

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Februar 2001 (08.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/09083 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 231/12,
247/12, 233/09, 235/34, 233/20, C07D 295/18, 263/24,
307/32

44/00 11. Januar 2000 (11.01.2000) CH

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH00/00384

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SPEEDEL PHARMA AG [CH/CH]; Petersgraben
35, CH-4051 Basel (CH).

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Juli 2000 (13.07.2000)

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEROLD, Peter
[CH/CH]; Unterer Rheinweg 124, CH-4057 Basel (CH).
STUTZ, Stefan [CH/CH]; Reichensteinerstrasse 19,
CH-4053 Basel (CH). INDOLESE, Adriano [CH/CH];
Salinenstrasse 9, CH-4313 Möhlin (CH).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

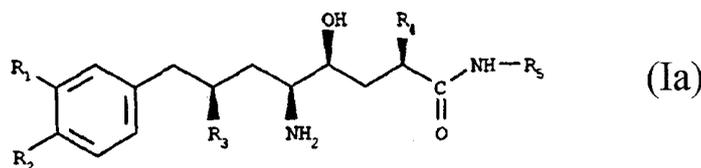
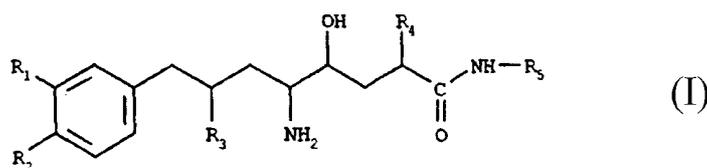
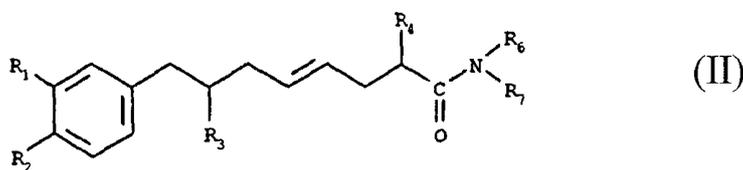
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
1401/99 29. Juli 1999 (29.07.1999) CH

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PRODUCTION OF N-SUBSTITUTED 2,7-DIALKYL-4-HYDROXY-5-AMINO-8-ARYL-OCTANOYLAMIDES

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON N-SUBSTITUIERTEN 2,7-DIALKYL-4-HYDROXY-5-AMINO-8-ARYL-OCTANOYLAMIDEN



(57) Abstract: Compounds of formula (I), wherein; R₅ represents C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₆ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkanoyloxy-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ aminoalkyl, C₁-C₆ alkylamino-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ dialkylamino-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkanoylamido-C₁-C₆ alkyl, HO(O)C-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylO-(O)C-C₁-C₆ alkyl, H₂N-C(O)-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl-HN-C(O)-C₁-C₆ alkyl or (C₁-C₆ alkyl)₂N-C(O)-C₁-C₆ alkyl, can be produced from compounds of formula (II), wherein: R₁ and R₂, independent of one another, represent H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl halide, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, or C₁-C₆ alkoxy-C₁-C₆ alkyloxy; R₃ represents C₁-C₆ alkyl; R₄ represents C₁-C₆ alkyl, and; R₅ represents C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ hydroxy-alkyl, C₁-C₆ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkanoyloxy-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ aminoalkyl, C₁-C₆

alkyl amino-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ dialkylamino-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkanoylamido-C₁-C₆ alkyl, HO(O)C-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylO-(O)C-C₁-C₆ alkyl, H₂N-C(O)-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl-HN-C(O)-C₁-C₆ alkyl or (C₁-C₆ alkyl)₂N-C(O)-C₁-C₆ alkyl; R₆ represents C₁-C₆ alkyl; R₇ represents C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy, or R₆ and R₇, together, represent tetramethylene, pentamethylene, 3-oxa-1,5-pentylene or -CH₂CH₂O-, optionally substituted with C₁-C₄ alkyl, phenyl or benzyl. The compounds of formula (I) can be produced from compounds of formula (II) by carrying out halolactonization, acidation of the halogen group, ring scission with an amine R₅-NH₂, and reduction of the acidic group in order to form the amino group. The 2(S),4(S),5(S),7(S)-diastereomer of formula (Ia) can be

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/09083 A1



(74) **Anwalt: R.A. EGLI & CO;** Horneggstrasse 4, Postfach, CH-8034 Zürich (CH).

europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Veröffentlicht:

— *Mit internationalem Recherchenbericht.*

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

obtained with a high degree of purity when 2(S),7(R) diastereomers of formula (II) are used.

(57) Zusammenfassung: Aus Verbindungen der Formel (II), worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, oder C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyloxy darstellen, R_3 C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet, R_4 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, und R_5 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkanoyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Aminoalkyl, C_1 - C_6 -Alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Dialkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkanoylamido- C_1 - C_6 -alkyl, HO(O)- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -AlkylO-(O)- C_1 - C_6 -alkyl, H_2N -C(O)- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl-HN-C(O)- C_1 - C_6 -alkyl oder $(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_6 -alkyl darstellt, R_6 C_1 - C_6 -Alkyl darstellt, R_7 C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy bedeutet, oder R_6 und R_7 zusammen gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-Pentylene oder -CH₂CH₂O- sind, können durch Halolaktonisierung, Azidierung der Halogengruppe, Ringöffnung mit einem Amin R_5 -NH₂, und Reduktion der Azidgruppe zur Aminogruppe Verbindungen der Formel (I), hergestellt werden, worin R_5 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkanoyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Aminoalkyl, C_1 - C_6 -Alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Dialkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkanoylamido- C_1 - C_6 -alkyl, HO(O)- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -AlkylO-(O)- C_1 - C_6 -alkyl, H_2N -C(O)- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl-HN-C(O)- C_1 - C_6 -alkyl oder $(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_6 -alkyl darstellt. Wenn man 2(S),7(R)-Diastereomere der Formel (II) verwendet, erhält man in hoher Reinheit das 2(S),4(S),5(S),7(S)-Diastereomere der Formel (Ia).

Herstellung von N-substituierten 2,7-Dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoylamiden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 2,7-Dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoylamiden und ihren physiologisch verträglichen Salzen; besonders von N-(3-Amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)phenyl]octanamiden und ihren physiologisch verträglichen Salzen, ganz besonders von 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-Amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)phenyl]octanamid und ihren physiologisch verträglichen Salzen; und neue im mehrstufigen Verfahren als Zwischenprodukte verwendete Zwischenprodukte.

15

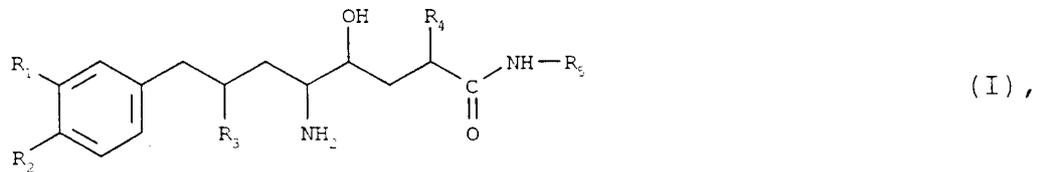
In der EP-A-0 678 503 werden d-Amino-g-hydroxy-w-aryl-alkancarbonsäureamide beschrieben, die Reninhemmende Eigenschaften aufweisen und als antihypertensive Mittel in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden können. Die beschriebenen Herstellungsverfahren sind hinsichtlich der Anzahl von Verfahrensstufen und Ausbeuten unbefriedigend und nicht für ein industrielles Verfahren geeignet. Nachteilig bei diesen Verfahren ist auch, dass reine Diastereomere in zu geringen Gesamtausbeuten erhältlich sind.

25

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man diese Alkanocarbonsäureamide sowohl in hohen Gesamtausbeuten als auch in hoher Reinheit, sowie gezielt reine Diastereomere erhält, wenn man die Doppelbindung von 2,7-Dialkyl-8-aryl-4-octenoylamiden gleichzeitig in 5-Stellung halogeniert und in 4-Stellung unter Lactonisierung hydroxyliert, das Halogen mit Azid ersetzt, das Lacton amidiert und dann das Azid in die Amingruppe überführt.

30

Ein erster Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

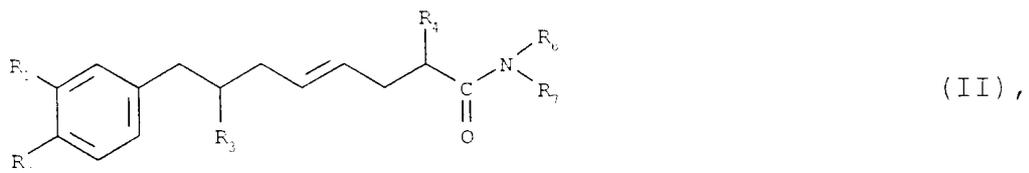


5

worin

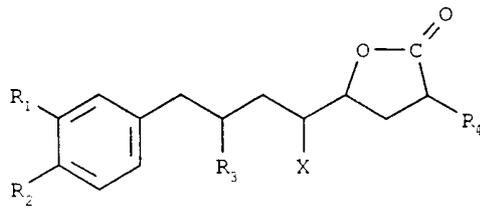
R_1 und R_2 unabhängig voneinander H, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Halogenalkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkyl, oder C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkyloxy darstellen, R_3 C_1-C_6 -Alkyl bedeutet,
 10 R_4 für C_1-C_6 -Alkyl steht, und R_5 C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl, C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -Alkanoyloxy- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -Aminoalkyl, C_1-C_6 -Alkylamino- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -Dialkylamino- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -Alkanoylamido- C_1-C_6 -alkyl, HO(O)C- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -AlkylO-(O)C- C_1-C_6 -alkyl, $H_2N-C(O)-C_1-C_6$ -alkyl,
 15 C_6 -alkyl, C_1-C_6 -Alkyl-HN-C(O)- C_1-C_6 -alkyl oder $(C_1-C_6$ -Alkyl) $_2$ N-C(O)- C_1-C_6 -alkyl darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



20

R_3 C_1-C_6 -Alkyl darstellt, R_7 C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkoxy bedeutet, oder R_4 und R_7 zusammen gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-Pentylen oder $-CH_2CH_2O-C(O)-$ sind, mit
 25 einem Halogenierungsmittel in Gegenwart von Wasser und gegebenenfalls einer Säure zu einer Verbindung der Formel III umsetzt,

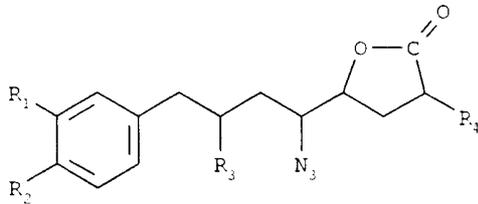


(III),

worin X für Cl, Br oder I steht,

5

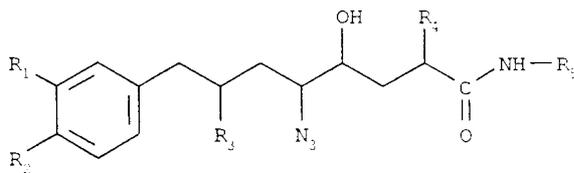
b) die Verbindung der Formel III mit einem Azidierungsmittel zu einer Verbindung der Formel IV umsetzt,



(IV),

10

c) danach die Verbindung der Formel IV mit einem Amin der Formel R_5-NH_2 zu einer Verbindung der Formel V umsetzt,



(V),

15

und

d) zur Herstellung der Verbindung der Formel I die Azidgruppe der Verbindung der Formel V zur Aminogruppe
20 reduziert, und dann die Verbindungen der Formel I isoliert, gegebenenfalls unter Zugabe einer salzbildenden Säure.

R_1 und R_2 können als Alkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthalten. Beispiele sind Methyl,

Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Pentyl und Hexyl.

R₁ und R₂ können als Halogenalkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 oder 2 C-Atome enthalten. Beispiele sind Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, 2-Chlorethyl und 2,2,2-Trifluoethyl.

10 R₁ und R₂ können als Alkoxy linear oder verzweigt sein und bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthalten. Beispiele sind Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy, n-, i- und t-Butyloxy, Pentyloxy und Hexyloxy.

15 R₁ und R₂ können als Alkoxyalkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkoxygruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 und besonders 1 oder 2 C-Atome, und die Alkylgruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome. Beispiele sind Methoxymethyl, 1-Methoxyeth-2-yl, 1-Methoxyprop-3-yl, 1-Methoxybut-4-yl, Methoxypentyl, 20 Methoxyhexyl, Ethoxymethyl, 1-Ethoxyeth-2-yl, 1-Ethoxyprop-3-yl, 1-Ethoxybut-4-yl, Ethoxypentyl, Ethoxyhexyl, Propyloxymethyl, Butyloxymethyl, 1-Propyloxyeth-2-yl und 1-Butyloxyeth-2-yl.

25 R₁ und R₂ können als C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyloxy linear oder verzweigt sein. Die Alkoxygruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 und besonders 1 oder 2 C-Atome, und die Alkyloxygruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome. Beispiele sind Methoxymethyloxy, 1-Methoxyeth-2-yloxy, 1-Methoxyprop-3-yloxy, 1- 30 Methoxybut-4-yloxy, Methoxypentyloxy, Methoxyhexyloxy, Ethoxymethyloxy, 1-Ethoxyeth-2-yloxy, 1-Ethoxyprop-3-yloxy, 1-Ethoxybut-4-yloxy, Ethoxypentyloxy, Ethoxyhexyloxy, Propyloxymethyloxy, Butyloxymethyloxy, 1-Propyloxyeth-2-yloxy und 1-Butyloxyeth-2-yloxy.

In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet R_1 Methoxy- oder Ethoxy- C_1 - C_4 -Alkyloxy, und R_2 stellt bevorzugt Methoxy oder Ethoxy dar. Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R_1 1-Methoxyprop-3-yloxy und R_2 Methoxy
5 bedeuten.

R_3 und R_4 können als Alkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthalten. Beispiele sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Pentyl und
10 Hexyl. In einer bevorzugten Ausführungsform stellen in den Verbindungen der Formel I R_3 und R_4 je Isopropyl dar.

R_5 kann als Alkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthalten. Beispiele für Alkyl sind zuvor
15 angegeben worden. Bevorzugt sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl.

R_5 kann als C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 2 bis 6 C-Atome enthalten. Einige Beispiele sind
20 2-Hydroxyethy-1-yl, 2-Hydroxyprop-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-, 3- oder 4-Hydroxybut-1-yl, Hydroxypentyl und Hydroxyhexyl.

R_5 kann als C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl linear oder verzweigt
25 sein. Die Alkoxygruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind 2-Methoxyethy-1-yl, 2-Methoxyprop-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 2-, 3- oder 4-Methoxybut-1-yl, 2-Ethoxyethy-1-yl, 2-Ethoxyprop-1-yl, 3-Ethoxyprop-1-yl, und 2-, 3- oder 4-
30 Ethoxybut-1-yl.

R_5 kann als C_1 - C_6 -Alkanoyloxy- C_1 - C_6 -alkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkanoylgruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige
35 Beispiele sind Formyloxymethyl, Formyloxyethyl, Acetyloxyethyl, Propionyloxyethyl und Butyroyloxyethyl.

R₅ kann als C₁-C₆-Aminoalkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 2 bis 4 C-Atome enthalten. Einige Beispiele sind 2-Aminoethyl, 2- oder 3-Aminoprop-1-yl und 2-, 3- oder 4-Aminobut-1-yl.

5

R₅ kann als C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-alkyl und C₁-C₆-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkylamino-gruppe enthält bevorzugt C₁-C₄-Alkylgruppen und die Alkyl-gruppe bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind 2-Methylaminoeth-1-yl, 2-Dimethylaminoeth-1-yl, sind 2-Ethyl-10 aminoeth-1-yl, 2-Ethylaminoeth-1-yl, 3-Methylaminoprop-1-yl, 3-Dimethylaminoprop-1-yl, 4-Methylaminobut-1-yl und 4-Dimethylaminobut-1-yl.

15 R₅ kann als C₁-C₆-Alkanoylamido-C₁-C₆-alkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkanoylgruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und die Alkylgruppe bevorzugt 1 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind 2-Formamidoeth-1-yl, 2-Acetamidoeth-1-yl, 3-Propionylamidoeth-1-yl und 4-Butyroylamidoeth-1-yl.

20

R₅ kann als HO(O)C-C₁-C₆-alkyl linear oder verzweigt sein, und die Alkylgruppe enthält bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind Carboxymethyl, Carboxyethyl, Carboxypropyl und Carboxybutyl.

25

R₅ kann als C₁-C₆-AlkylO-(O)C-C₁-C₆-alkyl linear oder verzweigt sein, und die Alkylgruppen enthalten bevorzugt unabhängig voneinander 1 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind Methoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonyleth-1-yl, 3-Methoxy-30 carbonylprop-1-yl, 4-Methoxycarbonylbut-1-yl, Ethoxy-carbonylmethyl, 2-Ethoxycarbonyleth-1-yl, 3-Ethoxycarbonylprop-1-yl, 4-Ethoxycarbonylbut-1-yl.

R₅ kann als H₂N-C(O)-C₁-C₆-alkyl linear oder verzweigt sein, 35 und die Alkylgruppe enthält bevorzugt 2 bis 6 C-Atome. Einige Beispiele sind Carbamidomethyl, 2-Carbamidoeth-1-yl,

2-Carbamido-2,2-dimethyleth-1-yl, 2- oder 3-Carbamidoprop-1-yl, 2-, 3- oder 4-Carbamidobut-1-yl, 3-Carbamido-2-methylprop-1-yl, 3-Carbamido-1,2 -dimethylprop-1-yl, 3-Carbamido-3-methylprop-1-yl, 3-Carbamido-2,2-dimethylprop-1-yl, 2-, 3-, 4-oder 5-Carbamidopent-1-yl, 4-Carbamido-3,3- oder -2,2-dimethylbut-1-yl.

R_5 kann als C_1-C_6 -Alkyl-HN-C(O)- C_1-C_6 -alkyl oder $(C_1-C_6$ -Alkyl) $_2$ N-C(O)- C_1-C_6 -alkyl linear oder verzweigt sein, und die NH-Alkylgruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome, sowie die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 6 C-Atome. Beispiele sind die zuvor genannten Carbamidoalkylgruppen, deren N-Atom mit einem oder zwei Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl substituiert ist.

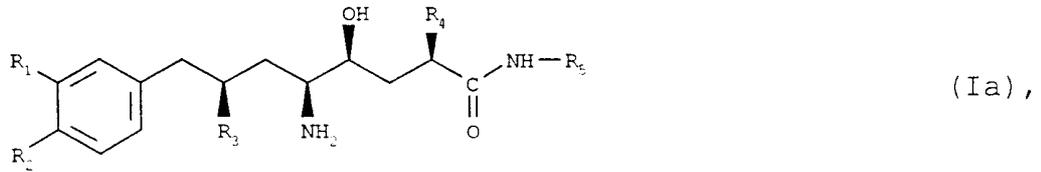
15

Eine bevorzugte Untergruppe von Verbindungen der Formel I ist jene, worin R_1 C_1-C_4 -Alkoxy oder C_1-C_4 -Alkoxy- C_1-C_4 -alkyloxy bedeutet, R_2 C_1-C_4 -Alkoxy darstellt, R_3 C_1-C_4 -Alkyl ist, R_4 C_1-C_4 -Alkyl bedeutet und R_5 für gegebenenfalls N-mono- oder N-di- C_1-C_4 -Alkyl substituiertes $H_2NC(O)-C_1-C_6$ -Alkyl steht.

Eine bevorzugtere Untergruppe von Verbindungen der Formel I ist jene, worin R_1 Methoxy- C_2-C_4 -alkyloxy bedeutet, R_2 Methoxy oder Ethoxy darstellt, R_3 C_1-C_4 -Alkyl ist, R_4 C_1-C_4 -Alkyl bedeutet und R_5 für $H_2NC(O)-C_1-C_6$ -Alkyl steht.

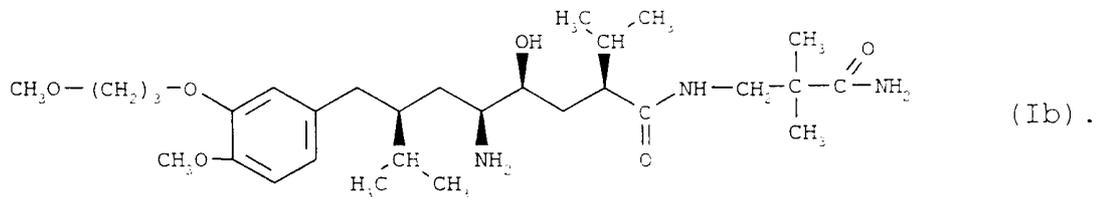
Eine ganz besonders bevorzugte Verbindung der Formel I ist jene, worin R_1 3-Methoxy-prop-3-yloxy bedeutet, R_2 Methoxy darstellt, R_3 und R_4 für 1-Methyleth-1-yl stehen, und R_5 $H_2NC(O)-[C(CH_3)_2]-CH_2-$ darstellt.

Die Verbindungen der Formel I weisen 4 stereogene C-Atome auf. Erfindungsgemäss werden alle möglichen Diastereomere und beliebige Mischungen umfasst. Bevorzugt sind die 2(S),4(S),5(S),7(S)-Diastereomeren der Formel Ia



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die zuvor angegebenen Bedeutungen
5 haben, einschliesslich der Bevorzugungen.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verbindung der Formel Ib



10

Die gewünschten Diastereomere können durch chromatographische Methoden oder fraktionierte Kristallisation aus den Gemischen isoliert oder mittels asymmetrischer Synthese erhalten werden.

15

R_5 und R_7 in Formel II können als Alkyl verzweigt und bevorzugt linear sein und bedeuten bevorzugt C_1 - C_4 -Alkyl, zum Beispiel Methyl oder Ethyl. R_6 kann als Alkoxy bevorzugt linear sein und ist bevorzugt C_1 - C_4 -Alkoxy, zum Beispiel
20 Methoxy oder Ethoxy. R_6 und R_7 zusammen sind bevorzugt Tetramethylen, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ oder $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$.

Die einzelnen Verfahrensstufen können in Gegenwart von Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel
25 sind Wasser und organische Lösungsmittel, besonders polare organische Lösungsmittel, die auch als Gemische von wenigstens zwei Lösungsmitteln verwendet werden können. Beispiele für Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe (Petrol-
ether, Pentan, Hexan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol,

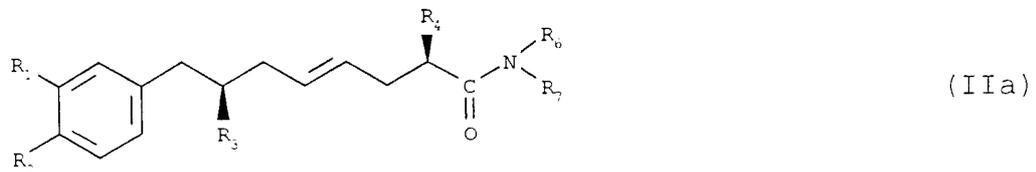
Toluol, Xylol), Halogenkohlenwasserstoff (Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorethan, Chlorbenzol); Ether (Diethylether, Dibutylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylenglykoldimethyl- oder diethylether); Carbonsäureester und Lactone (Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Propionsäuremethylester, Valerolacton); N,N-substituierte Carbonsäureamide und Lactame (Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon); Ketone (Aceton, Methylisobutylketon, Cyclohexanon); Sulfoxide und Sulfone (Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Tetramethylensulfon); Alkohole (Methanol, Ethanol, n- oder i-Propanol, n-, i- oder t-Butanol, Pentanol, Hexanol, Cyclohexanol, Cyclohexandiol, Hydroxymethyl- oder Dihydroxymethylcyclohexan, Benzylalkohol, Ethylenglykol, Diethylenglykol, Propandiol, Butandiol, Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether, und Diethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether; Nitile (Acetonitril, Propionitril); tertiäre Amine (Trimethyl-, Triethyl-, Tripropyl- und Tributylamin, Pyridin, N-Methylpyrrolidin, N-Methylpiperazin, N-Methylmorpholin) und organische Säuren (Essigsäure, Ameisensäure).

Verfahrensstufe a)

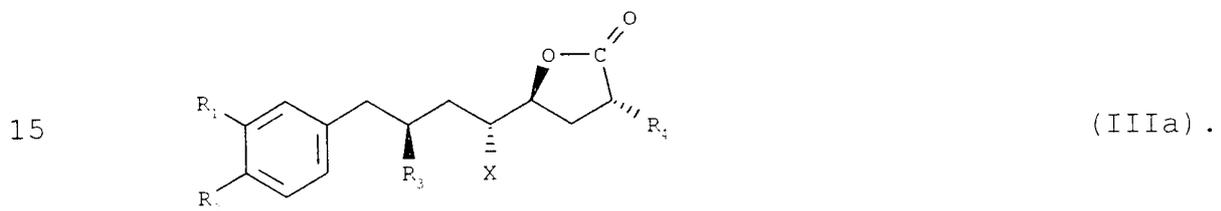
Geeignete Chlorierungs-, Bromierungs und Iodierungsmittel sind elementares Brom und Iod, insbesondere N-Chlor-, N-Brom- und N-Iodcarbonsäureamide und -dicarbonsäureimide. Bevorzugt sind N-Chlor-, N-Brom- und N-Iodphthalimid und besonders Chlor-, N-Brom- und N-Iodsuccinimid, sowie Tertiärbuthylhypochlorit und N-halogenierte Sulfonamide und -imide, zum Beispiel Chloramin T. Die Reaktion wird vorteilhaft in organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel von etwa -70 °C bis Raumtemperatur und vorzugsweise -30 °C bis 10 °C betragen. Carbonsäureamide werden vorteilhaft in Gegenwart von anorganischen oder organischen Säuren, wenigstens äquimolaren Mengen Wasser laktonisiert und wassermischbaren Lösungsmitteln, zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Dioxan umgesetzt. Geeignete Säuren sind

zum Beispiel Ameisensäure, Essigsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Trifluormethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, H_2SO_4 , H_3PO_4 , Halogenwasserstoffsäuren, saure Ionenaustauschharze, auf festen Trägern immobilisierte Säuren.
 5 Wasser wird im allgemeinen in wenigstens äquimolaren Mengen eingesetzt.

Wenn man in dieser Verfahrensstufe Verbindungen der Formel
 10 IIa



einsetzt, erhält man Verbindungen der Formel IIIa



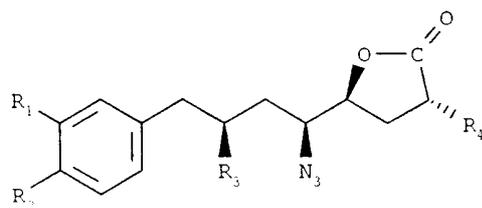
Verfahrensstufe b)

Geeignete Azidierungsmittel sind zum Beispiel Metallazide, besonders Erdalkalimetallazide und Alkalimetallazide, sowie
 20 Silylazide. Besonders bevorzugte Azidierungsmittel sind Lithiumazid, Natriumazid und Kaliumazid. Die Reaktion kann in organischen Lösungsmitteln, vorteilhaft in wassermischbaren Lösungsmitteln in Abmischung mit Wasser durchgeführt werden, wie zum Beispiel Alkoholen oder Ethern (Methanol,
 25 Ethanol, Ethylenglykol, Diethylenglykol, Diethylenglykolmonomethyl- oder -ethylether, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan). Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel etwa 20 °C bis 150 °C und vorzugsweise 50 °C bis 120 °C betragen. Es

kann zweckmässig sein, Phasentransferkatalysatoren mit zu verwenden. Herstellung und synthetische Verwendung von Aziden sind zum Beispiel von E. F. V. Scriven in Chemical Reviews, Vol. 88 (1988), Seiten 298 bis 317 beschrieben.

5

Wenn man Verbindungen der Formel IIIa einsetzt, erhält man Verbindungen der Formel IVa



(IVa).

10

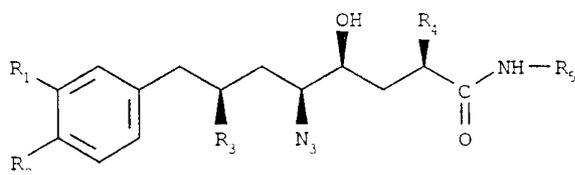
Verfahrensstufe c)

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV oder IVa mit einer Verbindung R₂NH₂ unter Oeffnung des Lactonringes wird zweckmässig in Gegenwart von Alkoholen oder Aminen durch-

15 geführt, die aktivierte Carbonsäureester oder Carbonsäureamide zu bilden vermögen. Solche Verbindungen sind allgemein bekannt. Es kann sich um 2-Hydroxypyridin, N-Hydroxycarbon-

20 säureamide und -imide, sowie Carbonsäureimide (N-Hydroxysuccinimid) handeln. Als Lösungsmittel verwendet man organische Lösungsmittel, vorteilhaft tertiäre Amine, zum Beispiel Trimethyl- oder Triethylamin. Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel etwa 40 °C bis 150 °C und vorzugsweise 50 °C bis 120 °C betragen.

25 Wenn man Verbindungen der Formel IVa einsetzt, erhält man bei der Umsetzung Verbindungen der Formel Va



(Va).

Verfahrensstufe d)

Die Reduktion der Azidgruppe zur Aminogruppe in den Verbindungen der Formeln V oder Va erfolgt in an sich bekannter Weise (siehe Chemical Reviews, Vol. 88 (1988), Seiten 298
5 bis 317) zum Beispiel unter Verwendung von Metallhydriden oder zweckmässiger katalytisch mit Wasserstoff in Gegenwart von homogenen (Wilkinson-Katalysator) oder heterogenen Katalysatoren, zum Beispiel Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Platin oder Palladium gegebenenfalls auf Trägermaterialien wie Kohlenstoff. Die Hydrierung kann auch
10 gegebenenfalls katalytisch unter Transferbedingungen, zum Beispiel mit Ammoniumformiat als Wasserstoffdonor durchgeführt werden. Als Lösungsmittel verwendet man vorteilhaft organische Lösungsmittel. Die Reaktionstemperatur kann zum
15 Beispiel etwa von 0 °C bis 200 °C und vorzugsweise 10 °C bis 100 °C betragen. Die Hydrierung kann bei Normaldruck oder erhöhtem Druck bis zum Beispiel 100 bar, bevorzugt bis zu 50 bar durchgeführt werden.

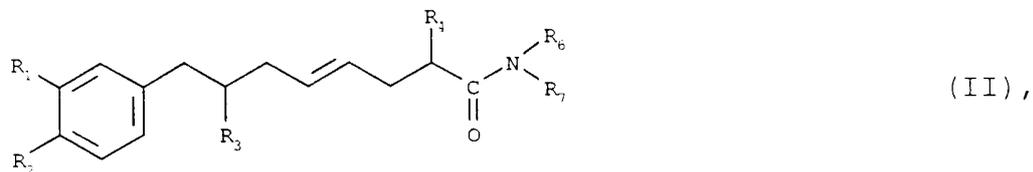
20 Wenn man Verbindungen der Formel Va einsetzt, erhält man Verbindungen der Formel Ia.

Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise durch Behandlung mit mono- oder mehrbasischen, anorganischen oder organischen Säuren in Additionssalze übergeführt werden. Bevorzugt sind Hemifumarate.

Die Halolaktonisierung der Verfahrensstufe a), die Azidierung der Verfahrensstufe b) und die Azidreduktion der Verfahrensstufe d) sind von P. Herold im Journal of Organic
30 Chemistry, Vol. 54 (1989), Seiten 1178-1185 beschrieben.

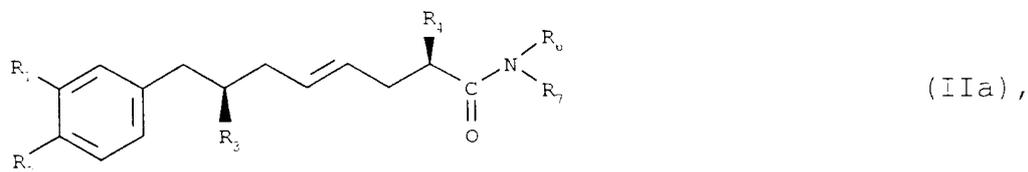
Die Zwischenprodukte der Formeln II, IIa, III und IIIa sind neu und stellen weitere Gegenstände der Erfindung dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel II



5

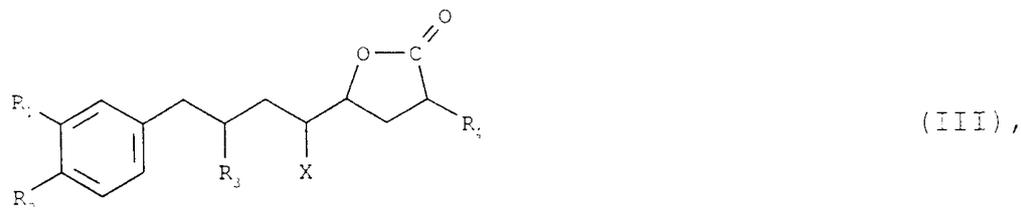
und insbesondere der Formel IIa



10 worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 und R_7 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen. Besonders bevorzugt bedeutet R_1 1-Methoxy-prop-3-yloxy, steht R_2 für Methoxy, stellen R_3 und R_4 Isopropyl dar und bedeutet R_4 Methyl oder Ethyl, steht R_7 für Methyl, Ethyl oder Methoxy,
 15 oder bedeuten R_6 und R_7 zusammen Tetrametylen, Pentamethylen oder $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$.

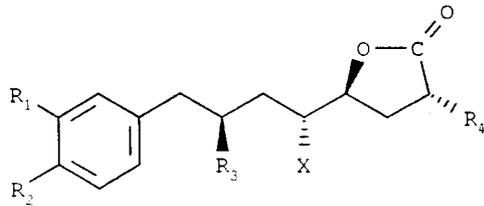
Ein anderer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel III

20



und bevorzugt Verbindungen der Formel IIIa

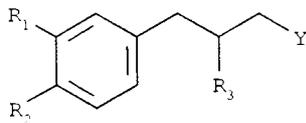
25



(IIIa),

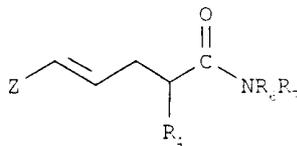
worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und X die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen. Besonders bevorzugt bedeutet R_1 1-Methoxy-prop-3-yloxy, steht R_2 für Methoxy, stellen R_3 und R_4 Isopropyl dar und bedeutet X Cl, Br oder I.

- 10 Die Verbindungen der Formel II sind erhältlich, indem man eine Verbindung der Formel VI



(VI),

- 15 als Racemat oder Enantiomere, mit einer Verbindung der Formel VII, als Racemat oder Enantiomere,



(VII),

- 20 worin R_1 bis R_4 , R_c und R_d die die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen, Y Cl, Br oder I und Z Cl, Br oder I bedeuten, in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalimetalls umgesetzt. Y und Z bedeuten bevorzugt Br und besonders Cl.

Die Kopplung von Grignardreagentien mit Alkenylhalogeniden in einem Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Dioxan als Lösungsmittel in Gegenwart von katalytischen Mengen eines löslichen Metallkomplexes, zum Beispiel Eisenkomplexes wie
5 Eisenacetylacetonat, und in Gegenwart von mehr als äquimolaren Mengen eines die Metallkomplexe stabilisierenden Lösungsmittels, zum Beispiel N-Methylpyrrolidon, wird von G. Cahiez et al. in Synthesis (1998), Seiten 1199-1200 beschrieben. Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel -50
10 bis 80 °C, bevorzugt -20 bis 50 °C betragen. Katalytische Mengen kann zum Beispiel 0,1 bis 20 Gew.-% bedeuten, bezogen auf eine Verbindung der Formel VII. Zweckmässig wird die Umsetzung so geführt, dass man zunächst eine Verbindung der Formel VI in eine Grignardverbindung (zum Beispiel mit
15 Magnesium) umwandelt und dann eine Lösung der Verbindung der Formel VII, Metallkomplex und N-Methylpyrrolidon zugibt, oder umgekehrt.

Es wurde überraschend gefunden, dass es vorteilhaft ist,
20 wenn man nur katalytische Mengen eines die Metallkomplexe stabilisierenden Lösungsmittels, zum Beispiel N-Methylpyrrolidon verwendet. Katalytische Mengen kann zum Beispiel 1 bis 10 Mol-%, bevorzugt 1 bis 5 Mol-%, bezogen auf die Verbindungen der Formeln VI oder VII.

25

Verbindungen der Formel VI in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren sind bekannt oder nach analogen Verfahren herstellbar. Man kann zum Beispiel R_1R_2 -Phenylaldehyd mit R_3 -Diethoxyphosphorylessigsäureester zu 2- R_3 -3-(R_1R_2 -Phenyl)-acrylsäure-
30 estern umsetzen, diese zu entsprechenden Propionsäureestern hydrieren, dann die Estergruppe verseifen und die Carbonsäure zum Alkohol reduzieren, und schliesslich die Hydroxylgruppe mit Halogen substituieren. Enantiomere sind über eine Racematspaltung der Carbonsäuren mit zum Beispiel Chinin,
35 oder über eine enzymatische Racematspaltung der entsprechenden Carbonsäureester erhältlich. Einzelheiten sind in den

Beispielen beschrieben. Eine mögliche asymmetrische Synthese von Verbindungen der Formel VI ist in der EP-A-0 678 503 beschrieben.

5 Die Verbindungen der Formel VII in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren sind neu und ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Ihre Herstellung kann durch Umsetzung von metalliertem Isovaleriansäureestern (zum Beispiel Lithium-Isovaleriansäureestern) mit 1,3-Tanshalogenpropen, anschliessender
 10 Halogenierung der gebildeten Carbonsäure zum Säurehalogenid und Umsetzung mit einem sekundären Amin erfolgen. Die Koppelung von Isovaleriansäure mit Tans-1,3-halogenpropen kann nach der von D. A. Evans in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, 1984 (Academic Press Inc.), Seiten 2-110 beschriebenen
 15 asymmetrisch durchgeführt werden. Weitere Einzelheiten sind in den Beispielen beschrieben. Enantiomere sind über eine Racematspaltung der Carbonsäuren mit zum Beispiel Cinchonidin, oder über eine enzymatische Racematspaltung der entsprechenden Carbonsäureester erhältlich. Einzelheiten sind
 20 in den Beispielen beschrieben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel VII in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren



und bevorzugt Verbindungen der Formel VIIa



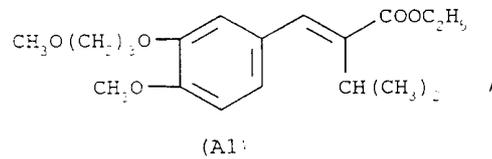
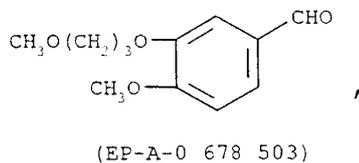
worin R_4 , R_6 und R_7 die die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen, und Z für Cl, Br oder I und bevorzugt für Cl steht.

5 Mit der Wahl der Zwischenprodukte der Formel II können die an sich komplexen Verbindungen der Formel I in konvergenter und einfacher Weise hergestellt werden, was speziell auch für eine enantio- beziehungsweise diastereoselektive Synthese gilt. Die Gesamtausbeute über die Verfahrensstufen a) 10 bis d) kann bis zu 25% und sogar 30% und mehr betragen, was eine industrielle Anwendung ermöglicht.

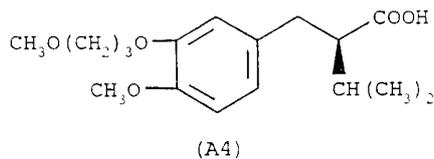
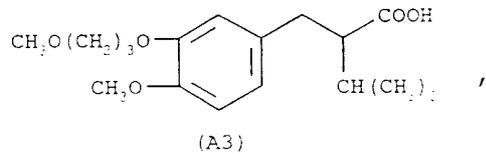
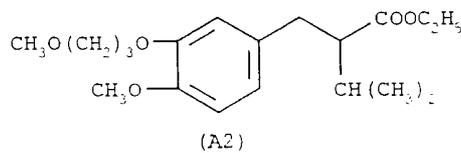
Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

15

A) Herstellung von Verbindungen der Formel VI



20



25

Beispiel A1:

Zu einer Mischung von 18,8 g Kalium-tert.-butylat und 360 ml Tetrahydrofuran wird während 20 Minuten bei Raumtemperatur eine Lösung von 44,5 g 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-methyl-
5 buttersäure-ethylester in 60 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten wird eine Lösung von 25,0 g 4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzaldehyd (EP 0 678 503) in 100 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 14 Stunden wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer (Rotavapor) einge-
10 engt und der Rückstand zwischen Diethylether (3 x), Wasser (1x) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie
15 (SiO₂ 60F / Essigsäureethylester (Essigester) / Hexan 2:3) die Titelverbindung A1 als leicht gelbliches Oel erhalten (28,4 g, 75 %): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,15 - 1,42 (m, 9H), 2,12 (m, 2H), 2,70 - 3,30 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,85 - 4,35 (m, 7H), 6,40 - 7,50 (m, 4H) ppm.

20

Beispiel A2:

26 g A1 werden in Gegenwart von 13 g RaNi in 500 ml Ethanol für 6 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und am Rotavapor
25 eingeengt. Aus dem Rückstand wird mittels Flaschromatographie (SiO₂ 60F/Essigester/Hexan 1:1) die Titelverbindung A2 als farbloses Oel erhalten (24,7 g, 94 %): ¹H-NMR (400Hz, CDCl₃, δ): 1,00 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,38 (s, 3H),
30 3,60 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,68 - 6,80 (m, 3H) ppm.

Beispiel A3:

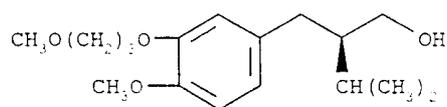
Eine Mischung aus 27 g A2, 60 ml Ethanol und 60 ml 2N
35 Natronlauge wird während 24 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser aufgenommen und mit Diethylether (2 x 200 ml) gewaschen. Die wässrige Phase

wird mit 2N Salzsäure angesäuert und mit Essigester (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie
 5 (SiO₂ 60F / Dichlormethan / Methanol 20:1) die Titelverbindung A3 als leicht gelbliches Oel erhalten (23,1 g, 93 %): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0,90 - 1,00 (m, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 6,60
 10 - 6,90 (m, 3H), 11,95 (s, 1H) ppm.

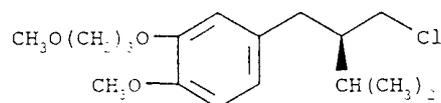
Beispiel A4: Racematspaltung von Verbindung A3

5,0 g A3 werden in 15 ml Isopropanol und 210 ml Diisopropylether gelöst. Nach Zugabe von 2,61 g Chinin und 1,235 ml
 15 Triethylamin wird das Gemisch unter Rühren im Oelbad auf 50 °C erwärmt. Das Oelbad wird sodann entfernt und die klare Lösung mit 220 mg fein pulverisiertem Salz von A4 mit Chinin angeimpft. Man rührt während 2 Stunden bei Raumtemperatur und anschliessend noch 2 Stunden unter Eiskühlung. Der
 20 Niederschlag wird abfiltriert, mit 2 mal 50 ml eiskaltem Diisopropylether gewaschen und anschliessend im Vakuum bei 50 °C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 4,22 g des angereicherten Salzes von A4 mit Chinin; Smp. 123 °C. Das so erhaltene Salz wird zwischen 250 ml Diethylether und 50
 25 ml 1N HCl verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 2,22 g (44,4%) der angereicherten Verbindung A4.

30



(EP-A-0 678 503)

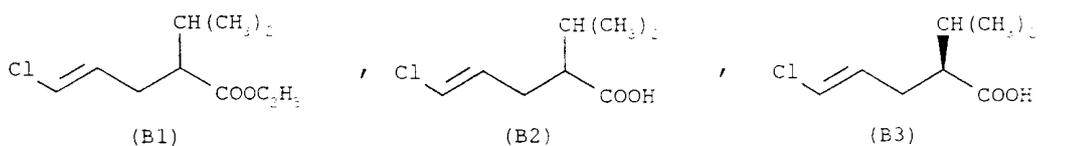


(A5)

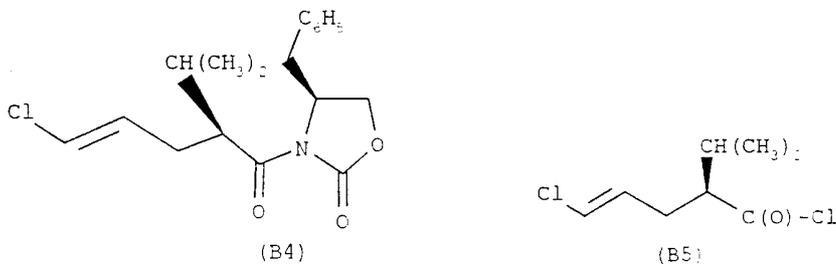
Beispiel A5:

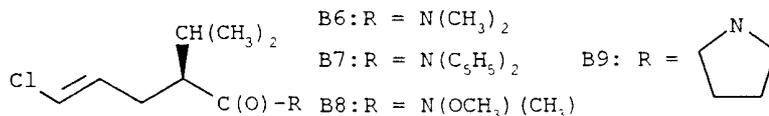
Eine gerührte Lösung von 174 g 2R-[4-Methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-benzyl]-3-methyl-butan-1-ol [EP 0678 503] und 1,3 l Tetrachlorkohlenstoff wird auf 10° C gekühlt. Es werden 393 ml Trioctylphosphin zugetropft und die Reaktionslösung anschliessend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird vollständig eingedampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid (3x) und Wasser (1x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, 10 filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F / Essigester - Hexan 1:9) gereinigt und nach Kristallisation (Hexan bei -50° C) die Titelverbindung A5 als weisser Feststoff erhalten (152,3 g, 82 %): Schmelzpunkt 51-52 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,0 (m, 6H), 1,71 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 6,65 - 6,85 (m, 3H) ppm.

20

B) Herstellung von Verbindungen der Formel VII

25



Beispiel B1:

5 Eine gerührte Lösung von 24,9 ml Diisopropylamin und 240 ml Tetrahydrofuran wird auf minus 15 °C gekühlt und während 10 Minuten mit 100 ml 1,6 M n-Butyllithiumlösung (in Hexan) versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten bei -15 °C nachgerührt und anschliessend wird während 30 Minuten eine Lösung von

10 24,1 ml Isovaleriansäureethylester in 80 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Mischung wird weitere 5 Minuten bei -15° C gerührt und dann nacheinander mit 19,5 g trans-1,3-Dichlorpropen und 2,4 g Natriumiodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 16 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und an-

15 schliessend mit 500 ml 10%-iger wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Mischung wird mit Diethylether extrahiert (3x) und die organischen Phasen nacheinander mit Wasser (1x), 0,1 M Natriumthiosulfatlösung (1x) und Sole (1x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden

20 mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Destillation die Titelverbindung B1 als farbloses Oel erhalten (24,8 g, 76 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0,95 (m, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,20 - 2,40 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 5,80 - 6,10 (m, 2H) ppm.

25

Beispiel B2:

Eine Lösung von 150,2 g B1, 500 ml Ethanol und 500 ml 2N Natronlauge wird während 18 Stunden am Rückfluss gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wird das Ethanol abgedampft, die

30 wässrige Lösung mit 1N Salzsäure angesäuert und mit Diethylether (3x) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F / Dichlor-

methan / Methanol 20:1) die Titelverbindung B2 als leicht oranges Oel erhalten (83,7 g, 65 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,03 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 2,20 - 2,45 (m, 3H), 5,80 - 6,10 (m, 2H) ppm.

5

Beispiel B3a: Racematspaltung von Verbindung B2

5,0 g B2, 5,0 g Cinchonidin und 1,98 ml Triethylamin werden in 150 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und während 15 Minuten unter Rückfluss gerührt. Das Oelbad wird entfernt und die
10 klare Lösung mit einem Salz von B3 mit Cinchonidin angeimpft. Man rührt während 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschliessend noch 1 Stunde unter Eiskühlung. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit 2 mal 25 ml eiskaltem Aceton gewaschen und anschliessend im Vakuum bei 50 °C bis zur Gewichtskon-
15 stanz getrocknet. Man erhält 6,16 g (46,3%) des angereicherten Salzes von B3 mit Cinchonidin; Schmelzpunkt 149 °C. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton erhält man 4,20 g (31,6%) des angereicherten Salzes von B3 mit Cinchonidin, Schmelzpunkt 155 °C. Das so erhaltene Salz wird zwischen 250
20 ml Diethylether und 50 ml 1N HCl verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,58 g (31,6%) der angereicherten Verbindung B3 als farbloses Oel.

25

Beispiel B3b: Asymmetrische Synthese von B3

Zu einer bei 0° C gerührten Lösung von 155 g B4, 1,3 l Tetrahydrofuran und 0,44 l Wasser werden während 15 Minuten
30 315 ml 30%-ige Wasserstoffperoxidlösung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird mit 22,1 g Lithiumhydroxid versetzt, anschliessend das Kühlbad entfernt und dann 5 Stunden bei 0 - 20° C nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird wiederum auf 0° C gekühlt und während 30 Minuten eine Lösung von 350 g
35 Natriumsulfit in 1,4 l Wasser zugetropft. Durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wird auf pH 9,8 gestellt. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und aus dem Filtrat das

Tetrahydrofuran abgedampft. Die erhaltene wässrige Lösung wird mit Methylenchlorid (3x 3 l) gewaschen. Die Wasserphase wird mit wässriger Salzsäure auf pH 3,0 gestellt und dann mit Methylenchlorid (3x 2l) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Destillation die Titelverbindung B3 als farbloses Oel erhalten. (142 g, 87 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,02 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 2,25 - 2,45 (m, 2H), 5,85 - 6,10 (m, 2H) ppm.

10

Beispiel B4:

Eine Lösung von 290 g 4S-Benzyl-3-(3-methyl-butyryl)-oxazolidin-2-one in 0,58 l Tetrahydrofuran wird auf -78 °C gekühlt und während 65 Minuten 1,14 l 1 M Lithiumhexamethyldisilazid (in Tetrahydrofuran) zugetropft. Das Gemisch wird noch 1 Stunde bei -78 °C nachgerührt und anschliessend mit der vorbereiteten Lösung von trans-1-Chloro-3-iod-propen in Tetrahydrofuran versetzt. Man lässt die Temperatur auf 0 °C steigen und rührt noch weitere 20 Stunden nach. Das Reaktionsgemisch wird mit 500 ml 10%-iger Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Diethylether extrahiert (2x 1 l). Die organischen Phasen werden mit Wasser (1x 1 l) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F / Essigester/Hexan 5:1) die Titelverbindung B4 als leicht oranges Oel erhalten (582 g, 78 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0,85 (m, 6H), 2,02 (m, 1H), 2,3 - 2,55 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,80 - 6,10 (m, 2H), 7,15 - 7,40 (m, 5H) ppm.

Herstellung von trans- 1-Chlor-3-iod-propen: Eine Lösung von 184,7 g trans-1,3-Dichlorpropen in 0,58 l Tetrahydrofuran wird mit 266,1 g Natriumiodid versetzt und unter Lichtabschluss während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird klarfiltriert und das Filtrat roh eingesetzt.

35

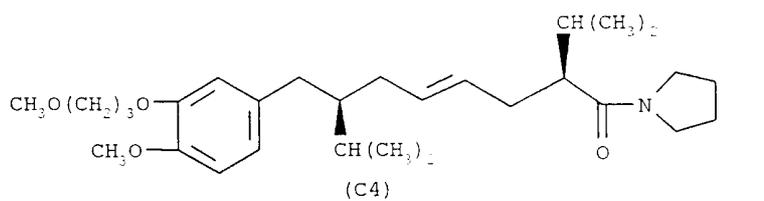
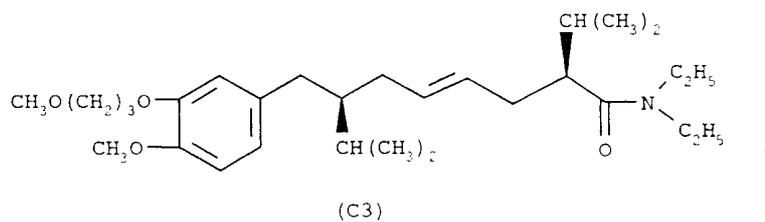
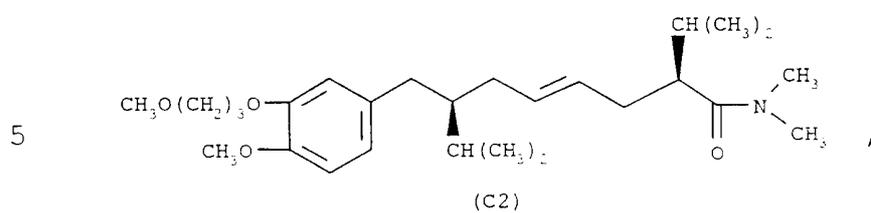
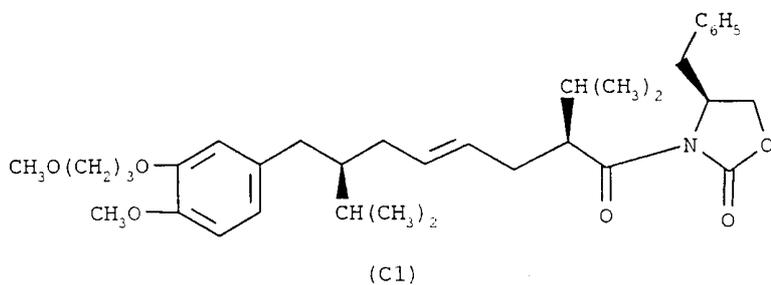
Beispiel B5:

Eine Lösung von 4,54 g B3 in 25 ml Toluol wird bei Raumtemperatur mit 4,42 ml Oxalylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und
5 anschliessend während 1 Minute mit 0,052 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zum Rückfluss erwärmt und 1 Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhält die
10 Titelverbindung B5 als farbloses Oel: (4,43 g, 88 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,02 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 5,80 - 6,10 (m, 2H) ppm.

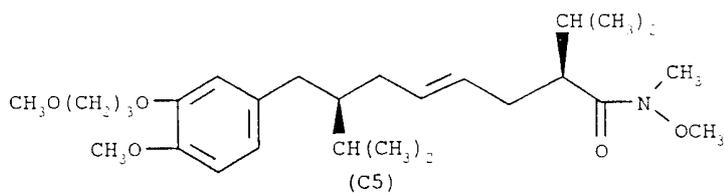
Beispiel B6:

15 Eine Lösung von 1,53 g Dimethylamin, 3,66 ml Pyridin und 25 ml Dichlormethan wird auf 0 °C gekühlt und anschliessend 4,42 g B5 in 25 ml Dichlormethan bei 0 bis -10° C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 2 Stunden bei 0 °C weitergerührt und anschliessend am Rotavapor eingedampft.
20 Der Rückstand wird zwischen Diethylether (2x) und 2N Salzsäure (3x), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1x) und gesättigter Kochsalzlösung verteilt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird destilliert und die
25 Titelverbindung B6 als farbloses Oel erhalten: (4,13 g, 89 %). $[\alpha]_D^{25} = -7,3$ (c 1, Chloroform). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0,90 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 2,35 - 2,50 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 5,80 - 6,10 (m, 2H) ppm.

30 Analog Beispiel B6 werden aus dem Säurechlorid B5 und den entsprechenden Aminen, die Derivate B7, B8 und B9 hergestellt.

C) Herstellung von Verbindungen der Formel II

10



Beispiel C1:

Eine Mischung von 4,28 g Magnesium-Pulver und 50 ml Tetrahydrofuran wird auf 60 °C erwärmt und dann während 2 Minuten mit 0,30 ml 1,2-Dibromethan versetzt (sichtbare exotherme
5 Reaktion). Eine Lösung aus 13,85 g A5, 1,6 ml 1,2-Dibromethan und 130 ml Tetrahydrofuran wird während 15 Minuten bei 60 - 64° C zugetropft. Das Gemisch wird noch 30 Minuten am Rückfluss gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon klar-
10 filtriert und das Filtrat in einem zweiten Reaktionsgefäss auf -2 °C gekühlt. Eine Lösung von 13,43 g B4, 0,71 g Eisen (III)-acetylacetonat, 0,192 ml N-Methylpyrrolidon und 80 ml Tetrahydrofuran wird bei -2 bis 5 °C während 2 Minuten zuge-
15 tropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 10 Minuten bei 0 °C nachgerührt und anschliessend mit 140 ml 2N Salzsäure versetzt. Man extrahiert mit Diethylether (2x) und wäscht die organischen Phasen nacheinander mit Wasser (1x) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet,
20 filtriert und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F / Diethylether / Hexan 1:1) die Titelverbindung C1 als farbloses Öl erhalten (13,7 g, 59 %): TLC R_f = 0,11 (Diethylether / Hexan 1:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 0,81 - 0,90 (m, 6H), 0,97 (d, 6H),
25 1,52 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,84 - 1,91 (m, 1H), 1,93 - 2,03 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,31 - 2,39 (m, 2), 2,41 - 2,59 (m, 3H), 3,29 (dd, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,03 - 4,16 (m, 4H), 4,67 (m, 1H),
30 5,37 - 5,5. (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,14 - 7,34 (m, 5H) ppm.

Beispiel C2:

Eine Mischung von 10,7 g Magnesium-Pulver und 120 ml Tetrahydrofuran wird auf 60 °C erwärmt und dann während 2
35 Minuten mit 0,74 ml 1,2-Dibromethan versetzt (sichtbare exotherme Reaktion). Eine Lösung aus 34,6 g A5, 4,0 ml 1,2-

Dibromethan und 320 ml Tetrahydrofuran wird während 15 Minuten bei 62 - 64 °C zugetropft. Das Gemisch wird noch 30 Minuten am Rückfluss gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon

5 klarfiltriert und die erhaltene Grignardlösung während 10 Minuten zu einer Lösung von 20,4 g B4, 0,240 ml N-Methylpyrrolidon, 0,88 g Eisen (III)-acetylacetonat in 200 ml Tetrahydrofuran, bei - 5 bis 0°C, getropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 15 Minuten bei 0° C nachgerührt und

10 anschliessend bei 0 bis 10°C mit 320 ml 2N Salzsäure versetzt. Man extrahiert nun mit Diethylether (3x 500 ml) und wäscht die organischen Phasen nacheinander mit Wasser (1x 400 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1x 400 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit

15 Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F / Diethylether / Hexan 2:1) die Titelverbindung C2 als leicht gelbliches Oel erhalten (36,2 g, 81 %): TLC R_f = 0,09 (Diethylether / Hexan 2:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ):

20 0,82 - 0,99 (m, 12H), 1,49 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,78 - 1,98 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,17 - 2,41 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 5,26 - 5,34 (m, 1H), 5,36 - 5,44 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,78 (d, 1H) ppm.

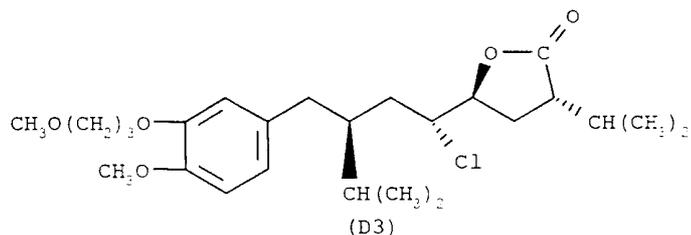
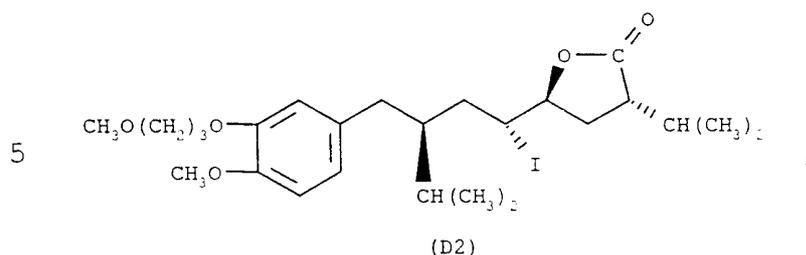
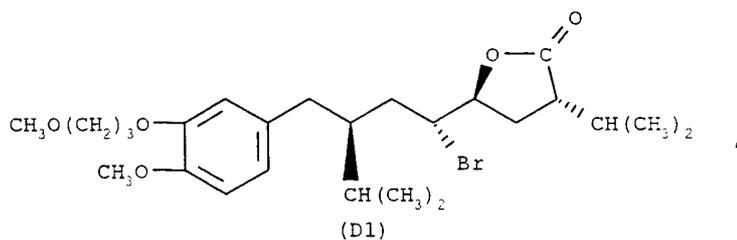
25

Analog Beispiel C2 werden durch Umsetzen von der Verbindung A5 mit den Verbindungen B7, B8 und B9 die Verbindungen C3, C4 und C5 hergestellt.

30

35

D) Halolaktonisierung

Beispiel D1:

- 10 Eine Lösung von 34,2 g C2 und 385 ml Tetrahydrofuran wird mit 3,85 ml Wasser versetzt und unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Dann wird abwechslungsweise 10 mal 1,03 ml 42,5 %-ige o-Phosphorsäure und 10 mal 1,5 g N-Bromsuccinimid im Abstand von jeweils 3 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird
- 15 noch 90 Minuten bei 0° C nachgerührt und anschliessend während 10 Minuten in 600 ml auf 0 °C gekühlte Natriumhydrogensulfidlösung eingetragen. Die Mischung wird noch 15 Minuten bei 0 °C gerührt und anschliessend mit Diethylether (1x 1 l und 2x 0.5 l) extrahiert. Die organischen Phasen werden
- 20 nacheinander mit 1N Salzsäure (1x 0.6 l), Wasser (1x 0.6 l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (1x 0.6 l) und Sole (1x 0.6 l) gewaschen, mit Natriumsulfat getrock-

net und am Rotavapor eingeeengt. Aus dem Rückstand wird durch Kristallisation (Diisopropylether-Hexan 1:2 bei -25 °C) die Titelverbindung D1 als weisses Kristallisat erhalten (27,5 g, 72 %): Schmelzpunkt 48 - 49 °C; TLC $R_f = 0,09$ (Diethylether / Hexan 2:1); $[\alpha]_D^{25} = 44,2$ (c 1, Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,85 - 1,07 (m, 12H), 1,57 - 1,65 (m, 1H), 1,79 - 2,00 (m, 3H), 2,07 - 2,27 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d, 1H) ppm. D1 kann in analoger Weise auch aus C3, C4 und C5 hergestellt werden.

Beispiel D2:

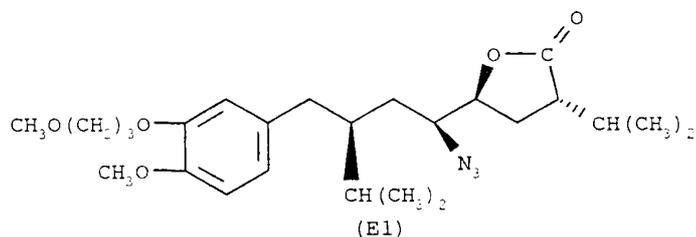
Eine Mischung von 1,72 g C1, 36 ml Dichlormethan und 12 ml Wasser wird mit 0,56 g N-Bromsuccinimid versetzt und während 24 Stunden bei 35 °C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 0,1 N Natriumthiosulfatlösung und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingeeengt. Aus dem Rückstand wird nach Flashchromatographie (SiO_2 60F / Diethylether / Hexan 1:1) und Kristallisation (Diisopropylether/Hexan 1:2 bei -25 °C) die Titelverbindung D1 als weisses Kristallisat erhalten (0,61 g, 41 %).

In ähnlicher Weise werden aus C2 die Derivate D2 und D3 erhalten:

D2: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,85 - 1,07 (m, 12H), 1,57 - 1,66 (m, 1H), 1,69 - 1,93 (m, 3H), 2,04 - 2,26 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,77 (dd, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 4,20 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80 (d, 1H) ppm.

D3: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,85 - 1,07 (m, 12H), 1,47 - 1,55 (m, 1H), 1,75 - 1,97 (m, 3H), 2,07 - 2,27 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,74 (dd, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d, 1H) ppm.

E) Azidierung

5 Beispiel E1:

Eine Mischung von 63,1 g D1, 39,0 g Natriumazid und 450 ml Tripropylenglykol und 150 ml Wasser wird während 41 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit 30 ml Dimethylamino-1-propylamin ver-

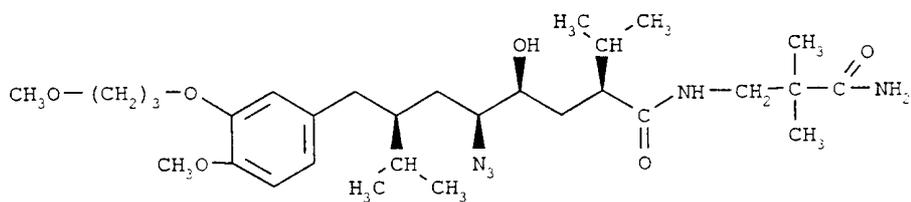
10 setzt und anschliessend während 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 750 ml Wasser gegossen und mit tert.-Butylmethylether (3x 750 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 750 ml

15 0.5 N HCl, 750 ml NaHCO₃ (5%-ig in Wasser), Wasser (3x 750 ml) und 750 ml Sole gewaschen. Die organischen Phasen werden mit 150 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Aus dem Rückstand wird mittels

Flashchromatographie (SiO₂ 60F / Essigester / Hexan 1:3) die Titelverbindung E1 als leicht farbloses Oel erhalten (32.1

20 g, 58 %): 0,89 - 0,98 (m, 9H), 1,03 (d, 3H), 1,33 -1,41 (m, 1H), 1,65 - 1,85 (m, 3H), 1,91 -2,01 (m, 1H), 2,02 - 2,20 (m, 4H), 2,42 - 2,49 (m, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 2,92 - 2,97 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 4,27 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d,

25 1H) ppm.

F) Amidierung des Lactons

(F1)

5 Beispiel F1:

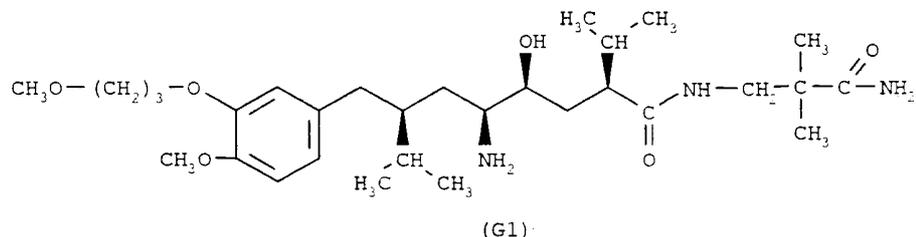
Eine Mischung von 59,1 g (HPLC-Gehalt: 93,8 %-ig) E1, 41,82 g 3-Amino-2,2-dimethyl-propionamide, 2,28 g 2-Hydroxypyridin in 59,1 ml Triethylamin wird während 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Dann werden 33 ml Triethylamin während 0,5 Stunden

10 abdestilliert und der Rückstand weitere 8,5 Stunden bei 90 °C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird zwischen Essigester (3x 500 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (1x 500 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1x 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100g Natriumsulfat getrocknet, 15

filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird getrocknet und die rohe Titelverbindung F1 als Oel erhalten (78,4g, quantitativ) (HPLC-Gehalt: 88,5 %-ig):

TLC $R_f = 0,13$ (Essigester / Hexan 4:1); Chromatographierte

20 Probe: TLC $R_f = 0,13$ (Essigester / Hexan 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0,85 - 0,96 (m, 12H), 1,23 (s, 6H), 1,30 - 1,40 (m, 1H), 1,53 - 1,80 (m, 5H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 2,06 - 2,14 (m, 3H), 2,45 - 2,57 (m, 2H), 2,87 - 2,92 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,32 - 3,52 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 5,51 (bs, 1H), 6,01 (bs, 1H), 6,43 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d, 1H) ppm.

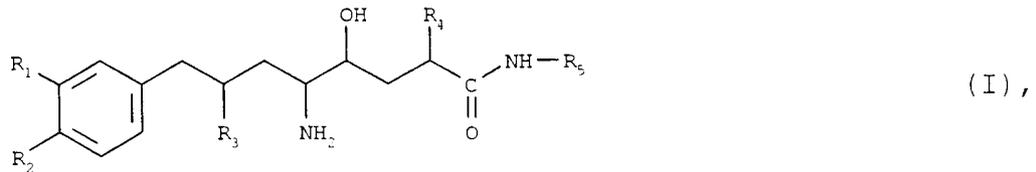
G) Hydrierung der AzidgruppeBeispiel G1:

- 5 78,4 g (HPLC-Gehalt: 88,5 %-ig) F1 (roh) werden in Gegenwart von 3,92 g Pd/C 5% und 7,2 ml Ethanolamin in 700 ml tert.-Butylmethylether für 3 Stunden bei Raumtemperatur und 3,0 bar hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Katalysator mit 300 ml tert.-Butylmethylether gewaschen. Das
- 10 Filtrat wird nacheinander mit 400 ml 2N NaOH und 400 ml Sole gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit tert.-Butylmethylether (2 x 400 ml) nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 g Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit 7,31 g Fumarsäure ver-
- 15 setzt und in 200 ml Ethanol bei 35° C gelöst und klarfiltriert. Das Filtrat wird auf ein Totalgewicht von 104 g eingeengt und bei 35° C in 1,7 l Acetonitril gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 10 mg der Titelverbindung (Hemifumarat) angeimpft und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die
- 20 Suspension wird auf 0° C gekühlt und nach 2 Stunden abgenutscht. Der Rückstand wird mit Acetonitril (3 x 200 ml) gewaschen und anschliessend bei 35° C im Vakuum getrocknet. Man erhält die Titelverbindung (Hemifumarat) als weisse Kristalle (59,5 g, 81 % bezogen auf E1): ¹H NMR (360 MHz, DMSO-
- 25 d₆); δ 0,7 - 0,9 (m, 12H), 1,04 (s, 6H), 1,27 (m, 3H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 8,4, 8,0 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,2 - 3,5 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,80 (bs, 1H), 6,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (bs, 1H), 7,49 (t, J = 6 Hz, 1H).
- 30

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

5

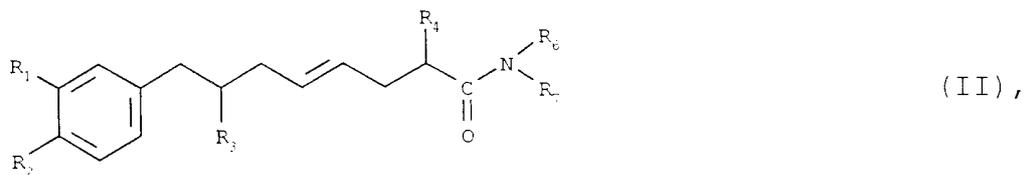


worin

R₁ und R₂ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-
 10 Halogenalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, oder C₁-
 C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyloxy darstellen, R₃ C₁-C₆-Alkyl bedeutet,
 R₄ für C₁-C₆-Alkyl steht, und R₅ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxy-
 alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkanoyloxy-C₁-C₆-alkyl,
 C₁-C₆-Aminoalkyl, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Dialkyl-
 15 amino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkanoylamido-C₁-C₆-alkyl, HO(O)C-C₁-
 C₆-alkyl, C₁-C₆-AlkylO-(O)C-C₁-C₆-alkyl, H₂N-C(O)-C₁-C₆-alkyl,
 C₁-C₆-Alkyl-HN-C(O)-C₁-C₆-alkyl oder (C₁-C₆-Al-
 kyl)₂N-C(O)-C₁-C₆-alkyl darstellt, **dadurch gekennzeichnet, dass man**

a) eine Verbindung der Formel II

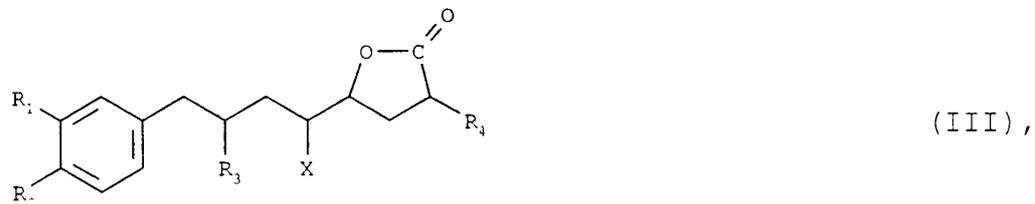
20



worin

R₃ C₁-C₆-Alkyl darstellt, R₇ C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy
 25 bedeutet, oder R₆ und R₇ zusammen gegebenenfalls mit C₁-C₄-
 Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes Tetramethylen, Pen-
 tamethylen, 3-Oxa-1,5-Pentylen oder -CH₂CH₂O-C(O)- sind, mit
 einem Halogenierungsmittel in Gegenwart von Wasser und

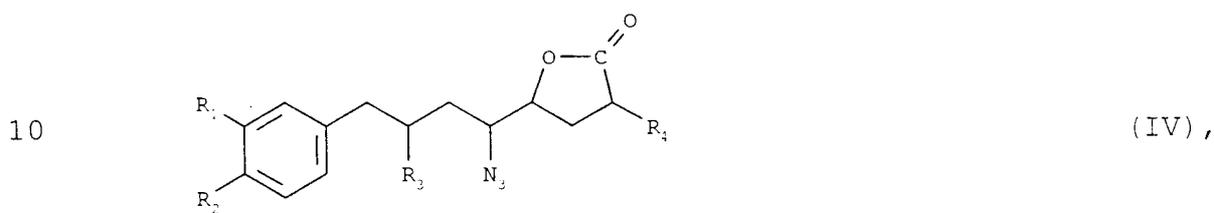
gegebenenfalls einer Säure zu einer Verbindung der Formel III umsetzt,



5

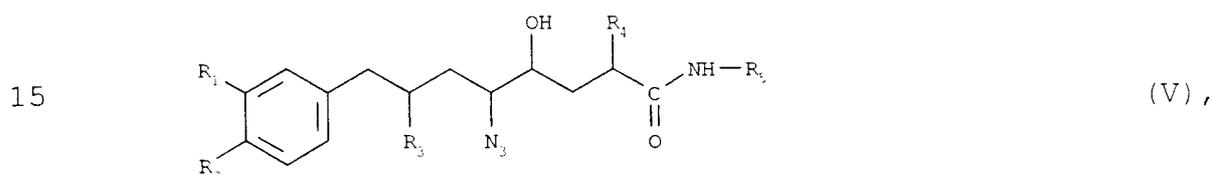
worin X für Cl, Br oder I steht,

b) die Verbindung der Formel III mit einem Azidierungsmittel zu einer Verbindung der Formel IV umsetzt,



10

c) danach die Verbindung der Formel IV mit einem Amin der Formel R_5-NH_2 zu einer Verbindung der Formel V umsetzt,



15

und

d) zur Herstellung der Verbindung der Formel I die Azidgruppe der Verbindung der Formel V zur Amingruppe reduziert, und dann die Verbindungen der Formel I isoliert, gegebenenfalls unter Zugabe einer salzbildenden Säure.

20

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** R_1 C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-Alkyloxy bedeutet, R_2 C₁-C₄-Alkoxy darstellt, R_3 C₁-C₄-Alkyl ist, R_4 C₁-C₄-Alkyl bedeutet und R_5 für gegebenenfalls N-Mono- oder N-Di-C₁-C₄-Alkyl substituiertes H₂NC(O)-C₁-C₆-Alkyl steht.

3. Verfahren gemäss Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** R_1 1-Methoxyprop-3-yloxy und R_2 Methoxy bedeuten.

4. Verfahren gemäss Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** R_3 und R_4 je Isopropyl darstellen.

5. Verfahren gemäss Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** R_5 für H₂NC(O)-C₁-C₆-Alkyl steht.

15

6. Verfahren gemäss Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** R_1 Methoxy-C₂-C₄-Alkyloxy bedeutet, R_2 Methoxy oder Ethoxy darstellt, R_3 C₂-C₄-Alkyl ist, R_4 C₂-C₄-Alkyl bedeutet und R_5 für H₂NC(O)-C₁-C₆-Alkyl steht.

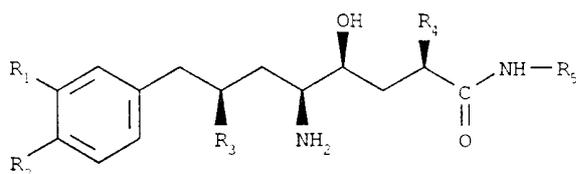
20

7. Verfahren gemäss Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** R_1 3-Methoxy-prop-3-yloxy bedeutet, R_2 Methoxy darstellt, R_3 und R_4 je für 1-Methyleth-1-yl stehen, und R_5 H₂NC(O)-[C(CH₃)₂]-CH₂- darstellt.

25

8. Verfahren gemäss den Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** man Diastereomere der Formel Ia herstellt

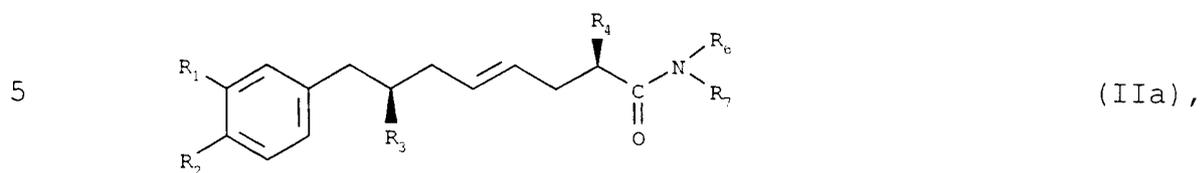
30



(Ia),

worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, indem man

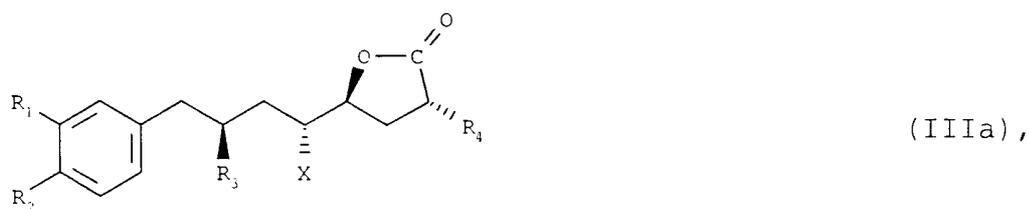
a) eine Verbindung der Formel IIa



worin

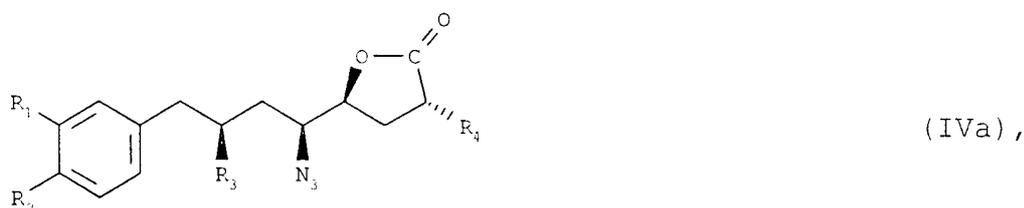
R_5 und R_7 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Halogenierungsmittel in Gegenwart von Wasser und gegebenenfalls einer Säure zu einer Verbindung der Formel

10 IIIa umsetzt,

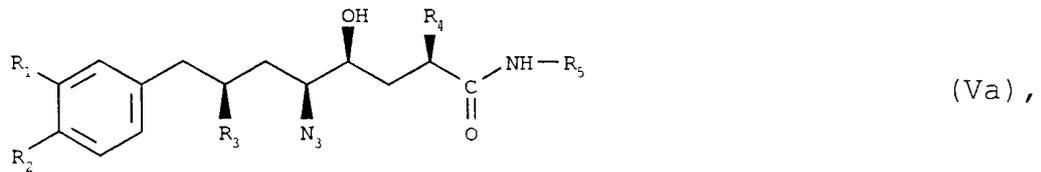


worin X für Cl, Br oder I steht,

15 b) die Verbindung der Formel IIIa mit einem Azidierungsmittel zu einer Verbindung der Formel IVa umsetzt,



20 c) danach die Verbindung der Formel IVa mit einem Amin der Formel R_5-NH_2 zu einer Verbindung der Formel Va umsetzt,

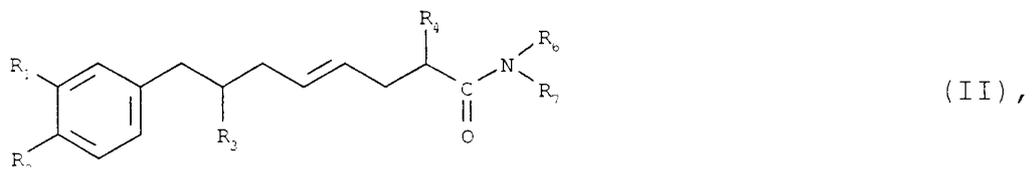


und

- 5 d) zur Herstellung der Verbindung der Formel Ia die Azidgruppe der Verbindung der Formel Va zur Aminogruppe reduziert, und dann die Verbindungen der Formel Ia isoliert, gegebenenfalls unter Zugabe einer salzbildenden Säure.
- 10 9. Verfahren gemäss Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₁ für CH₃O-(CH₂)₃-O- steht, R₂ CH₃O- bedeutet, R₃ und R₄ je 1-Methylethyl darstellen, und R₅ -CH₂-(C(CH₃)₂)-C(O)-NH₂ bedeutet.

10. Verbindungen der Formel II

15

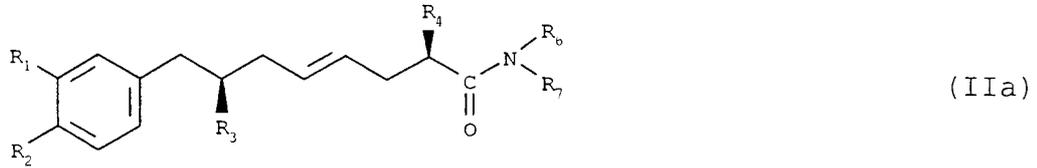


worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ und R₇ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

20

11. Verbindungen gemäss Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₁ 1-Methoxy-prop-3-yloxy bedeutet, R₂ für Methoxy steht, R₃ und R₄ Isopropyl darstellen, und R₆ Methyl oder Ethyl bedeutet, R₇ für Methyl, Ethyl oder Methoxy steht, oder
- 25 R₆ und R₇ zusammen Tetramethylen, Pentamethylen oder -CH(CH₂C₆H₅)CH₂-O-C(O)- bedeuten.

12. Verbindungen gemäss Ansprüchen 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel IIa

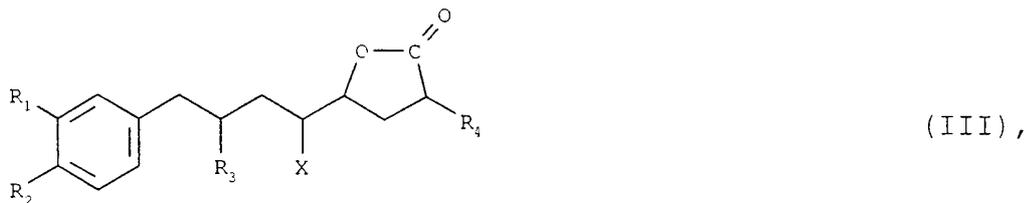


5

entsprechen, worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 und R_7 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

13. Verbindungen der Formel III

10



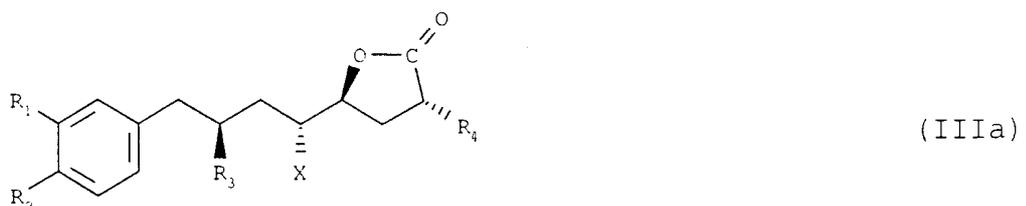
worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

15

14. Verbindungen gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 1-Methoxy-prop-3-yloxy bedeutet, R_2 für Methoxy steht, R_3 und R_4 Isopropyl darstellen und X Cl, Br oder I bedeutet.

20

15. Verbindungen gemäss Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel IIIa



entsprechen, worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

16. Verbindungen der Formel VII in Form ihrer Racemate oder
5 Enantiomeren



worin R_4 , R_6 und R_7 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
10 haben, und Z für Cl, Br oder I steht.

17. Verbindungen gemäss Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet,**
dass R_4 1-Methylethyl bedeutet, Z für Cl steht, und R_6 Methyl
oder Ethyl bedeutet, R_7 für Methyl, Ethyl oder Methoxy steht,
15 oder R_6 und R_7 zusammen Tetramethylen, Pentamethylen oder -
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{-O-}$ bedeuten.

18. Verbindungen gemäss Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet,**
dass sie der Formel VIIa
20



entsprechen, worin R_4 , R_6 und R_7 die in Anspruch 1 angegebenen
Bedeutungen haben, und Z für Cl, Br oder I steht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH 00/00384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07C231/12	C07C247/12
	C07D295/18	C07D263/24
		C07D307/32
	C07C233/09	C07C235/34
		C07C233/20
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07C C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 678 503 A (CIBA-GEIGY) 25 October 1995 (1995-10-25) cited in the application claims; examples	1, 10, 13, 16
A	PETER HEROLD ET AL.: "A Versatile and Stereocontrolled Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosters" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 54, no. 5, 3 March 1989 (1989-03-03), pages 1178-1185, XP002149098 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 Page 1179, Column 1, Schema I and second Paragraph	1
--- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "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 when the document is taken alone "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		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
3 October 2000	17/10/2000	
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer	
European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Zervas, B	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00384

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GÉRARD CAHIEZ ET AL.: "Highly Stereo- and Chemoselective Iron-Catalyzed Alkenylation of Organomagnesium Compounds" SYNTHESIS, no. 8, August 1998 (1998-08), pages 1199-1200, XP002149099 STUTT GART DE cited in the application the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 00/00384

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 678503 A	25-10-1995	AT 183997 T	15-09-1999
		AU 1642095 A	26-10-1995
		AU 699616 B	10-12-1998
		AU 1642195 A	26-10-1995
		AU 1642395 A	26-10-1995
		BR 1100656 A	06-06-2000
		CA 2147044 A	19-10-1995
		CA 2147052 A	19-10-1995
		CA 2147056 A	19-10-1995
		CN 1117960 A	06-03-1996
		CZ 9500976 A	15-11-1995
		DE 59506707 D	07-10-1999
		EP 0678514 A	25-10-1995
		EP 0678500 A	25-10-1995
		ES 2137478 T	16-12-1999
		FI 951771 A	19-10-1995
		FI 951772 A	19-10-1995
		FI 951773 A	19-10-1995
		HU 74074 A	28-10-1996
		HU 72110 A	28-03-1996
		HU 71701 A	29-01-1996
		JP 8053434 A	27-02-1996
		JP 8081430 A	26-03-1996
		JP 8027079 A	30-01-1996
		NO 951441 A	19-10-1995
		NO 951442 A	19-10-1995
		NO 951443 A	19-10-1995
		NZ 270936 A	24-06-1997
		NZ 270938 A	26-11-1996
		NZ 270939 A	20-12-1996
		US 5606078 A	25-02-1997
		US 5659065 A	19-08-1997
		US 5559111 A	24-09-1996
		US 5654445 A	05-08-1997
		US 5646143 A	08-07-1997
		US 5627182 A	06-05-1997
		US 5705658 A	06-01-1998
		ZA 9503050 A	08-11-1995
		ZA 9503051 A	18-10-1995
		ZA 9503052 A	18-10-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00384

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	C07C231/12 C07D295/18	C07C247/12 C07D263/24
	C07C233/09 C07D307/32	C07C235/34 C07C233/20
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07C C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 678 503 A (CIBA-GEIGY) 25. Oktober 1995 (1995-10-25) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele ---	1, 10, 13, 16
A	PETER HEROLD ET AL.: "A Versatile and Stereocontrolled Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosters" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 54, Nr. 5, 3. März 1989 (1989-03-03), Seiten 1178-1185, XP002149098 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 Seite 1179, Spalte 1, Schema I und zweiter Textabsatz --- -/--	1
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *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 allein aufgrund dieser Veröffentlichung 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 nahelegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
3. Oktober 2000		17/10/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Zervas, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GÉRARD CAHIEZ ET AL.: "Highly Stereo- and Chemoselective Iron-Catalyzed Alkenylation of Organomagnesium Compounds" SYNTHESIS, Nr. 8, August 1998 (1998-08), Seiten 1199-1200, XP002149099 STUTT GART DE in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00384

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 678503 A	25-10-1995	AT 183997 T	15-09-1999
		AU 1642095 A	26-10-1995
		AU 699616 B	10-12-1998
		AU 1642195 A	26-10-1995
		AU 1642395 A	26-10-1995
		BR 1100656 A	06-06-2000
		CA 2147044 A	19-10-1995
		CA 2147052 A	19-10-1995
		CA 2147056 A	19-10-1995
		CN 1117960 A	06-03-1996
		CZ 9500976 A	15-11-1995
		DE 59506707 D	07-10-1999
		EP 0678514 A	25-10-1995
		EP 0678500 A	25-10-1995
		ES 2137478 T	16-12-1999
		FI 951771 A	19-10-1995
		FI 951772 A	19-10-1995
		FI 951773 A	19-10-1995
		HU 74074 A	28-10-1996
		HU 72110 A	28-03-1996
		HU 71701 A	29-01-1996
		JP 8053434 A	27-02-1996
		JP 8081430 A	26-03-1996
		JP 8027079 A	30-01-1996
		NO 951441 A	19-10-1995
		NO 951442 A	19-10-1995
		NO 951443 A	19-10-1995
		NZ 270936 A	24-06-1997
		NZ 270938 A	26-11-1996
		NZ 270939 A	20-12-1996
		US 5606078 A	25-02-1997
		US 5659065 A	19-08-1997
		US 5559111 A	24-09-1996
		US 5654445 A	05-08-1997
		US 5646143 A	08-07-1997
		US 5627182 A	06-05-1997
		US 5705658 A	06-01-1998
		ZA 9503050 A	08-11-1995
		ZA 9503051 A	18-10-1995
		ZA 9503052 A	18-10-1995