HCl$ (348.20). Schmp. 188 - 189 °C (aus Isopropanol / Methanol). Ausbeute : 89.3 %

- 51 -

1 Beispiel Nr. 113

threo-5-[4-Aminobutanoyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid :

- 5 Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit 4-(N-benzyloxycarbonylamino)-buttersäure mit nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe.

$C_{16}H_{18}ClNO_5 \times HBr$ (420.70). Schmp. 181 - 182°C (aus Ethanol).
dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.5. Ausbeute : 78.5 %

10

Beispiel Nr. 114

threo-5-[4-Aminobutanoyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrochlorid :

- 15 Hergestellt durch Überführung des Hydrobromids aus Beispiel Nr. 113 in das Hydrochlorid.

$C_{16}H_{18}ClNO_5 \times HCl$ (376.25). Schmp. 165 - 169 °C (aus Isopropanol).

Beispiel Nr. 115

- 20 threo-5-[4-(N-Acetylamino)-butanoyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon :

Hergestellt durch Acetylierung der Substanz aus Beispiel Nr. 113.

- 25 $C_{18}H_{20}ClNO_6$ (381.82). Glasiges Produkt (aus Isopropanol).
dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5)=0.35. Ausbeute : 91 %.

Beispiel Nr. 116

threo-5-[N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylglycyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon :

30

Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylglycin.

Man erhält nach Umkristallisation aus Ethanol ein Gemisch der beiden Diastereomeren A und B.

- 35 $C_{28}H_{24}ClNO_7$ (521.96). Schmp. 137 - 140°C. $[\alpha]_D^{20} +32.4$ (c = 1; Methanol) Ausbeute : 74.6 %.

- 52 -

1 Beispiel Nr. 117

threo-5-[2-Chlorphenyl-(L-phenylglycyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon-Hydrobromid ; Diastereomere A und B :

- 5 Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppe aus der Substanz des Beispiels Nr. 116 und nachfolgende fraktionierte Kristallisation.

Diastereomer A :

- 10 $C_{20}H_{18}ClNO_5 \times HBr$ (468.74). Schmp. 215°C (Zersetz.; aus Ethanol / Pentan), dc-Rf (Chloroform / Methanol 9 / 1) = 0.64. $[\alpha]_D^{20} +47.3$ (c = 1; Methanol). Ausbeute : 22.8 %

Diastereomer B :

- 15 $C_{20}H_{18}ClNO_5 \times HBr$ (468.74). Zersetzungsbereich 138 - 180°C (aus Isopropanol). dc-Rf (Chloroform / Methanol 9 / 1) = 0.54. $[\alpha]_D^{20} +0.9$ (c = 1; Methanol). Ausbeute : 9.9 %.

Beispiel Nr. 118

- 20 threo-5-[N-Benzyloxycarbonyl-D-phenylglycyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon:

Herstellung analog Beispiel Nr. 116 durch Veresterung mit N-Benzyloxycarbonyl-D-phenylglycin. Man erhält nach Umkristallisation aus Ethanol ein Gemisch der beiden Diastereomeren A und B.

- 25 $C_{28}H_{24}ClNO_7$ (521.96). Schmp. 137 - 140°C. $[\alpha]_D^{20} -32.0$ (c = 1 ; Methanol). Ausbeute : 75.3 %.

Beispiel Nr. 119

- 30 threo-5-[2-Chlorphenyl-(D-phenylglycyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid ; Diastereomere A und B :

Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppe aus der Substanz des Beispiels Nr. 118 und nachfolgende fraktionierte Kristallisation.

35 Diastereomer A :

$C_{20}H_{18}ClNO_5 \times HBr \times H_2O$ (486.76). Schmp. 215°C (Zersetz.; aus Ethanol / Pentan). dc-Rf (Chloroform / Methanol 9 / 1) = 0.64 ; $[\alpha]_D^{20} -48.3$ (c = 1; Methanol). Ausbeute : 25.8 %.

1 Diastereomer B :

$C_{20}H_{18}ClNO_5 \times HBr$ (468.74). Zersetzungsbereich : 138 - 180°C
 (aus Isopropanol). dc-Rf (Chloroform / Methanol 9 / 1) = 0.54.
 $[\alpha]_D^{20}$ -0.9 (c = 1 ; Methanol). Ausbeute : 16.4 %.

5

Beispiel Nr. 120

threo-5-[2-Chlorphenyl-(L-phenylalanyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-
 furanon Hydrobromid ; Diastereomer B :

10 Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-
 4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Benzylloxycarbonyl-L-phenylalanin und
 nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe mittels HBr / Eisessig in
 Ethylacetat. Als Erstkristallisat erhält man das Diastereomer B in
 Form des Hydrobromids.

15 $C_{21}H_{20}ClNO_5 \times HBr$ (482.77). Schmp. 139 - 143°C (3 mal aus Ethyl-
 acetat). dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.30. $[\alpha]_D^{20}$ -3.2
 (c = 1 ; Methanol). Ausbeute : 11.3 %. Diastereomer A : siehe
 folgendes Beispiel.

20 Beispiel Nr. 121

threo-5-[2-Chlorphenyl-(N-isopropyliden-L-phenylalanyloxy)-methyl]-4-
 methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid ; Diastereomere A und B :

Das Filtrat des Erstkristallisats aus dem Beispiel Nr. 120 wird evaporiert,
 25 in Aceton gelöst und 25 Stdn. bei -6°C stehen gelassen. Das Diastereomer
A fällt in Form des N-Isopropyliden - Derivates als Hydrobromid kristal-
 lin aus.

$C_{24}H_{24}ClNO_5 \times HBr$ (522.84). Schmp. 192 - 193°C (Zersetz.; 2 mal aus
 Methanol). dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.43. $[\alpha]_D^{20}$ -16
 30 (c = 1; Methanol). Ausbeute : 28.4 %.

Erwärmt man das Diastereomer B aus Beispiel Nr. 120 in Aceton, erhält
 man ebenfalls das entsprechende N-Isopropyliden-Derivat B.

$C_{24}H_{24}ClNO_5 \times HBr$ (522.84). Schmp. 180 - 183°C (Zersetz.; aus Aceton).
 35 dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.32. $[\alpha]_D^{20}$ -31.9 (c = 1 ;
 Methanol).

- 54 -

1 Beispiel Nr. 122

threo-5-[2-Chlorphenyl-(L-glutaminyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid ; Diastereomer A :

- 5 Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Benzoyloxycarbonyl-L-glutamin und nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe mit HBr / Eisessig.

Diastereomer A :

- 10 $C_{17}H_{19}ClN_2O_6 \times HBr \times H_2O$ (481.74). Schmp. 186 - 188°C (Zersetz.; 2 mal aus Isopropanol / Ethanol). dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.35. $[\alpha]_D^{20} +21.4$ (c = 0.5 ; Methanol).
Ausbeute : 16.2 %.

Das Diastereomer B wurde nicht isoliert.

15

Beispiel Nr. 123

threo-5-[2-Chlorphenyl-(α -L-glutamyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid ; Diastereomer A :

- Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-
20 4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Benzoyloxycarbonyl-L-glutaminsäure-5-tert. butylester und nachfolgende Abspaltung der N-Benzoyloxycarbonyl- und der tert. Butoxy-Schutzgruppe.

Diastereomer A:

- 25 $C_{17}H_{18}ClNO_7 \times HBr$ (464.71). Schmp. 190 - 194°C (2 mal Isopropanol). dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.16. $[\alpha]_D^{20} +11.1$ (c = 1; Methanol. Ausbeute : 25.2 %.

Das Diastereomer B wurde nicht isoliert.

30 Beispiel Nr. 124

threo-5-[N-Acetyl-L-methionyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon ; Diastereomer A:

- Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-
35 4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Acetyl-L-methionin.

- 55 -

1 Diastereomer A :

$C_{19}H_{22}ClNO_6S$ (427.91). Schmp. 107 - 110°C (2 mal aus Ethylacetat / Pentan). dc-Rf (Toluol / Aceton 6 / 4) = 0.53. $[\alpha]_D^{20}$ -0.7 (c = 1 ; Methanol). Ausbeute : 12 %.

5 Das Diastereomer B wurde nicht isoliert.

Beispiel Nr. 125

threo-5-[2-Chlorphenyl-5-oxo-L-prolyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon ; Diastereomere A und B:

10

Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit 5-Oxo-L-prolin und Trennung der Diastereomeren mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform / Methanol 98 / 2 als Eluens.

15

Diastereomer A :

$C_{17}H_{16}ClNO_6$ (365.78). Zersetzungsbereich 75 - 130°C (aus tert. Butylmethylether). dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.37. $[\alpha]_D^{20}$ +4.0 (c = 1; Methanol).

20

Diastereomer B:

$C_{17}H_{16}ClNO_6$ (365.78). Schmp. 135 -145°C (aus Dichlormethan / Pentan). dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.29. $[\alpha]_D^{20}$ -2.7 (c = 1; Methanol).

25

Beispiel Nr. 126

threo-5-[N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolyloxy-(2-bromphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon ; Diastereomere A und B :

30

Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Bromphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolin.

Diastereomer A :

35 $C_{25}H_{24}BrNO_7$ (530.39) . Schmp. 136 - 137°C (aus Isopropanol). dc-Rf (Toluol / Aceton 8 / 2) = 0.28. $[\alpha]_D^{20}$ -26.2 (c = 1; Methanol). Ausbeute : 37.2 %

- 56 -

1 Diastereomer B :

$C_{25}H_{24}BrNO_7$ (530.39). Schmp. 106 - 109°C (aus Isopropanol / tert. Butylmethylether). dc-Rf (Toluol / Aceton 8 / 2) = 0.32. $[\alpha]_D^{20}$ -46.0 (c = 1; Methanol). Ausbeute : 7.3 %.

- 5 Aus den Mutterlaugen wurden weitere 47 % eines Gemisches der beiden Diastereomeren erhalten.

Beispiel Nr. 127

threo-5-[2-Bromphenyl-(L-prolyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon

- 10 Hydrobromid ; Diastereomere A und B :

Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppe aus den Substanzen des Beispiels Nr. 126 mittels HBr / Eisessig.

15 Diastereomer A :

$C_{17}H_{18}BrNO_5 \times HBr$ (477.17). Schmp. 222 - 224°C (aus Ethylacetat). dc-Rf (Butanol; Polygram Sil G) = 0.12. $[\alpha]_D^{20}$ -12.3 (c = 1; Methanol). Ausbeute : 94.4 %.

20 Diastereomer B:

$C_{17}H_{18}Br NO_5 \times HBr$ (477.17). Schmp. 191 - 193°C (aus Ethylacetat). dc-Rf (Butanol; Polygram Sil G) = 0.09. $[\alpha]_D^{20}$ -22.4 (c = 1; Methanol). Ausbeute : 60 %.

25 Beispiel Nr. 128

threo-5-[N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolyloxy-(2-fluorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon ; Diastereomere A und B :

- 30 Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Fluorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5)-furanon mit N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolin.

Diastereomer A:

$C_{25}H_{24}FNO_7$ (469.48). Schmp. 169 - 171°C (aus Methanol). dc-Rf (Toluol / Aceton 8 / 2) = 0.25. $[\alpha]_D^{20}$ +2.0 (c = 1; Methanol).

- 35 Ausbeute : 27.7 %.

- 57 -

1 Diastereomer B :

$C_{25}H_{24}FNO_7$ (469.48). Schmp. 138 - 140°C (aus Ethanol).

dc-Rf (Toluol / Aceton 8 / 2) = 0.29. $[\alpha]_D^{20} -84.3$ (c = 1; Methanol).

Ausbeute : 30.2 %.

- 5 Aus den Mutterlaugen wurden weitere 17.3 % eines Gemisches der beiden Diastereomeren gewonnen.

Beispiel Nr. 129

threo-5-[2-Fluorphenyl-(L-prolyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon

- 10 Hydrobromid ; Diastereomere A und B:

Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppe aus den Substanzen des Beispiels Nr. 128.

15 Diastereomer A :

$C_{17}H_{18}FNO_5 \times HBr$ (416.26). Schmp. 208 - 210°C (Zersetz.; aus

Ethanol). dc-Rf (Chloroform / Methanol 9 / 1) = 0.34 . $[\alpha]_D^{20} +15.4$

(c = 0.57; Methanol). Ausbeute : 87.5 % .

20 Diastereomer B :

$C_{17}H_{18}FNO_5 \times HBr$ (416.26). Schmp. 175 - 180°C (aus Ethanol).

dc-Rf (Chloroform / Methanol 9 / 1) 0.31. $[\alpha]_D^{20} -58.8$ (c = 0.57;

Methanol). Ausbeute : 77.6 %.

25

Beispiel Nr. 130

threo-5-[2.4-Dichlorphenyl-(glycyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon

Hydrobromid :

- 30 Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2.4-Dichlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Benzoyloxycarbonylglycin und nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe mittels HBr / Eisessig.

$C_{14}H_{13}Cl_2NO_5 \times HBr$ (427.10). Schmp. 222 - 223°C (aus Ethanol)

dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.57. Ausbeute : 79.1 %.

35

- 58 -

1 Beispiel Nr. 131

threo-5-[2.4-Dichlorphenyl-(glycyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon-Hydrochlorid :

5 Herstellung durch Überführung des Hydrobromids aus Beispiel Nr. 130 in das Hydrochlorid.

$C_{14}H_{13}Cl_2NO_5 \times HCl$ (382.64). Schmp. 206 - 208°C (2 x aus Methanol / Isopropanol).

10 Beispiel Nr. 132

threo-5-[N-Acetylglycyloxy-(2.4-dichlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon.

Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2.4-Dichlorphenylhydroxy-methyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Acetylglycin.

15

$C_{16}H_{15}Cl_2NO_6$ (388.22). Schmp. 197 - 198°C (2 mal aus Ethanol).
dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.27. Ausbeute : 49.7 %.

Beispiel Nr. 133

20 threo-5-[L-Alanyloxy-(2.4-dichlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon-Hydrobromid :

Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2.4-Dichlorphenylhydroxy-methyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanin und

25 nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe. Man erhält nach Kristallisation aus Ethylacetat ein Gemisch der Diastereomeren A und B, das nicht weiter aufgetrennt wurde.

$C_{15}H_{15}Cl_2NO_5 \times HBr$ (441.19). Schmp. 173 - 175°C. Dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.6. $[\alpha]_D^{20} +0.9$ (c = 1; Methanol).

30 Ausbeute : 79.8 %.

Beispiel Nr. 134

threo-5-[N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolyloxy-(2.4-dichlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon. Diastereomere A und B :

35

Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2.4-Dichlorphenylhydroxy-methyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolin.

- 59 -

1 Diastereomer A :

$C_{25}H_{23}Cl_2NO_7$ (520.38). Schmp. 111-113°C (aus Ethanol).
dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.74. $[\alpha]_D^{20} +19.9$ (c = 1; Methanol). Ausbeute: 33 %.

5

Diastereomer B :

$C_{25}H_{23}Cl_2NO_7$ (520.38). Schmp. 117 - 119°C (aus Ethanol).
dc-Rf (Toluol / tert. Butylmethylether 7 / 3) = 0.16.
 $[\alpha]_D^{20}$: -83.9 (c = 1; Methanol). Ausbeute: 28.4 %.

10

Beispiel Nr. 135

threo-5-[2.4-Dichlorphenyl-(L-prolyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-
furanon Hydrobromid ; Diastereomere A und B :

- 15 Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppe aus den Substanzen
des Beispiels Nr. 134 mittels HBr / Eisessig.

Diastereomer A :

- 20 $C_{17}H_{17}Cl_2NO_5 \times HBr$ (467.16). Schmp. 198 - 200°C (aus Ethylacetat).
dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.26. $[\alpha]_D^{20} +20.2$ (c = 1; Methanol). Ausbeute : 87.7 %.

Diastereomer B:

- 25 $C_{17}H_{17}Cl_2NO_5 \times HBr$ (467.16). Schmp. 179 - 180°C (aus Ethylacetat /
n-Hexan). dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.26.
 $[\alpha]_D^{20}$ -55.8 (c = 1; Methanol). Ausbeute : 90.8 %.

Beispiel Nr. 136

- 30 threo-5-[N-Benzyloxycarbonyl-L-prolyloxy-(2.5-dichlorphenyl)-methyl]-
4-methoxy-2(5H)-furanon; Diastereomere A und B :

Hergestellt durch Veresterung von threo-5-(2.5-Dichlorphenylhydroxy-
methyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-Benzyloxycarbonyl-L-prolin.

35 Diastereomer A :

$C_{25}H_{23}Cl_2NO_7$ (520.38). Schmp. 90 - 94°C (2 x aus Isopropanol /
n-Hexan). dc-Rf (n-Butanol) = 0.55. $[\alpha]_D^{20} +7.9$ (c = 0.5; Methanol).

- 60 -

1 Diastereomer B :

$C_{25}H_{23}Cl_2NO_7$ (520.38). Schmp. 90 - 95°C (aus Butanol / n-Pentan).
dc-Rf (n-Butanol) = 0.60. $[\alpha]_D^{20}$ -55.8 (c = 0.5; Methanol).

5 Beispiel Nr. 137

threo-5-[2.5-Dichlorphenyl-(L-prolyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-
furanon Hydrobromid ; Diastereomere A und B.

Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppen bei den Substanzen

10 des Beispiels Nr. 136 mittels HBr / Eisessig.

Diastereomer A :

$C_{17}H_{17}Cl_2NO_5 \times HBr$ (467.16). Schmp. 200 - 202°C (aus Ethanol).
dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.68. $[\alpha]_D^{20}$ +16.3 (c = 1 ;

15 Methanol). Ausbeute : 91.4 %.

Diastereomer B :

$C_{17}H_{17}Cl_2NO_5 \times HBr$ (467.16). Schmp. 171 - 173°C (aus Ethylacetat).
dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.3. $[\alpha]_D^{20}$ -56.7 (c = 1;

20 Methanol).

Beispiel Nr. 138

threo-5-[N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolyloxy-(2-trifluormethylphenyl)-
methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon ; Diastereomere A und B :

25

Herstellung durch Veresterung von threo-4-Methoxy-5-(2-trifluormethyl-
phenylhydroxymethyl)-2(5H)-furanon mit N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolin.

Diastereomer A :

30

$C_{26}H_{24}F_3NO_7$ (519.49). Schmp. 136 - 138°C (aus Isopropanol). dc-Rf
(Toluol / Aceton 8 / 2) = 0.33. $[\alpha]_D^{20}$ +10.2 (c = 0.5 ; Methanol).
Ausbeute : 27.7 %.

Diastereomer B :

35

$C_{26}H_{24}F_3NO_7$ (519.49)

- 61 -

1 Fraktion 1 :

Schmp. 95 - 100°C (aus Isopropanol / Pentan). dc-Rf (Toluol / Aceton 8 / 2) = 0.35. $[\alpha]_D^{20}$ -53.0 (c = 0.5 ; Methanol). Ausbeute 20.8 % (enthält noch Anteile an Diastereomer A).

5

Fraktion 2 :

Schmp. 108 - 113°C $[\alpha]_D^{20}$ -79.4 (c = 0.5; Methanol)
Ausbeute : 0.4 % (dc : diastereomeren-rein).

10 Fraktion 3 :

Schmp. 114 - 121°C. $[\alpha]_D^{20}$ -60.4 (c = 0.5 ; Methanol). Ausbeute : 9.6 % (enthält noch Anteile des Diastereomeren A).

Fraktion 4 :

- 15 Öl. Ausbeute : 33.9 %. Gemisch der Diastereomeren A und B (hauptsächlich B).

Beispiel Nr. 139

threo-4-Methoxy-5-[L-prolyloxy-(2-trifluormethylphenyl)-methyl]-2(5H)-

- 20 furanon Hydrobromid ; Diastereomere A und B :

Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppe bei den Substanzen des Beispiels Nr. 138 mittels HBr / Eisessig.

25 Diastereomer A :

$C_{18}H_{18}F_3NO_5 \times HBr$ (466.27). Schmp. 210 - 211°C (aus Ethylacetat). dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.58. $[\alpha]_D^{20}$ +24.2 (c = 0.5 ; Methanol) . Ausbeute : 90.2 %. Diastereomeren-Reinheit > 97 % (1H -NMR-spektroskopisch ermittelt).

30

Diastereomer B :

$C_{18}H_{18}F_3NO_5 \times Hbr$ (466.27)

Fraktion 1 (Acidolyse von Fraktion 4 aus Beispiel Nr. 138 B) :

- 35 Schmp. 192 - 194°C (aus Ethylacetat). dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.60. $[\alpha]_D^{20}$ -72.8 (c = 0.5 ; Methanol), Ausbeute : 19.4 %. Diastereomerenreinheit > 99 % (1H -NMR-spektroskopisch).

- 62 -

- 1 Fraktion 2 (Acidolyse von Fraktion 1 aus Beispiel Nr. 138 B) :
Schmp. 185 - 189°C ; $[\alpha]_D^{20}$ -56.4 (c = 0.5 ; Methanol). Ausbeute : 10.6 %.
Diastereomerenreinheit = 77.5 % (^1H -NMR-spektroskopisch werden 22.5 %
Gehalt an Diastereomer A ermittelt).

5

Fraktion 3 (Acidolyse von Fraktion 3 aus Beispiel Nr. 138 B) :
Schmp. 189 - 190°C ; $[\alpha]_D^{20}$ -48.6 (c = 0.5 ; Methanol). Ausbeute :
87.9 % (enthält noch Anteile an Diastereomer A).

10 Beispiel Nr. 140

threo-5-[N-Benzyloxycarbonyl-L-prolyloxy-(2-methylphenyl)-methyl]-4-
methoxy-2(5H)-furanon. Diastereomere A und B :

Herstellung durch Veresterung von threo-4-Methoxy-5-(2-methylphenylhydro-
15 xymethyl)-2(5H)-furanon mit N-Benzyloxycarbonyl-L-prolin.

Diastereomer A :

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_7$ (465.52) . Schmp. 132 - 134°C (aus Isopropanol). dc-Rf
(Toluol / Aceton 8 / 2) = 0.31. $[\alpha]_D^{20}$ +13.8 (c = 0.5 ; Methanol).
20 Ausbeute : 32.2 %.

Diastereomer B :

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_7$ (465.52). Schmp. 114 - 116°C (aus Isopropanol / Ethanol
1 / 1). dc-Rf (Toluol / Aceton 8 / 2) = 0.41. $[\alpha]_D^{20}$ -85.8
25 (c = 0.5 ; Methanol) . Ausbeute : 22.0 % .
Aus den Mutterlaugen erhält man ein Gemisch der beiden Diastereomeren
A und B in 38.1 % Ausbeute.

Beispiel Nr. 141 :

30 threo-4-Methoxy-5-[2-methylphenyl-(L-prolyloxy)-methyl]-2(5H)-
furanon Hydrobromid ; Diastereomere A und B :

Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppe bei den Substanzen
des Beispiels Nr. 140 mittels HBr / Eisessig.

35

- 63 -

1 Diastereomer A :

$C_{18}H_{21}NO_5 \times HBr$ (412.30). Schmp. 222 - 225°C (Zersetz. ; aus Ethylacetat). dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.58.

$[\alpha]_D^{20} +5.8$ (c = 0.5; Methanol). Diastereomeren-Reinheit > 98 %.

5 (1H -NMR-spektroskopisch). Ausbeute : 70.6 %.

Aus der Mutterlauge wird weiteres Diastereomer A mit Schmp. 221 - 223°C (Zersetz.) und $[\alpha]_D^{20} +5.0$ (c = 0.5 ; Methanol) in 25.1 % Ausbeute erhalten.

10

Diastereomer B :

$C_{18}H_{21}NO_5 \times HBr$ (412.30). Schmp. 195 - 196°C (Zersetzung ; aus Ethylacetat). dc-Rf (Chloroform / Methanol 6 / 4) = 0.55.

$[\alpha]_D^{20} -58.0$ (c = 0.5 ; Methanol). Diastereomeren-Reinheit > 99 %

15 (1H -NMR-spektroskopisch). Ausbeute : 92.7 %.

Acidolyse des Diastereomeren-Gemisches aus der Mutterlauge des Beispiels Nr. 140 ergibt in 14.2 % Ausbeute Diastereomer A mit Schmp. 219 - 22°C (Zersetzung ; aus Ethanol) und $[\alpha]_D^{20} +5.0$

20 (c = 0.5 ; Methanol), sowie in 36.2 % Ausbeute Diastereomer B mit Schmp. 205 - 207 °C (Zersetzung ; aus Ethanol) und $[\alpha]_D^{20} -50.2$ (c = 0.5 ; Methanol).

25

30

35

- 64 -

1 Beispiel Nr. 142

(+)-threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon :

Verfahren a :

- 5 Das Gemisch aus 17.3 g (40 mmol) threo-5-[2-Chlorphenyl-(L-prolyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid Diastereomer A (Herstellung siehe Beispiel Nr. 103), 1 Liter wasserfreiem Methanol und 5.9 g (80 mmol) wasserfreiem Lithiumcarbonat wird 4 Tage bei 0°C gerührt, danach mit 80 ml 1M-Salzsäure versetzt und im Vakuum auf
10 ca. 150 ml konzentriert. Man gibt 300 ml Chloroform zu, extrahiert die Chloroformphase mit 50 ml 1M-Salzsäure und mit 2 x 50 ml Wasser, trocknet sie über wasserfreiem Natriumsulfat und evaporiert. Umkristallisation aus Ethylacetat / n-Pentan ergibt nach Trocknen bei 100°C im Vakuum 4.98 g (19.6 mmol) der Titelverbindung mit Schmp. 127°C -
15 128°C und $[\alpha]_D^{20} +98.0$ (c = 0.2 ; Aceton). $C_{12}H_{11}ClO_4$ (254.67). Elementaranalyse und 1H -NMR-Spektrum stimmen mit denen der racemischen Verbindung des Beispiels Nr. 64 überein.
Ausbeute : 49 %.

20 Verfahren b :

- 750 mg (1.73 mmol) threo-5-[2-Chlorphenyl-(L-prolyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid Diastereomer A werden in 50 ml Wasser 16 Stdn. unter Rückflußkochen erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man auskristallisiertes Produkt ab. Umkristallisation aus Tetrachlormethan ergibt
25 251 mg (0.99 mmol) der Titelverbindung mit Schmp. 123°C und $[\alpha]_D^{20} +99.0$ (c = 0.25 ; Aceton). Ausbeute 57 %.

Beispiel Nr. 143

- 30 (-)-threo-5-(2-Fluorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon :

- Das Gemisch aus 12.5 g (30 mmol) threo-[2-Fluorphenyl-(L-prolyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid Diastereomer B (aus Beispiel Nr. 129) und 400 ml Wasser wird 20 Stdn. bei 85°C und 2 Stdn. bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen extrahiert man das Produkt mit
35 200 ml Dichlormethan, wäscht den Extrakt mit 3 x 70 ml Wasser und extrahiert die vereinigten Waschwässer mit 100 ml Dichlormethan.

- 65 -

- 1 Die vereinigten Dichlormethanextrakte werden evaporiert und aus tert. Butylmethylether umkristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 70°C im Vakuum 6.513 g (27.3 mmol) der Titelverbindung mit Schmp. 152°C - 154°C und $[\alpha]_D^{20} -111.8$ (c = 0.51 ; Aceton). Ausbeute : 91 %.
- 5 Analyse : $C_{12}H_{11}FO_4$ (238.22)
Ber. : C (60.50), H (4.66), F (7.98)
Gef. : C (60.32), H (4.60), F (8.0)
- 10 In analoger Weise, wie in den Beispielen Nr. 142 und 143 beschrieben, werden durch saure oder durch basische katalysierte Spaltung der entsprechenden Aminosäureester die folgenden optisch aktiven threo-4-Methoxy-5-phenylhydroxymethyl-2(5H)-furanon-Derivate erhalten.
- 15 Beispiel Nr. 144
(-)-threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon :
- Herstellung aus dem Diastereomeren B des Beispiels Nr. 103.
 $C_{12}H_{11}ClO_4$ (254.67). Schmp. 125 - 126°C (aus Wasser). $[\alpha]_D^{20} -96.6$
20 (c = 0.5 ; Aceton). Ausbeute : 85.6 % .
- Beispiel Nr. 145
(+)-threo-4-Methoxy-5-phenylhydroxymethyl-2(5H)-furanon :
- 25 Herstellung aus dem Diastereomeren A des Beispiels Nr. 110.
 $C_{12}H_{12}O_4$ (220.28). Schmp. 160 - 163°C (2 x aus Ethanol / Wasser).
 $[\alpha]_D^{20} +101.2$ (c = 0.5; Aceton). Ausbeute : 75.9 %.
- 30 Beispiel Nr. 146
(-)-threo-4-Methoxy-5-phenylhydroxymethyl-2(5H)-furanon :
- Herstellung aus dem Diastereomeren B des Beispiels Nr. 110.
 $C_{12}H_{12}O_4$ (220.28). $[\alpha]_D^{20} -103.6$ (c = 0.5 ; Aceton).
35 Ausbeute 64.4 % .

- 66 -

1 Beispiel Nr. 147

(+)-threo-5-(2-Bromphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon :

Herstellung aus dem Diastereomeren A des Beispiels Nr. 127.

5 $C_{12}H_{11}BrO_4$ (299.13). Schmp. 134 - 138°C (aus 80 %igem Ethanol).
 $[\alpha]_D^{20} +73.6$ (c = 0.5 ; Aceton). Ausbeute : 74.3 %.

Beispiel Nr. 148

(+)-threo-5-(2.4-Dichlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon :

10

Herstellung aus dem Diastereomeren A des Beispiels Nr. 135.

$C_{12}H_{10}Cl_2O_4$ (289.12). Schmp. 140 - 143°C (aus Isopropanol). $[\alpha]_{20}^D$
 +118.5 (c = 0.2 ; Aceton). Ausbeute 69.9 %.

15 Beispiel Nr. 149

(-)-threo-5-(2.4-Dichlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon :

Herstellung aus dem Diastereomeren B des Beispiels Nr. 135.

20 $C_{12}H_{10}Cl_2O_4$ (289.12). Schmp. 138 - 141°C (aus Isopropanol).
 $[\alpha]_D^{20} -119.5$ (c = 0.2 ; Aceton). Ausbeute : 77.5 %.

Beispiel Nr. 150

(+)-threo-5-[N-Acetylglycyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-
 2(5H)-furanon :

25

Herstellung analog Beispiel Nr. 106 durch Veresterung von (+)-threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon (Herstellung siehe Beispiel Nr. 142) mit N-Acetylglycin.

30 $C_{16}H_{16}ClNO_6$ (353.77). Schmp. 170 - 171°C (aus Isopropanol /
 Methanol 1 / 1). dc-Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.45.
 $[\alpha]_D^{20} +4.8$ (c = 0.5; Methanol p.a.). Ausbeute : 63.5 %.

35

- 67 -

1 Beispiel Nr. 151

(+)-threo-5-[2-Chlorphenyl-(glycyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid :

- 5 Unter Rühren und Kühlen auf -5°C gibt man zu der Mischung aus 7.64 g (30 mmol) (+)-threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon (Herstellung siehe Beispiel Nr. 142), 6.28 g (30 mmol) N-Benzoyloxycarbonylglycin und 150 ml wasserfreiem Dichlormethan nacheinander 0.3 g (2 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin und die Lösung von 6.8 g
10 (33 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 30 ml wfr. Dichlormethan. Nach 4 Stdn. Rühren bei -5°C filtriert man ausgefallenen N,N'-Dicyclohexylharnstoff ab, evaporiert das Filtrat, löst in 100 ml Aceton, läßt über Nacht bei -8°C stehen und filtriert restlichen N,N'-Dicyclohexylharnstoff ab. Evaporieren des Filtrats ergibt 14.1 g öliges (+)-threo-5-
15 [N-Benzoyloxycarbonylglycyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon.

- Dieses wird in 300 ml Ethylacetat gelöst, unter Eiskühlung mit 30 ml 33 %iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt und 24 Stdn. stehen gelassen. Nach Absaugen des Kristallisats, Waschen mit Ethylacetat und
20 Trocknen bei 105°C im Vakuum erhält man 10.29 g (26.2 mmol) der Titelverbindung in Form des Hydrobromids mit Schmp. $215 - 216^{\circ}\text{C}$ (Zersetz.) und $d_{\text{c}}\text{-Rf}$ (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.18.
Ausbeute : 87.4 % . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +17.4$ (c = 0.5 ; Methanol).

- 25 Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5 \times \text{HBr}$ (392.65)

Ber. : C (42.83), H (3.85), N (3.57)

Gef. : C (43.20), H (4.01), N (3.41)

Beispiel Nr. 152

- 30 (+)-threo-5-[2-Chlorphenyl-(N-pivaloylglycyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon :

- Unter Rühren und Kühlen auf 0°C gibt man zu der Lösung von 2.22 g (15 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin und 4.0 ml (50 mmol) Pyridin in 100 ml
35 wasserfreiem Dichlormethan nacheinander 5.89 g (15 mmol) (+)-threo-5-[2-Chlorphenyl-(glycyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon Hydrobromid (Herstellung siehe Beispiel Nr. 151) und 2.0 ml (16 mmol)

- 68 -

- 1 Pivalinsäurechlorid und rührt 4 Stdn. bei 0°C. Man wäscht mit Eiswasser und 0.1M Salzsäure frei von Pyridin und 4-Pyrrolidinopyridin, trocknet die Dichlormethanphase über wasserfreiem Natriumsulfat, evaporiert und kristallisiert aus tert. Butylmethylether / n-Pentan. Umkristallisation
- 5 aus tert. Butylmethylether ergibt nach Trocknen bei 70°C im Vakuum 4.3 g (10.9 mmol) der Titelverbindung mit Schmp. 100 - 102°C und d_c -Rf (Chloroform / Methanol 95 / 5) = 0.42. Ausbeute : 72 %.
- $[\alpha]_D^{20} +22.6$ (c = 0.5 ; Methanol).

- 10 Analyse : $C_{19}H_{22}ClNO_6$ (395.85)
 Ber. : C (57.65), H (5.60), N (3.54), Cl (8.96)
 Gef. : C (57.85), H (5.81), N (3.58), Cl (9.3).

Beispiel Nr. 153

- 15 (-)-threo-5-[2-Chlorphenyl-(glycyloxy)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon-Hydrobromid:
- Herstellung analog Beispiel Nr. 151 durch Veresterung von (-)-threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon (Herstellung siehe Beispiel Nr. 144) mit N-Benzyloxy-
- 20 carbonylglycin und nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe mittels HBr/Eisessig in Ethylacetat. Umkristallisation aus Ethanol ergibt die Titelverbindung mit Schmp. 225 - 226°C (Zersetz.) und d_c -Rf (Chloroform/Methanol 95/5) = 0.18. Ausbeute: 69 %. $[\alpha]_D^{20} -17.8$ (c = 1; Methanol).
- 25 Analyse: $C_{14}H_{14}ClNO_5 \times HBr$ (392.65)
 Ber.: C(42.83), H(3.85), N(3.57), Br(20.35), Cl(9.03)
 Gef.: C(42.68), H(3.78), N(3.48), Br(19.8), Cl(9.1)

Beispiel Nr. 154

- 30 threo-5-[N-(tert.Butoxycarbonyl)-2-methylalanyloxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon:
- Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Chlorphenylhydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-methylalanin. Schmp. 192 - 195°C (aus Methanol).
- 35 d_c -Rf (Chloroform/Methanol 95/5) = 0.58.
- Analyse: $C_{21}H_{26}ClNO_7$ (439.90)
 Ber.: C(57.34), H(5.96), N(3.18), Cl(8.06)
 Gef.: C(57.24), H(5.72), N(3.15), Cl(8.0)

- 69 -

1 Beispiel Nr. 155

threo-5-[2-Chlorphenyl-(2-methylalanyloxy)-methyl]-4-methoxy-
2(5H)-furanon-Hydrobromid:

5 Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppe aus der Sub-
stanz des Beispiels Nr. 154 mittels HBr/Eisessig. Schmp.
177 - 181°C (aus Aceton). $d_c\text{-}R_f$ (Chloroform/Methanol 6/4) = 0.6.
Ausbeute: 65 %.

Analyse: $C_{16}H_{18}ClNO_5 \times HBr$ (420.70).

10 Ber.: C(45.68), H(4.55), N(3.33), Br(18.99), Cl(8.43)

Gef.: C(44.65), H(4.42), N(3.18), Br(18.9), Cl(9.0)

Beispiel Nr. 156

threo-5-[1-(N-Benzyloxycarbonylamino)-1-cyclohexylcarbonyl-
oxy-(2-chlorphenyl)-methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon:

15 Herstellung durch Veresterung von threo-5-(2-Chlorphenyl-
hydroxymethyl)-4-methoxy-2(5H)-furanon mit 1-(N-Benzyloxy-
carbonylamino)-1-cyclohexancarbonsäure. Schmp. 151 - 153°C
(aus Isopropanol). $d_f\text{-}R_f$ (Chloroform/Methanol 9/1) = 0.6.
Ausbeute: 54.6 %.

20 Analyse: $C_{27}H_{28}ClNO_7$ (513.98)

Ber.: C(63.10), H(5.49), N(2.73), Cl(6.90)

Gef.: C(63.11), H(5.49), N(2.72), Cl(7.1)

25 Die zur Veresterung verwendete 1-(N-Benzyloxycarbonylamino)-
1-cyclohexancarbonsäure wurde durch Umsetzung von 1-Amino-1-
cyclohexancarbonsäure mit Chlorameisensäurebenzylester in
Gegenwart von Natronlauge erhalten. Schmp. 151 - 154°C (aus
Trichlorethylen).

30 Beispiel Nr. 157

threo-5-[1-Amino-1-cyclohexylcarbonyloxy-(2-chlorphenyl)-
methyl]-4-methoxy-2(5H)-furanon-Hydrobromid:

Herstellung durch Abspaltung der Schutzgruppe aus der Sub-
stanz des Beispiels Nr. 156 mittels HBr/Eisessig in Ethylace-
tat und Umkristallisation aus Isopropanol. Schmp. 196 - 197°C.
35 $d_c\text{-}R_f$ (Chloroform/Methanol 98/2) = 0.45. Ausbeute: 71.9 %.

Analyse: $C_{19}H_{22}ClNO_5 \times HBr$ (460.76)

Ber.: C(49.53), H(5.03), N(3.04), Br(17.34), Cl(7.69)

Gef.: C(49.45), H(5.05), N(3.03), Br(16.9), Cl(7.9).

- 70 -

- 1 Beispiele für die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen der erfindungsgemäßen Substanzen.

A. Tabletten:

- 5 Zur Herstellung von Tabletten a 250 mg Einzelgewicht, die je nach gewünschter Wirkungsstärke 5 bis 100 mg Wirkstoff enthalten, benötigt man

	erfindungsgemäße Substanz	200 bis 4 000 g
10	Zellulosepulver	2 000 g
	Maisstärke	1 200 g
	kolloide Kieselsäure	80 g
	Magnesiumstearat	20 g
	Milchzucker	ad 10 000 g

15

Wirkstoff und Hilfsstoffe werden homogen vermischt und in der üblichen Weise zu Tabletten von je 250 mg Gewicht und 9 mm Durchmesser verpreßt. Falls gewünscht, werden die Tabletten mit einem Filmüberzug versehen.

20

B. Kapseln:

- Zur Herstellung von Kapseln, die je nach gewünschter Wirkungsstärke 5 bis 100 mg Wirkstoff enthalten, benötigt man
- 25

	erfindungsgemäße Substanz	500 bis 10 000 g
	Maisstärke	2 000 g
	kolloide Kieselsäure	300 g
30	Magnesiumstearat	50 g
	Zellulosepulver	ad 20 000 g

- Die feingepulverten Stoffe werden homogen gemischt und in Hartgelatine-kapseln der Größe 2 in der Menge von 200 mg pro Kapsel abgefüllt.
- 35

- 71 -

1 C. Saft:

Zur Herstellung eines Saftes mit einem Gehalt von 0.035 bis 0.7 Gew.% Wirkstoff, je nach gewünschter Wirkungsstärke, benötigt man

5

erfindungsgemäße Substanz	35 bis 700 g
Propylenglykol	20 000 g
Glycerin	20 000 g
Methylzellulose	1 000 g
10 Natriumcyclamat	500 g
Saccharin-Natrium	50 g
demineralisiertes Wasser	ad 100 000 g

Der Wirkstoff wird fein gemahlen und homogen in die Lösung der Hilfsstoffe eingerührt.

15

D. Zäpfchen:

Zur Herstellung von Zäpfchen a 3 g Einzelgewicht, enthaltend 5 bis 100 mg Wirkstoff pro Zäpfchen, je nach gewünschter Wirkungsstärke, benötigt man

20

erfindungsgemäße Substanz	50 bis 1 000 g
kolloide Kieselsäure	60 g
25 Lecithin	150 g
Hartfett	ad 30 000 g

Der feingemahlene Wirkstoff wird in die Schmelze der Hilfsstoffe homogen eingerührt und zu Zäpfchen von 3 g Eigengewicht vergossen.

30

35

- 72 -

- 1 Zur Ermittlung der anticonvulsiven / antiepileptischen Aktivität der
erfindungsgemäßen Substanzen wurde die von E. A. Swinyard et al.,
J. Pharmacol. exp. Therapeut. 106, 319-330 (1952) und von L. A.
Woodbury et al., Arch. int. Pharmacodyn. 92, 97 - 107 (1952) beschriebene
5 Methodik verwendet. Männlichen Mäusen (NMRI) mit einem Körper-
gewicht von 20 - 25 g wird über Corneal-Elektroden ein Wechselstrom
von 50 Hz und 50 mA während 0.2 sec. appliziert (HSE-Schock-Reiz-
gerät ; Typ 207). Der Maximal-Elektroschock-Krampf (MES) besteht
aus einer tonischen Streckung der Hinterextremitäten, klonischen
10 Zuckungen und einem Bewußtseinsverlust. Als Wirksamkeitskriterium
wird die Hemmung des Extensorenkrampfes durch die erfindungsgemäßen
Substanzen betrachtet. Die Mäuse hatten vor den Experimenten freien
Zugang zu Futter und Wasser. Die Testsubstanzen wurden als Suspension
in 0.2 % Agar p.o. durch Schlundsonde appliziert ; die Kontrolltiere
15 erhielten adäquate Volumina Agar. 1 Stunde und 3 Stunden nach Appli-
kation wurde der Test auf Schutzwirkung gegen MES durchgeführt.

In Tabelle Nr. 4 sind die Ergebnisse des MES-Tests bei Dosierungen
von 50 bis 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindungen pro kg Körper-
20 gewicht im Vergleich zu gebräuchlichen Antiepileptika aufgeführt. Als
% Wirkung ist der prozentuale Anteil derjenigen Tiere angegeben, die bei
dem MES-Test zu 100 % gegen den Extensorenkrampf geschützt waren.
Pro Versuch wurden 10 Tiere verwendet.

25 In Tabelle Nr. 4 sind als ED 50-Werte diejenigen Dosierungen der er-
findungsgemäßen Substanzen und von gebräuchlichen Antiepileptika
aufgeführt, die im MES-Test 1 Stunde nach Applikation 50 % der Tiere
vollständig vor dem Extensorenkrampf zu schützen vermochten. Die Be-
stimmung der ED 50-Werte erfolgte nach Lichtfield und Wilcoxon
30 [J. Pharmacol. exp. Therapeut. 96, 99 (1949)] jeweils mit 4 bis 5 Tier-
gruppen zu 8 - 10 Tieren je Dosisstufe.

Die mit * gekennzeichneten ED 50-Werte sind geschätzte Werte, die aus
mehreren Versuchen mit unterschiedlichen Dosierungen resultieren.

- 73 -

- 1 Während der oben beschriebenen Experimente wurden die Tiere innerhalb der gesamten Versuchsdauer (bis zu 4 Stunden) auf Anzeichen substanzbedingter Verhaltensänderungen und Neurotoxizität (Motilität, Muskeltonus, Atemfrequenz, Körpertemperatur und Allgemeinverhalten) beobachtet.
- 5 Bis zu einer Dosierung von 100 mg / kg konnten bei allen geprüften erfindungsgemäßen Substanzen keinerlei Neurotoxizitäts-Symptome festgestellt werden. Im Vergleich hierzu sind in Tabelle Nr. 5 die unteren Grenzdosierungen gebräuchlicher Anticonvulsiva angeführt, die nach p. o. Applikation Neurotoxizitätssymptome bei Mäusen hervorrufen.
- 10 Bei sämtlichen erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in Dosierungen bis zu 300 mg / kg p. o. keinerlei Mortalität der Mäuse festgestellt.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen im Ergebnis eine gute antikonvulsive Wirkung und hervorragende therapeutische Breite der erfindungsgemäßen Verbindungen.

15

20

25

30

35

- 74 -

] Tabelle Nr. 4 : Ergebnisse des MES-Tests (n = 10)

	Substanz aus Beispiel Nr.	Dosis [mg / kg]	Schutzwirkung [%]		ED 50-Werte [mg / kg]
			1 h	3 h	
5	103 A	100	100	100	10.7
	103 B	100	50	0	95
	104 A	50	100	100	
	104 B	100	60	0	105
10	105	100	70	0	87.5
	106	50	100	70	23.1
	107 A	100	100	60	10-15*
	108 A	100	90	0	70-80*
	110 A	100	100	0	40-50*
15	111	50	100	80	24.2
	112	50	100	70	22.2
	113	50	100	50	25-35*
	114	50	100	30	40.0
	115	100	100	100	30-40*
20	117 A	50	100	100	16
	117 B	50	90	0	25.3
	119 B	50	100	20	37.6
	121 A	50	100	90	
	122 A	50	100	100	15-20*
25	123 A	50	70	20	
	124 A	100	100	20	25-35*
	125 A	50	100	80	
	127 A	50	100	100	
	129 A	100	100	100	40-50*
30	129 B	100	50	0	95-105*
	130	100	100	100	40-50*
	131	100	100	100	54.5
	132	100	20	50	
	133	100	100	100	60-70*
35	135 A	100	100	100	65-75*
	136 A	50	60	50	40-50*

- 75 -

1 Fortsetzung von Tabelle Nr. 4

	Substanz aus Beispiel Nr.	Dosis [mg / kg]	Schutzwirkung [%]		ED 50-Werte [mg / kg]
			1 h	3 h	
5	137 A	50	100	100	15-20*
	138 A	100	30	20	
	139 A	50	100	50	
	139 B	100	40	10	
10	141 A	100	40	10	110-120*
	150	50	100	100	14.4
	151	50	100	100	12.2
	152	50	100	90	16.3
	153	100	40	0	20-30*
15	155	25	50	10	
	157	100	100	40	
	Carbamazepin	50	100	100	
	Diazepam	50	100	100	14.6
	Phenytoin	50	100	100	13.8
20	Ethosuximid	100	0	0	9.1
	Phenobarbital	100	100	100	>250**
	Valproinsäure (ip)	100	0	0	19.2
					205

25

* geschätzte Werte

** 4 Stunden nach Verabreichung

30

35

- 76 -

1 Tabelle Nr. 5 : Neurotoxische Grenzdosis an der Maus

	Substanz	Dosis p. o. [mg / kg]
5	Carbamazepin	100
	Diazepam	40
	Diphenylhydantoin	100
	Ethosuximid	500
10	Pentobarbital	60
	Phenobarbital	60
	Valproinsäure	350
	erfindungsgemäße Verbindungen	alle > 100
15		

20

25

30

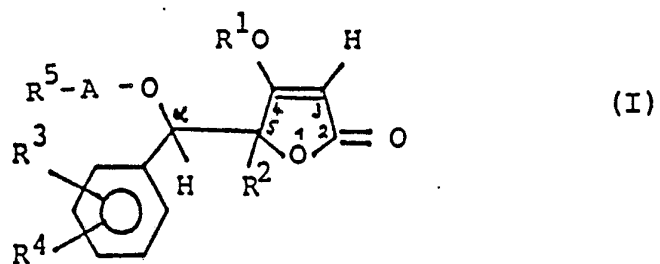
35

- 77 -

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Aminosäureester der allgemeinen Formel I,

5



10

worin die Sauerstoffatome an C-5 und C- α relativ zueinander
die threo-Position einnehmen und worin

15

- 78 -

- 1 R^1 eine Methyl- oder Ethylgruppe,
- R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
- 5 R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoff-,
 Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Nieder-
 alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen, eine
 Perfluorniederalkylgruppe mit 1 bis 3
 C-Atomen, die Difluormethoxy- oder Nitrogruppe,
- 10 A den Acylrest einer der folgenden Aminosäu-
 ren:
- Alanin, Leucin, Isoleucin, Norleucin,
 Valin, Norvalin, Phenylglycin, Phenyl-
15 alanin, Prolin, 5-Oxoprolin, Glutamin-
 säure, Glutamin, Asparaginsäure, Asparagin,
 Methionin, Glycin, β -Alanin, 4-Aminobutter-
 säure, 2-Methylalanin oder einer 1-Amino-
 1-cycloalkancarbonsäure mit einem 3-7-glie-
20 drigen Cycloalkylrest,
- wobei jeweils ein Wasserstoffatom der Amino-
 gruppe dieser Aminosäuren durch den Rest R^5
 ersetzt ist, und
- 25 R^5 ein Wasserstoffatom, einen Niederalkanoyl-Rest
 mit 2 bis 5 C-Atomen, den Benzyloxycarbonyl-
 Rest (Z) oder den tert.-Butoxycarbonyl-Rest
 (BOC) bedeuten,
- 30 sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditions-
 salze.
2. Aminosäureester nach Anspruch 1 in Form ihrer
 Racemate.
- 35 3. Aminosäureester nach Anspruch 1 in Form ihrer
 Enantiomere oder in Form von Enantiomerengemischen.

- 79 -

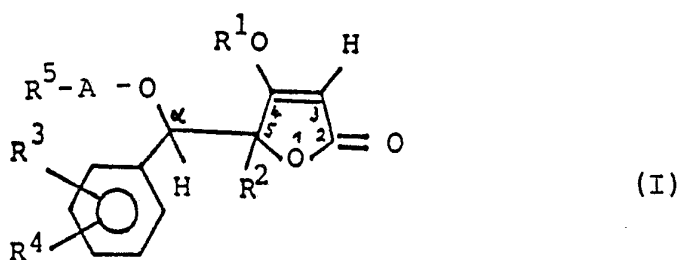
4. Aminosäureester nach Anspruch 1 in Form ihrer Diastereomere oder in Form von Diastereomerengemischen.

5. Aminosäureester nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Reste R^3 oder R^4 ein Wasserstoffatom und der andere ein in 2'-Stellung befindliches Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine in 2'-Stellung befindliche Methyl- oder Trifluormethylgruppe ist.

6. Aminosäureester nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß einer der beiden Reste R^3 oder R^4 ein in 2'-Stellung befindliches Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine in 2'-Stellung befindliche Trifluormethylgruppe und der andere ein Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe, jeweils in 4'-, 5'- oder 6'-Stellung, ist.

7. Aminosäureester nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ihre durch den threo-5-Arylhydroxymethyl-2(5H)-furanon-Rest gebildete alkoholische Komponente, für sich allein gesehen, optisch rechtsdrehend ist.

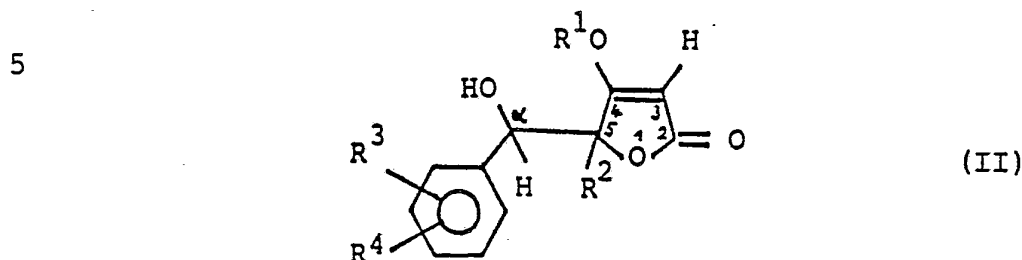
8. Verfahren zur Herstellung von Aminosäureestern der allgemeinen Formel I,



worin die Sauerstoffatome an C-5 und C- α relativ zueinander die threo-Position einnehmen und worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A und R^5 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen, aber $R^5 \neq H$ ist, dadurch gekennzeichnet, daß

- 80 -

- 1 (A) ein threo-4-Alkoxy-5-arylhydroxymethyl-2(5H)-furanon
der allgemeinen Formel II,



10

worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 genannten
Bedeutungen besitzen, mit einem reaktiven Aminosäure-
derivat der allgemeinen Formel III

15



umgesetzt wird, worin

20

A die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt,

R^5 einen Niederalkanoyl-Rest mit 2 bis 5 C-Atomen,
den Benzyloxycarbonyl-Rest (Z) oder den tert.-
Butoxycarbonyl-Rest (BOC) bedeutet und

25

X OH, Cl, Br oder die Gruppe $O-A-R^5$ ist,

unter Bildung eines Diastereomerengemischs des ent-
sprechenden Aminosäureesters der allgemeinen Formel I.

30

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet,
daß in Stufe (A) ein reaktives Aminosäurederivat der all-
gemeinen Formel III



35

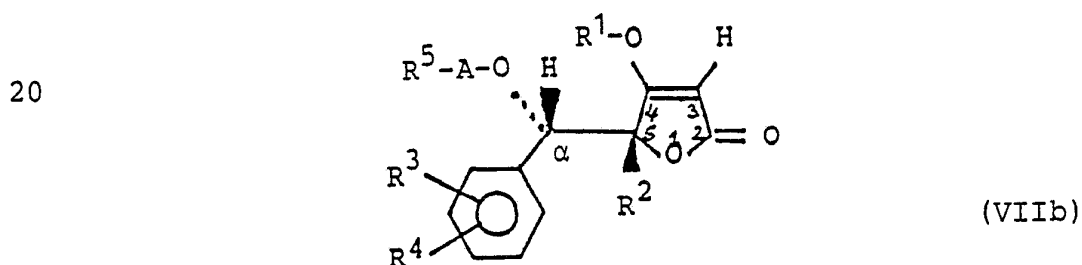
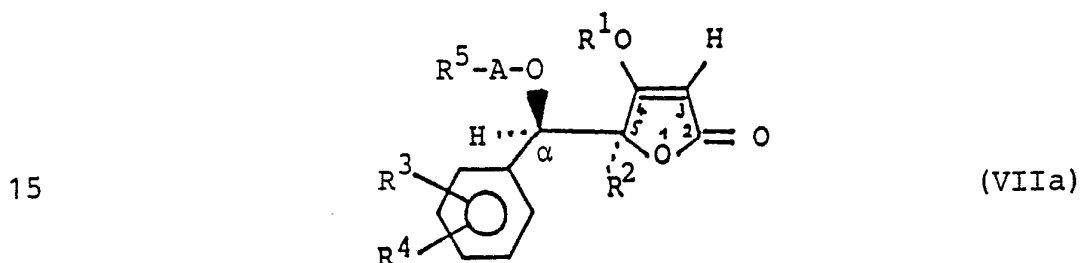
verwendet wird, worin R^5 und X die in Anspruch 8 genannte

- 81 -

1 Bedeutung besitzen und A ein Acylrest einer der in Anspruch 1 genannten chiralen Aminosäuren ist.

10. Verfahren nach Anspruch 9 zur Herstellung der Aminosäureester der allgemeinen Formel I, worin $R^5 \neq H$, dadurch gekennzeichnet, daß

(B) das in Stufe (A) erhaltene Diastereomerengemisch in an sich bekannter Weise in die Diastereomeren der allgemeinen Formeln VIIa und VIIb,



25 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A und R^5 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen, aber $R^5 \neq H$ ist,

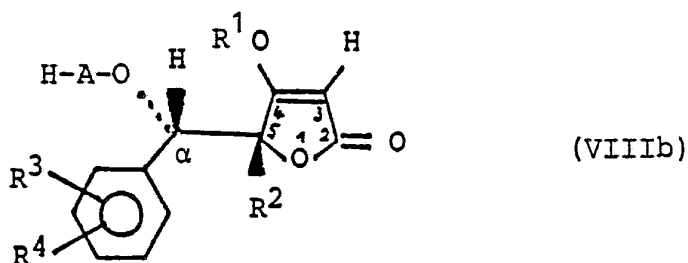
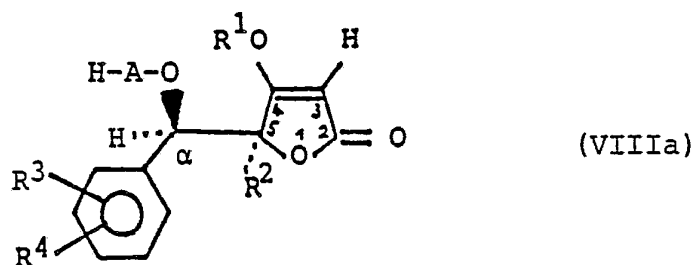
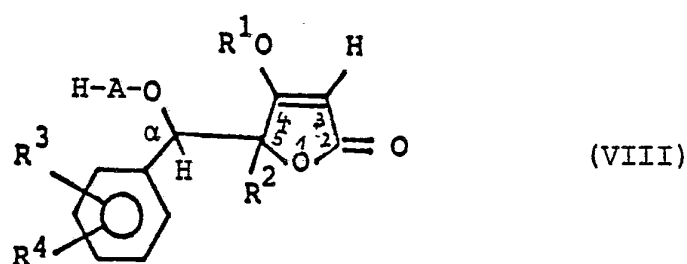
aufgetrennt wird.

30 11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10 zur Herstellung derjenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin $R^5 = H$, dadurch gekennzeichnet, daß

35

- 82 -

- 1 (C) der an das Stickstoffatom der Aminogruppe gebundene
 Rest R^5 der in Stufe (A) und/oder (B) erhaltenen
 Aminosäureester acidolytisch oder hydrogenolytisch
 abgespalten und durch ein Wasserstoffatom ersetzt
 5 wird, unter Bildung der eine freie Aminogruppe auf-
 weisenden Aminosäureester der allgemeinen Formeln
 VIII und/oder VIIIA und VIIIB,



worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 und A die
 in Anspruch 9 genannten Bedeutungen besitzen.

35

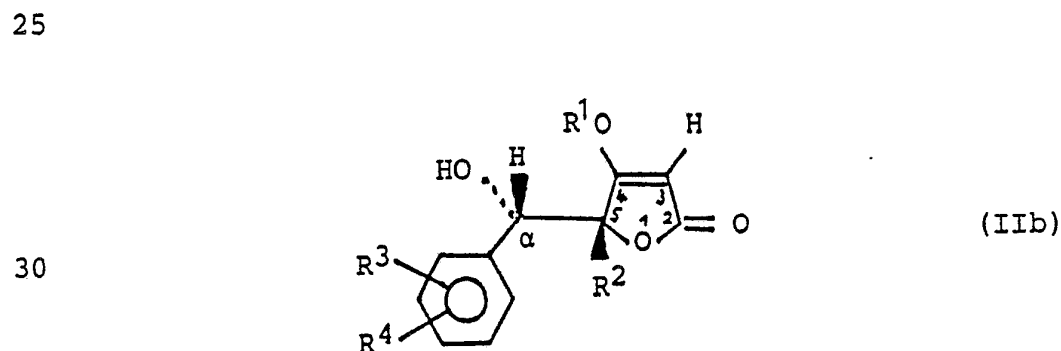
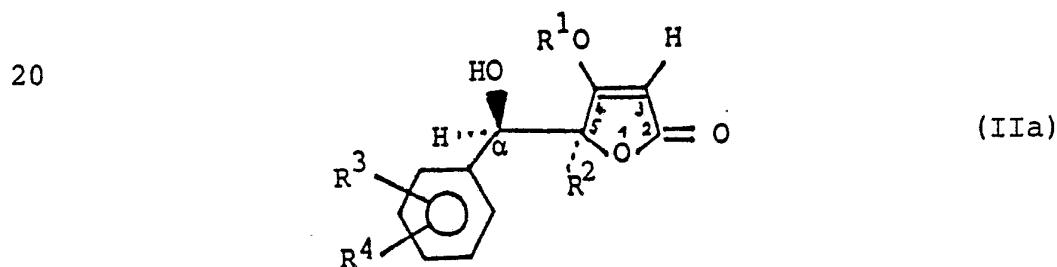
- 83 -

1 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
daß

(D) die in Stufe (C) erhaltenen Diastereomerengemische
5 in an sich bekannter Weise in die Diastereomeren der
allgemeinen Formeln VIIIIa und VIIIIb aufgetrennt wer-
den.

13. Verfahren nach Anspruch 12 zur Herstellung enantiome-
10 rer Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekenn-
zeichnet, daß

(E) die aus Stufe (C) und/oder (D) abgetrennten diastereo-
meren Ester der allgemeinen Formeln VIIIIa und VIIIIb
15 getrennt voneinander unter Bildung der enantiomeren
Furanone der allgemeinen Formeln IIa und IIb



35 verseift werden und daß

- 84 -

- 1 (F) die so erhaltenen einzelnen enantiomeren Furanone der
allgemeinen Formeln IIa und IIb analog zur Stufe (A)
mit einem reaktiven Aminosäurederivat der allgemeinen
Formel III

5



- umgesetzt werden, worin R^5 und X die in Anspruch 8
angegebenen Bedeutungen besitzen und A den Acylrest
10 der achiralen Aminosäuren Glycin, β -Alanin, 2-Methyl-
alanin, 4-Aminobuttersäure oder einer 1-Amino-1-cyclo-
alkancarbonsäure mit 3-7-gliedrigem Cycloalkylrest be-
deutet, unter Bildung der entsprechenden enantiomeren
Aminosäureester der allgemeinen Formeln VIIa und VIIb,
15 worin $R^5 \neq H$ ist.

14. Verfahren nach Anspruch 13 zur Herstellung derjeni-
gen enantiomeren Verbindungen der allgemeinen Formel I,
worin $R^5 = H$, dadurch gekennzeichnet, daß
20

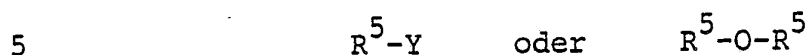
- (G) der Rest R^5 der enantiomeren Aminosäureester der all-
gemeinen Formeln VIIa und VIIb analog zur Stufe (C)
acidolytisch oder hydrogenolytisch abgespalten und
25 durch ein Wasserstoffatom ersetzt wird, unter Bildung
der entsprechenden Aminosäureester der allgemeinen
Formeln VIIIa und VIIIb, die eine freie Aminogruppe
aufweisen.

- 30 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11, 12 oder 14
zur Herstellung derjenigen diastereomeren oder enantiome-
ren Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^5 einen
Niederalkanoylrest mit 2 bis 5 C-Atomen bedeutet, dadurch
gekennzeichnet, daß man

35

- 85 -

- 1 (H) die eine freie Aminogruppe aufweisenden Aminosäure-
ester der allgemeinen Formeln VIII, VIIIA oder VIIIB
mit einem reaktiven Acylderivat der allgemeinen Formeln



- umsetzt, worin Y ein Chlor- oder Bromatom und R^5 einen
Niederalkanoyl-Rest mit 2 bis 5 C-Atomen bedeuten,
oder mit einem Keten der Formel $R^7=C=O$ umsetzt, worin
10 R^7 einen Alkylidenrest mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 15, dadurch
gekennzeichnet, daß in Stufe (A) oder (F) ein reaktives
Aminosäurederivat der allgemeinen Formel III

15



- verwendet wird, worin A und X die in Anspruch 8 genannten
Bedeutungen besitzen und R^5 eine von (Z) und (BOC) ver-
20 schiedene, sonstige, in der Peptidchemie gebräuchliche,
sauer oder hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe für
Aminogruppen von Aminosäuren bedeutet, und daß diese son-
stige Schutzgruppe in Stufe (C) oder (G) wieder abgespal-
ten und durch ein Wasserstoffatom ersetzt wird.

25

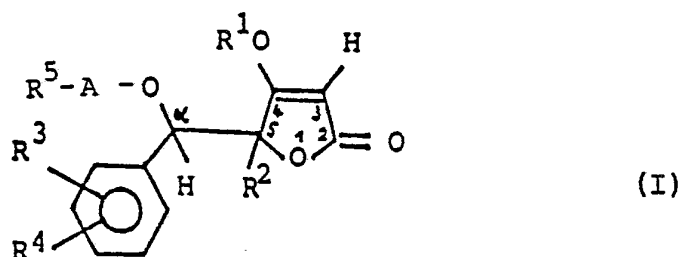
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet,
daß anschließend an die in Stufe (C) oder (G) erfolgende
Abspaltung der Schutzgruppe ein anderer Rest R^5 analog
Stufe (H) eingeführt wird.

30

35

- 86 -

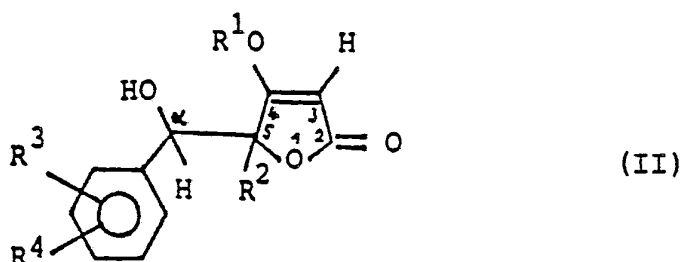
- 1 18. Verfahren zur Herstellung von Aminosäureestern der
allgemeinen Formel I



10

worin die Sauerstoffatome an C-5 und C-α relativ zueinan-
der die threo-Position einnehmen und worin R¹, R², R³,
R⁴, A und R⁵ die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen be-
15 sitzen, dadurch gekennzeichnet, daß

(A) ein threo-4-Alkoxy-5-arylhydroxymethyl-2(5H)-furanon
der allgemeinen Formel II,



worin R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 genannten
Bedeutungen besitzen, mit einem reaktiven Aminosäure-
derivat der allgemeinen Formel III

30



umgesetzt wird, worin A und R⁵ die in Anspruch 1
35 genannten Bedeutungen besitzen und worin

1 X OH, Cl, Br oder die Gruppe $O-A-R^5$ ist,

unter Bildung eines Diastereomerengemischs des entsprechenden Aminosäureesters der allgemeinen Formel I.

5

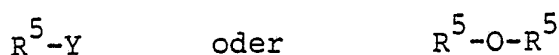
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß, falls $R^5 \neq H$, der an das Stickstoffatom der Aminogruppe gebundene Rest R^5 der in Stufe (A) erhaltenen Aminosäureester analog zur Stufe (C) acidolytisch oder hydro-

10 genolytisch abgespalten und durch ein Wasserstoffatom ersetzt wird, unter Bildung der entsprechenden, eine freie Aminogruppe aufweisenden Aminosäureester der allgemeinen Formel VIII.

15 20. Verfahren nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß das in Stufe (A) entstandene Diastereomeren-

gemisch der Aminosäureester der allgemeinen Formel I mit $R^5 = H$ oder die in Stufe (C) entstandenen Aminosäureester der allgemeinen Formel VIII durch Umsetzung mit einem

20 reaktiven Acylderivat der allgemeinen Formeln



worin Y ein Chlor- oder Bromatom und R^5 einen Nieder-

25 alkanoyl-Rest mit 2 bis 5 C-Atomen bedeuten, oder mit einem Keten der Formel $R^7=C=O$, worin R^7 einen Alkylidenrest mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, N-acyliert werden.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (A) des Verfahrens die Veresterung in Gegenwart eines Carbodiimids als Kondensationsmittel, und in Gegenwart von Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin und/oder 4-Pyrrolidinopyridin in einem wasser-

30 freien aprotischen Lösungsmittel, ausgewählt aus der

35 Gruppe Chloroform, Dichlormethan, niederaliphatischer oder cycloaliphatischer Ether, Dimethylformamid und

- 88 -

1 Acetonitril, bei Temperaturen zwischen -30° und $+30^{\circ}\text{C}$
durchführt.

22. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere der Ver-
5 bindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.

23. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der An-
sprüche 1 bis 7 als therapeutische Wirkstoffe und bei
der Behandlung von Konvulsionen und Erkrankungen des
10 epileptischen Formenkreises bei warmblütigen Tieren und
beim Menschen.

24. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der An-
sprüche 1 bis 7 bei der Herstellung von Antikonvulsiva
15 und Antiepileptika.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 88/00684

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int Cl ⁴ C 07 D 307/60; C 07 D 407/12; A 61 K 31/365; A 61 K 31/40		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int Cl ⁴	C 07 D 307/00; C 07 D 407/00; A 61 K 31/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	ZA, A, 8702867 (13 October 1987) & EP, A, 0247320 (DR. W. SCHWABE GmbH & Co.) 2 December 1987 See the whole document	1,22-24
* Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
17 January 1989 (17.01.89)	08 February 1989 (08.02.89)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 8800684

SA 25013

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 27/01/89
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ZA-A- 8702867			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen: PCT/DE 88/00684

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. ⁴ C 07 D 307/60; C 07 D 407/12; A 61 K 31/365; A 61 K 31/40		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. ⁴	C 07 D 307/00; C 07 D 407/00; A 61 K 31/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	ZA, A, 8702867 (13. Oktober 1987) & EP, A, 0247320 (DR. W. SCHWABE GmbH & Co.) 2. Dezember 1987 siehe das ganze Dokument -----	1,22-24
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
17. Januar 1989		08 FEB 1989
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		M. VAN MOL

DE 8800684
SA 25013

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
ZA-A- 8702867		Keine	