



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 02 949 T2 2004.05.19**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 059 283 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 02 949.2**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 111 787.8**

(96) Europäischer Anmeldetag: **03.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.12.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.05.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **C07C 209/14**

**C07C 209/16, C07C 213/04, C07C 213/08,**

**C07C 217/52, C07C 233/52, C07C 309/27**

(30) Unionspriorität:

**99111418      11.06.1999      EP**

**00103588      21.02.2000      EP**

(73) Patentinhaber:

**F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH**

(74) Vertreter:

**Lederer & Keller, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Karpf, Martin, 4153 Reinach, CH; Trussardi, Rene,  
4127 Birsfelden, CH**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung des Neuraminidase-Inhibitoren ro-64-0796**

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

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

**Beschreibung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Mehrschritt-Verfahren zum Herstellen von 1,2-Diaminoverbindungen aus 1,2-Epoxiden, insbesondere 1,2-Diaminoverbindungen, die als Inhibitoren von viralen oder bakteriellen Neuraminidasen verwendbar sind, sowie spezielle Zwischenprodukte, die in dem Mehrschritt-Verfahren verwendbar sind.

[0002] WO-96/26933 beschreibt eine große Klasse von Verbindungen, die als Inhibitoren von viralen oder bakteriellen Neuraminidasen verwendbar sind und deren Herstellung. Diese Verbindungen umfassen ein sechsgliedriges, teilweise ungesättigtes carbocyclisches oder heterocyclisches Ringsystem, das mit verschiedenen unterschiedlichen Substituenten substituiert sein kann.

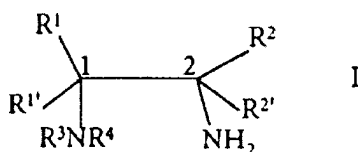
[0003] WO-98/07685 offenbart verschiedene Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der vorstehend genannten Klasse, die Cyclohexencarboxylat-derivate darstellen.

[0004] Eine besonders interessante Verbindung ist (3R,4R,5S)-5-Amino-4-acetylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester (C. U. Kim et al., J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 681-690). Ein Verfahren zur Herstellung von jener 1,2-Diaminoverbindung in 10 Schritten, ausgehend von Shikimisäure oder in 12 Schritten, ausgehend von Chinasäure, wird von J. C. Rohloff et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 4545-4550 beschrieben. Dieses Verfahren beinhaltet eine letztendliche 4-Schritt-Reaktionsfolge aus dem 1,2-Epoxid (1S,5R,6R)-5-(1-Ethyl-propoxy)-7-oxa-bicyclo-[4.1.0]hept-3-en-3-carbonsäureethylester über drei potenziell stark toxische und explosive Azidzwischenprodukte. Erfahrener Umgang und eine kostspielige Ausrüstung sind zur Ausführung eines solchen Verfahrens erforderlich. In einem technischen Verfahren sollte die Verwendung von Azidreagenzien und Azidzwischenprodukten vermieden werden.

[0005] Die durch die vorliegende Erfindung zu lösende Aufgabe bestand deshalb im Auffinden eines azidfreien Verfahrens zum Herstellen von 1,2-Diaminoverbindungen aus 1,2-Epoxiden.

[0006] Die Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung, wie nachstehend beschrieben und wie in den beigefügten Ansprüchen definiert, gelöst.

[0007] Die Erfindung stellt ein Verfahren zum Herstellen von 1,2-Diaminoverbindungen der Formel



und pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen davon bereit, worin

$R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  und  $R^{2'}$ , unabhängig voneinander, H, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkyl-( $C_{1-6}$ )-alkyl, Cycloalkyl-( $C_{2-6}$ )-alkenyl, Cycloalkyl-( $C_{2-6}$ )-alkynyl,

Heterocyclyl, Heterocyclyl-( $C_{1-6}$ )-alkyl, Heterocyclyl-( $C_{2-6}$ )-alkenyl, Heterocyclyl-( $C_{2-6}$ )-alkynyl, Aryl oder Aryl-( $C_{1-6}$ )-alkyl, Aryl-( $C_{2-6}$ )-alkenyl, Aryl-( $C_{2-6}$ )-alkynyl darstellen, oder

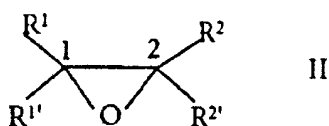
$R^1$  und  $R^2$ ,  $R^{1'}$  und  $R^{2'}$ ,  $R^1$  und  $R^2$  oder  $R^{1'}$  und  $R^{2'}$ , zusammengekommen mit den zwei Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein carbocyclisches oder heterocyclisches Ringsystem darstellen, oder  $R^1$  und  $R^{1'}$  oder  $R^2$  und  $R^{2'}$ , zusammengekommen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, ein carbocyclisches oder heterocyclisches Ringsystem darstellen,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer von  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  und  $R^{2'}$  nicht H darstellt,

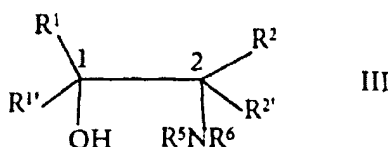
$R^3$  und  $R^4$ , unabhängig voneinander, H darstellen oder für Alkanoyl stehen, mit der Maßgabe, dass nicht beide  $R^3$  und  $R^4$  H darstellen,

wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass es die Schritte umfasst

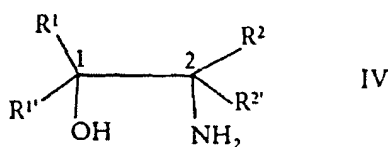
a) Behandeln eines 1,2-Epoxids der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  und  $R^{2'}$  wie vorstehend sind, mit einem Amin der Formel  $R^5NHR^6$ , worin  $R^5$  und  $R^6$ , unabhängig voneinander, H, oder einen Substituenten einer Aminogruppe darstellen, mit der Maßgabe, dass nicht beide  $R^5$  und  $R^6$  H darstellen, unter Bilden eines 2-Aminoalkohols der Formel

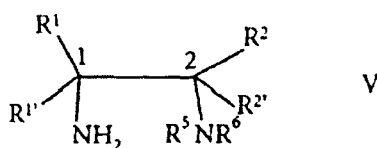


worin  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie vorstehend sind, b) Umwandeln des 2-Aminoalkohols der Formel (III) in einen 2-Aminoalkohol der Formel



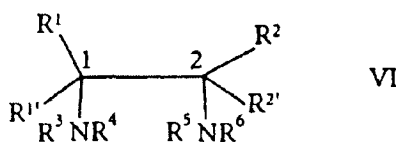
worin  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  und  $R^{2'}$  wie vorstehend sind,

c) Umwandeln dieses 2-Aminoalkohols der Formel (IV) in eine 1,2-Diaminoverbindung der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie vorstehend sind,

d) Acylieren der freien Aminofunktion in Position 1, unter Bildung einer acylierten 1,2-Diaminoverbindung der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie vorstehend sind und schließlich

e) Freisetzen der Aminogruppe in Position 2 und, falls erforderlich,

weiteres Umwandeln der erhaltenen 1,2-Diaminoverbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch verträgliches Additionssalz.

[0008] Der Begriff „Alkyl“ bedeutet eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 12, C-Atomen, die einen oder mehrere Substituenten tragen können.

[0009] Der Begriff „Alkenyl“ bedeutet eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkenylgruppe mit 2 bis 20, vorzugsweise 2 bis 12, C-Atomen, die einen oder mehrere Substituenten tragen können.

[0010] Der Begriff „Alkynyl“ bedeutet eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkynylgruppe mit 2 bis 20, vorzugsweise 2 bis 12, C-Atomen, die einen oder mehrere Substituenten tragen können.

[0011] Der Begriff „Cycloalkyl“ bedeutet eine gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffgruppe mit 3 bis 12, vorzugsweise 5 bis 7, C-Atomen, die einen oder mehrere Substituenten tragen können.

[0012] Der Begriff „Aryl“ bedeutet eine einkernige oder zweikernige aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Substituenten, wie beispielsweise Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl oder substituiertes Naphthyl tragen können.

[0013] Der Begriff „Heterocyclyl“ bedeutet eine gesättigte oder ungesättigte monocyclische oder bicyclische Gruppe mit einem oder zwei Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatomen, wie beispielsweise Pyranyl, Dihydropyranyl, Tetrahydropyranyl, Thiopyranyl, Isobenzofuranyl, Furanyl, Tetrahydrofuran, Thiofuran, Dihydrothiofuran, Benzo[b]dihydrofuran, Tetrahydrothiofuran, Thioxanyl, Dioxanyl, Dithianyl, Chromanyl, Isochromanyl, Dithiolanyl, Pyridyl, Piperidyl, Imidazolidinyl, Pyrrolidinyl, Chinolyl oder Isochinolyl, die einen oder mehrere Substituenten tragen können.

[0014] Der Begriff „carbocyclisches Ringsystem“ bedeutet eine cyclische Alkylgruppe mit 3 bis 12, vorzugsweise 5 bis 7, C-Atomen, die eine bis zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen einschließen können und die einen oder mehrere Substituenten, wie beispielsweise Cyclopenten, substituiertes Cyclopenten, Cyclohexen, substituiertes Cyclohexen, Cyclohepten oder substituiertes Cyclohepten, tragen können.

[0015] Der Begriff „heterocyclisches Ringsystem“ bedeutet eine monocyclische oder bicyclische Gruppe mit einem oder zwei Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatomen, die eine oder zwei Doppelbindungen einschließen können und einen oder mehrere Substituenten, wie vorstehend beispielhaft

unter dem Begriff „Heterocyclyl“ angegeben, beispielsweise Tetrahydropyran, Dihydropyran, substituiertes Dihydropyran, Tetrahydrofuran, Isobenzotetrahydrofuran, Thioxan, 1,4-Dioxan, Dithian, Dithiolan, Piperidin oder Piperazin, tragen.

[0016] Geeignete Substituenten der vorstehenden Gruppen sind jene, die in den einbezogen Reaktionen inert sind.

[0017] Beispiele für geeignete Substituenten an solchem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkylniederalkyl, Cycloalkylniederalkenyl, Cycloalkylniederalkinyl, Heterocyclyl, Heterocyclylniederalkyl, Heterocyclylniederalkenyl, Heterocyclylniederalkinyl, Aryl oder Arylniederalkyl, Arylniederalkenyl, Arylniederalkinyl sind Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylcarboxylat, Carbonsäure, Carboxamid, N-(Mono/Diniederalkyl)-carboxamid.

[0018] Beispiele für geeignete Substituenten an einem solchen carbocyclischen oder heterocyclischen Ringsystem sind Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 12 C-Atomen, Alkynyl mit 2 bis 12 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 12 C-Atomen, Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen-Carboxylat, Carbonsäure, Carboxamid, N-(Mono/Dialkyl mit 1 bis 12 C-Atomen)-carboxamid. Bevorzugte Substituenten sind Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxy, Carbonsäure, Niederalkylcarboxylat, Carboxamid, N-(Mono/Diniederalkyl)carboxamid.

[0019] Der Begriff „nieder“ bedeutet hier eine Gruppe mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, C-Atomen. Beispiele für Niederalkylgruppen sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl und seine Isomeren und Hexyl und seine Isomeren. Beispiele für Niederalkoxygruppen sind Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy und 1-Ethylpropoxy. Beispiele für Niederalkylcarboxylate sind Methylcarboxylat, Ethylcarboxylat, Propylcarboxylat, Isopropylcarboxylat und Butylcarboxylat. Beispiele für Niederalkanoylgruppen sind Acetyl, Propionyl und Butyryl.

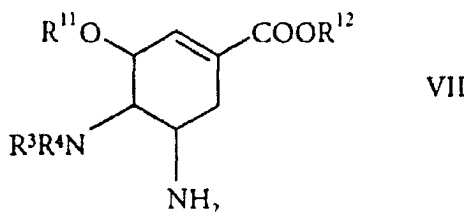
[0020] Der Begriff „Substituent einer Aminogruppe“ bezieht sich hier auf alle Substituenten, die herkömmlicherweise verwendet werden und wie in Green, T., „Protective Groups in Organic Synthesis“, Kapitel 7, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 315-385 beschrieben sind, was hierin durch Hinweis einbezogen ist.

[0021] Bevorzugte solche Substituenten sind Acyl, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl Niederalkyl, Silylmethyl, worin Silyl mit Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl und/oder Aryl trisubstituiert ist. Vorteilhafterweise kann die Reaktivität der Aminogruppe auch durch Protonierung, beispielsweise mit Lewissäure, einschließlich  $H^+$ , behindert werden.

[0022] Der Begriff „Acyl“ bedeutet Alkanoyl, vorzugsweise Niederalkanoyl, Alkoxy-carbonyl, vorzugsweise Niederalkoxycarbonyl, Aryloxy-carbonyl oder Aroyl, wie Benzoyl.

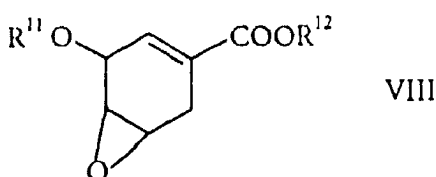
[0023] In einer bevorzugten Ausführungsform um-

fasst die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Shikimisäurederivaten der Formel



und pharmazeutisch verträglichen Additionssalzen davon, worin

R¹¹ eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe darstellt, R¹² eine Alkylgruppe darstellt und R³ und R⁴, unabhängig voneinander, H darstellen oder für Alkanoyl stehen, mit der Maßgabe, dass nicht beide R³ und R⁴ H darstellen, aus einem Cyclohexenoxid der Formel



worin R¹¹ und R¹² wie vorstehend sind.

[0024] Der Begriff Alkyl, hier in R¹¹, hat die Bedeutung einer geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppe mit 1 bis 20 C-Atomen, zweckdienlicherweise 1 bis 12 C-Atomen. Beispiele für solche Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, tert-Butyl, Pentyl und seine Isomeren, Hexyl und seine Isomeren, Heptyl und seine Isomeren, Octyl und seine Isomeren, Nonyl und seine Isomeren, Decyl und seine Isomeren, Undecyl und seine Isomeren und Dodecyl und seine Isomeren.

[0025] Diese Alkylgruppe kann mit einem oder mehreren Substituenten, wie beispielsweise in WO 98/07685 definiert, substituiert sein. Geeignete Substituenten sind Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen (wie vorstehend definiert), Alkenyl mit 2 bis 20 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 20 C-Atomen, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 20 C-Atomen, F, Cl, Br und J.

[0026] Bevorzugte Bedeutung für R¹¹ ist 1-Ethylpropyl.

[0027] R¹² ist hierin eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 C-Atomen, zweckdienlicherweise 1 bis 6 C-Atomen, wie vorstehend beispielhaft angeführt.

[0028] Bevorzugte Bedeutung für R¹² ist Ethyl.

[0029] Der Begriff Substituent einer Aminogruppe, hier in R³ und R⁴ ist wie vorstehend definiert. Geeignete Substituenten für Aminogruppen werden beispielsweise auch in WO 98/07685 angegeben.

[0030] Bevorzugte Substituenten für eine Aminogruppe für R³ und R⁴ sind Alkanoylgruppen, bevorzugter Niederalkanoyl mit 1 bis 6 C-Atomen, wie Hexanoyl, Pentanoyl, Butanoyl (Butyryl), Propanoyl (Propionyl), Ethanoyl (Acetyl) und Methanoyl (For-

myl). Eine bevorzugte Alkanoylgruppe und deshalb bevorzugt in der Bedeutung für R³ ist Acetyl und für R⁴ ist H.

[0031] Die besonders bevorzugte 1,2-Diaminoverbindung der Formel (I) oder das besonders bevorzugte 4,5-Diaminoshikimisäurederivat der Formel (VII) ist deshalb der (3R,4R,5S)-5-Amino-4-acetylamin-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester oder das (3R,4R,5S)-5-Amino-4-acetylamin-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-en-carbonsäureethylesterphosphat (1:1). Das besonders bevorzugte 1,2-Epoxid der Formel (II) oder Cyclohexenoxid der Formel (III) ist deshalb der (1S,5R,6R)-5-(1-Ethyl-propoxy)-7-oxa-bicyclo[4.1.0]-hept-3-en-3-carbonsäureethylester.

#### Schritt a)

[0032] Schritt a) umfasst Behandeln eines 1,2-Epoxids der Formel (II) mit einem Amin der Formel R⁵NHR⁶ und die Bildung des entsprechenden 2-Aminoalkohols der Formel (III).

[0033] Das Amin der Formel R⁵NHR⁶ von Schritt a) ist ein primäres oder sekundäres Amin, das Reaktivität zum Öffnen des 1,2-Epoxidrings zeigt.

[0034] R⁵ und R⁶ in dem Amin der Formel R⁵NHR⁶ sind zweckmäßigerweise ein geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder trisubstituiertes Silylmethyl oder Heterocyclymethyl.

[0035] Geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen ist vorzugsweise Allyl oder ein Analoges davon, wie Allyl oder eine Allylgruppe, die an dem α-, β- oder γ-Kohlenstoff mit einer Niederalkyl-, Niederalkenyl-, Niederalkenyl- oder Acrylgruppe substituiert ist. Geeignete Beispiele sind zum Beispiel 2-Methylallyl, 3,3-Dimethylallyl, 2-Phenylallyl oder 3-Methylallyl. Bevorzugte Amine der Formel R⁵NHR⁶ mit der Bedeutung einer geradkettigen oder verzweigten Alkenylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen sind deshalb Allylamin, Diallylamin oder 2-Methylallylamin, wobei Allylamin besonders bevorzugt ist.

[0036] Gegebenenfalls substituiertes Benzyl ist vorzugsweise Benzyl oder Benzylanaloge, die entweder an dem α-Kohlenstoffatom mit einer oder zwei Niederalkyl-, Niederalkenyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppen substituiert sind oder an dem Benzolring mit einer oder mehreren Niederalkyl-, Niederalkenyl-, Niederalkenyl-, Niederalkoxy- oder Nitrogruppen substituiert sind. Geeignete Beispiele sind α-Methylbenzyl, α-Phenylbenzyl, 2-Methoxybenzyl, 3-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Nitrobenzyl oder 3-Methylbenzyl. Bevorzugte Amine der Formel R⁵NHR⁶ mit der Bedeutung von einer gegebenenfalls substituierten Benzylgruppe sind Benzylamin, Dibenzylamin, Methylbenzylamin, 2-Methoxybenzylamin, 3-Methoxybenzylamin oder 4-Methoxybenzylamin, wobei Benzylamin besonders bevorzugt ist.

[0037] Vorzugsweise ist trisubstituiertes Silylmethyl Silylmethyl, trisubstituiert mit Aryl-, Niederalkyl-, Nie-

deralkenyl- und/oder Niederalkenylgruppen. Geeignete Beispiele sind Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Diphenylmethylsilyl, Phenyldimethylsilyl oder tert-Butyldimethylsilyl. Bevorzugtes Amin der Formel  $R^5NHR^6$  mit der Bedeutung von trisubstituiertem Silylmethyl ist das Trimethylsilylmethylamin.

[0038] Heterocyclmethyl ist vorzugsweise Heterocyclmethyl, worin entweder die Methylgruppe mit einer oder zwei Niederalkenyl-, Niederalkenyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppen substituiert ist oder der heterocyclische Ring mit einer oder mehreren Niederalkenyl-, Niederalkenyl-, Niederalkenyl- oder Niederaloxygruppen substituiert ist. Geeignete Beispiele sind Furfuryl oder Picolyl.

[0039] Besonders bevorzugtes Amin der Formel  $R^5NHR^6$  ist Allylamin.

[0040] Das Amin der Formel  $R^5NHR^6$  wird im Allgemeinen in einer Molmenge von 1,0 bis 3,0 Äquivalenten, vorzugsweise 1,5 bis 2,5 Äquivalenten, bezogen auf ein Äquivalent 1,2-Epoxid der Formel (II), verwendet.

[0041] Schritt (a) kann ohne einen Katalysator unter einem normalen oder erhöhten Druck ausgeführt werden, jedoch kann die Reaktionszeit von Schritt (a) im Allgemeinen in Gegenwart eines Katalysators wesentlich vermindert werden.

[0042] Geeigneterweise ist der Katalysator ein Metallkatalysator oder ein Magnesiumhalogenid.

[0043] Geeignete Metallkatalysatoren, von denen bekannt ist, dass sie Ringöffnungsreaktionen von 1,2-Epoxiden mit Aminen zu katalysieren, sind beispielsweise Lanthanidverbindungen, wie Lanthanidtrifluormethansulfonate, wie  $Yb(OTf)_3$ ,  $Gd(OTf)_2$  und  $Nd(OTf)_3$  (M. Chini et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 433-436), Samariumjodide (P. Van de Weghe, Tetrahedron, Lett., 1995, 36, 1649-1652) oder andere Metallkatalysatoren, wie Amidcupratreagenzien (Y. Yamamoto, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, 1201-1203) und  $Ti(O-i-Pr)_4$  (M. Caron et al., J. Org. Chem., 1985, 50, 1557 und M. Müller et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 9753).

[0044] In der Regel wird das Ringöffnen mit Metallkatalysatoren in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, beispielsweise in Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen 20°C und 150°C ausgeführt.

[0045] Es wurde gefunden, dass die Magnesiumhalogenide die bevorzugten Katalysatoren für das Ringöffnen von 1,2-Epoxiden mit Aminen darstellen. Der Begriff „Magnesiumhalogenidderivat“ bedeutet hier wasserfreies oder hydratisiertes Magnesiumchlorid, Magnesiumbromid oder Magnesiumjodid oder ein Etherat, insbesondere ein Dimethyletherat, ein Diethyletherat, ein Dipropyletherat oder ein Diisopropyletherat davon.

[0046] Magnesiumbromiddiethyletherat ist der besonders bevorzugte Katalysator.

[0047] Das Magnesiumhalogenid wird geeigneterweise in einer Molmenge von 0,01 bis 2,0 Äquivalenten, vorzugsweise 0,15 bis 0,25 Äquivalenten, bezogen auf ein Äquivalent des 1,2-Epoxids der Formel

(II), verwendet.

[0048] Geeignetes Lösungsmittel für die Magnesiumhalogenidkatalyse ist ein protisches Lösungsmittel, wie Ethanol oder Methanol, oder vorzugsweise ein aprotisches Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, tert-Butylmethylether, Diisopropylether, Essigsäureisopropylester, Essigsäureethylester, Essigsäuremethylester, Acetonitril, Benzol, Toluol, Pyridin, Methylenchlorid, Dimethylformamid, N-Methylformamid und Dimethylsulfoxid oder Gemische davon.

[0049] Das aprotische Lösungsmittel ist vorzugsweise ausgewählt aus Tetrahydrofuran, Diisopropylether, tert-Butylmethylether, Acetonitril, Toluol oder einem Gemisch davon, besonders bevorzugt ist es ein Gemisch von tert-Butylmethylether und Acetonitril.

[0050] Magnesiumhalogenidkatalyse wird vorteilhafterweise bei Temperaturen zwischen 0°C und 20°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 150°C, ausgeführt.

[0051] Der entsprechende 2-Aminoalkohol der Formel (III) kann nachdem die Reaktion beendet wurde, isoliert werden und, falls so gewünscht, durch dem Fachmann bekannte Verfahren gereinigt werden.

#### Schritt b)

[0052] Schritt b) umfasst Umwandeln des 2-Aminoalkohols der Formel (III) in einen 2-Aminoalkohol der Formel (IV).

[0053] Die Umwandlung in Schritt b) ist von dem Rest  $R^5$  und  $R^6$  abhängig.

[0054] Wenn  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen darstellen, ist die Umwandlung eine Isomerisierung/Hydrolyse, ausgeführt in Gegenwart eines Metallkatalysators.

[0055] Wenn  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Heterocyclmethyl darstellen, ist die Umwandlung eine Hydrogenolyse, die mit Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators ausgeführt wird oder wenn  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander trisubstituiertes Methyl darstellen, ist die Umwandlung eine oxidative Spaltung.

[0056] Weil die bevorzugten Bedeutungen für  $R^5$  und  $R^6$  ein geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen sind, wie vorstehend in Schritt a) ausgewiesen, ist Isomerisierung/Hydrolyse das bevorzugte Verfahren für die Umwandlung in Schritt b).

[0057] Isomerisierung/Hydrolyse findet folglich in Gegenwart eines geeigneten Metallkatalysators, zweckdienlicherweise einem Edelmetallkatalysator, wie Pt, Pd oder Rh, entweder aufgetragen auf einen inerten Träger, wie Aktivkohle oder Aluminiumoxid, oder in komplexierter Form statt. Bevorzugter Katalysator ist 5 bis 10% Palladium auf Kohle (Pd/C).

[0058] Der Katalysator wird geeigneterweise in einer Menge von 2 bis 30 Gewichtsprozent, vorzugsweise 5 bis 20 Gewichtsprozent, bezüglich des

2-Aminoalkohols der Formel (III), verwendet.

[0059] Die Isomerisierung/Hydrolyse wird vorteilhafterweise in einem wässrigen Lösungsmittel ausgeführt. Das Lösungsmittel selbst kann protisch oder aprotisch sein. Geeignete protische Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol. Geeignetes aprotisches Lösungsmittel ist beispielsweise Acetonitril oder Dioxan.

[0060] Die Reaktionstemperatur ist vorzugsweise ausgewählt aus dem Bereich von 20°C bis 150°C.

[0061] Es wurde gefunden, dass Isomerisierung/Hydrolyse vorzugsweise in Gegenwart eines primären Amins bewirkt wird.

[0062] Geeignet verwendete primäre Amine sind Ethylendiamin, Ethanolamin oder geeignete Derivate von diesen primären Aminen, die hierin vorstehend erwähnt wurden. Ein besonders interessantes primäres Amin ist Ethanolamin.

[0063] Das primäre Amin wird geeigneterweise in einer Menge von 1,0 bis 1,25 Äquivalenten, vorzugsweise 1,05 bis 1,15 Äquivalenten bezüglich des 2-Aminoalkohols der Formel (III) verwendet.

[0064] Wie vorstehend erwähnt, ist, wenn R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Heterocyclymethyl darstellen, die Umwandlung eine Hydrogenolyse, ausgeführt in Gegenwart eines Metallkatalysators mit Wasserstoff. Hydrogenolysebedingungen sind auf dem Fachgebiet gut bekannt und werden beispielsweise in Green, T. „Protective Groups in Organic Synthesis“, Kapitel 7, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 364-365, beschrieben.

[0065] Hydrogenolyse findet folglich in Gegenwart eines geeigneten Metallkatalysators, zweckdienlicherweise ein Edelmetallkatalysator, wie Pt, Pd oder Rh, entweder aufgetragen auf einem inerten Träger, wie Aktivkohle oder Aluminiumoxid, oder in komplexierter Form, statt. Ein bevorzugter Katalysator ist 5 bis 10% Palladium-auf-Kohlenstoff (Pd/C). Der Katalysator wird geeigneterweise in einer Menge von 2 bis 30 Gewichtsprozent, vorzugsweise 5 bis 20 Gewichtsprozent, bezüglich des 2-Aminoalkohols der Formel (III), verwendet.

[0066] Hydrogenolyse wird vorteilhafterweise in einem wässrigen Lösungsmittel ausgeführt. Das Lösungsmittel selbst kann protisch oder aprotisch sein. Geeignete protische Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol. Ein geeignetes aprotisches Lösungsmittel ist beispielsweise Acetonitril oder Dioxan. Die Reaktionstemperatur ist vorzugsweise ausgewählt aus dem Bereich von 20°C und 150°C.

[0067] Wie vorstehend erwähnt, ist, wenn R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander trisubstituiertes Silylmethyl darstellen, die Umwandlung eine oxidative Spaltung.

[0068] Zweckdienlicherweise wird die Reaktion in Gegenwart eines Halogenimids ausgeführt.

[0069] Halogenimide, die für diese Reaktion geeignet sind, sind N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid oder N-Chlorbenzolsulfonamid (Chloramin-T).

[0070] Die Reaktion kann in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen von 20°C bis 150°C ausgeführt werden.

[0071] Um die Imine, die sich in Schritt b) gebildet haben können, vollständig zu hydrolysieren, wird das Reaktionsgemisch gewöhnlich mit einer Säure, beispielsweise Schwefelsäure oder Salzsäure, behandelt.

#### Schritt c)

[0072] Schritt c umfasst die Überführung des 2-Aminoalkohols der Formel (IV) in eine 1,2-Diaminoverbindung der Formel (V). Im Einzelnen umfasst Schritt c) die Schritte

(c1) Einführen eines Aminogruppensubstituenten in den 2-Aminoalkohol der Formel (IV), der in Schritt (b) erhalten wurde,

(c2) Überführen der Hydroxygruppe in eine Abgangsgruppe, und

(c3) Abspalten des Substituenten der Aminogruppe und Überführen des Reaktionsprodukts, unter Verwendung eines Amins der Formel R<sup>5</sup>NHR<sup>6</sup>, worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> wie vorstehend sind, in eine 1,2-Diaminoverbindung der Formel (V).

#### Schritt c1)

[0073] Der wie vorstehend ausgeführt verwendete Begriff „substituierte Aminogruppe“ bezieht sich auf beliebige Substituenten, die geeigneterweise verwendet werden können, um die Reaktivität der Aminogruppe zu behindern. Geeignete Substituenten werden in Green, T. „Protective Groups in Organic Synthesis“, Kapitel 7, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 315-385 beschrieben.

[0074] Besonders interessant ist die Umwandlung der Aminogruppe mit einer Carbonylgruppe enthaltenden Verbindung unter Bildung eines Amins einer sogenannten „Schiff'schen Base“.

[0075] Auch Acylsubstituenten, die durch Behandeln des 2-Aminoalkohols der Formel (IV) mit einem Acylierungsmittel gebildet werden, sind von Interesse.

[0076] Die Bildung einer Schiff'schen Base ist das bevorzugte Verfahren der Umwandlung der freien Aminogruppe in die substituierte Aminogruppe des 2-Aminoalkohols der Formel (IV).

[0077] Zur Bildung einer Schiff'schen Base geeignete Carbonylverbindungen sind entweder Aldehyde oder Ketone. Sowohl die Aldehyde als auch die Ketone können aliphatisch, alicyclisch oder aromatisch, vorzugsweise aromatisch, sein.

[0078] Beispiele für geeignete aliphatische Aldehyde sind Propionaldehyd, 2-Methylpentenal, 2-Ethylbutyraldehyd, Pivaldehyd, Ethylglyoxylat und Chloral. Ein Beispiel eines alicyclischen Aldehyds ist Cyclopropancarbaldehyd. Beispiele für geeignete aromatische Aldehyde sind Furfural, 2-Pyridincarboxylaldehyd, 4-Methoxybenzaldehyd, 3-Nitrobenzaldehyd,

ein Benzaldehydsulfonat, ein Furfuralsulfonat und Benzaldehyd. Ein besonders interessanter aromatischer Aldehyd ist Benzaldehyd.

[0079] Beispiele für geeignete aliphatische Ketone sind 1,1-Dimethoxyaceton und 1,1-Diethoxyaceton. Beispiele für geeignete alicyclische Ketone sind Cyclopentanon, Cyclohexanon, Cycloheptanon, 2-Ethylcyclohexanon und 2-Methylcyclopentanon. Ein Beispiel für ein aromatisches Keton ist Acetophenon.

[0080] Vorzugsweise ist die Carbonyl enthaltende Verbindung Benzaldehyd.

[0081] Die Carbonyl enthaltende Verbindung wird zweckdienlicherweise in einer Menge von 1,0 bis 1,50, vorzugsweise 1,10 bis 1,40, Äquivalenten bezüglich des 2-Aminoalkohols der Formel (IV) verwendet.

[0082] Die Bildung der Schiff'schen Base wird vorteilhafterweise in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem aprotischen Lösungsmittel, ausgeführt.

[0083] Geeignete aprotische Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, tert-Butylmethylether, Diisopropylether, Essigsäureisopropylester, Essigsäureethylester, Essigsäuremethylester, Acetonitril, Benzol, Toluol, Pyridin, Methylenchlorid, Dimethylformamid, N-Methylformamid und Dimethylsulfoxid. Ein bevorzugtes aprotisches Lösungsmittel ist tert-Butylmethylether.

[0084] Das gebildete Wasser wird gewöhnlich durch azeotrope Destillation entfernt.

[0085] Die Bildung der Schiff'schen Base wird vorteilhafterweise bei Temperaturen zwischen 30°C und 180°C, vorzugsweise zwischen 60°C und 140°C, ausgeführt.

[0086] Wenn Schritt c1) Acylierung, wie vorstehend erwähnt, umfasst, wird der 2-Aminoalkohol der Formel (IV) in einen 2-Acylaminoalkohol überführt.

[0087] Das Acylierungsmittel kann eine Carbonsäure oder ein aktiviertes Derivat davon, wie ein Acylhalogenid, ein Carbonsäureester oder ein Carbonsäureanhydrid, sein. Geeignete Acylierungsmittel schließen Acetylchlorid, Trifluoracetylchlorid, Benzoylchlorid oder Acetanhydrid ein. Eine bevorzugte Acylgruppe ist Formyl. Das geeignete Formylierungsmittel ist deshalb beispielsweise Ameisensäure, gemischtes Anhydrid, wie beispielsweise Ameisensäureacetanhydrid, oder ein Ameisensäureester, wie Ameisensäureethylester oder Ameisensäuremethylester, oder ein aktiver Ameisensäureester, wie Ameisensäurecyanomethylester.

[0088] Das Acylierungsmittel wird geeigneterweise in einer Menge von 1,0 bis 1,3, vorzugsweise 1,1 bis 1,2, Äquivalenten bezüglich des 2-Aminoalkohols der Formel (IV) verwendet.

[0089] Die Auswahl des Lösungsmittels ist nicht kritisch, solange es mit den Reaktanten nicht in Wechselwirkung tritt. Es wurde gefunden, dass beispielsweise Essigsäureethylester ein geeignetes Lösungsmittel darstellt. Die Reaktion kann jedoch auch ohne Lösungsmittel ausgeführt werden, das heißt in Ge-

genwart des entsprechenden Acylierungsmittels, das im Überschuss angewendet wird.

[0090] Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich im Bereich von -20°C bis 100°C.

#### Schritt c2)

[0091] Schritt (c2) umfasst Überführen der Hydroxygruppe in eine Abgangsgruppe, wodurch ein O-substituierter 2-Aminoalkohol gebildet wird.

[0092] Verbindungen und Verfahren zum Bewirken dieser Überführung sind auf dem Fachgebiet gut bekannt und werden beispielsweise in „Advanced Organic Chemistry“, Herausgeber March J., John Wiley & Sons, New York, 1992, 353-357, beschrieben.

[0093] Es wurde gefunden, dass die Hydroxygruppe vorzugsweise in einen Sulfonsäureester überführt wird.

[0094] Mittel, die üblicherweise zum Herstellen von Sulfonsäureestern verwendet werden, sind beispielsweise die Halogenide oder die Anhydride der nachstehenden Sulfonsäuren: Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, p-Nitrobenzolsulfonsäure, p-Brombenzolsulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure.

[0095] Das bevorzugte Sulfonylierungsmittel ist ein Halogenid oder das Anhydrid von Methansulfonsäure, wie Methansulfonylchlorid.

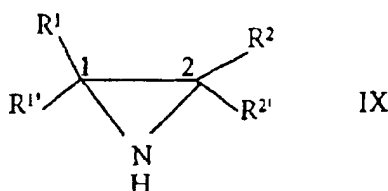
[0096] Das Sulfonylierungsmittel wird zweckdienlicherweise in einer Menge von 1,0 bis 2,0 Äquivalenten, bezogen auf ein Äquivalent des 2-Aminoalkohols der Formel (IV), zugegeben.

[0097] Gewöhnlich findet die Reaktion in Schritt c2) in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in dem gleichen Lösungsmittel, das in dem vorangehenden Schritt c1) verwendet wurde, und bei einer Reaktionstemperatur von -20°C bis 100°C statt.

#### Schritt c3)

[0098] Schritt (c3) umfasst Abspalten des Substituenten der Aminogruppe und Überführen des Reaktionsprodukts, unter Verwendung einesamins der Formel  $R^5NHR^6$ , worin  $R^5$  und  $R^6$  wie vorstehend in der 1,2-Diaminoverbindung der Formel (V) vorliegen.

[0099] Im Verlauf dieser Reaktion wird ein Aziridinzwischenprodukt der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  und  $R^{2'}$  wie vorstehend sind, gebildet. Dieses Aziridin kann isoliert werden, wird jedoch in der Regel ohne Isolierung weiter zu der 1,2-Diaminoverbindung der Formel (V) umgesetzt.

[0100] Das Amin der Formel  $R^5NHR^6$  ist das gleiche wie in Schritt a) angewendet. Es gelten auch die gleichen Bevorzugungen wie für das Amin in Schritt a).

Folglich ist das besonders bevorzugte Amin der Formel  $R^5NHR^6$ , das für Schritt c3) verwendet wird, Allylamin.

[0101] Der Verlauf der Reaktion in Schritt c3) und die entsprechenden Reaktionsbedingungen hängen hauptsächlich von der Art des Schutzes der Aminogruppe in Schritt c2) ab.

[0102] Mit einer Schiff'schen Base wird die Überführung direkt mit dem Amin der Formel  $R^5NHR^6$  bewirkt, wodurch mit einer Acetylgruppe vor der Überführung mit dem Amin der Formel  $R^5NHR^6$  zuerst eine Entacetylierungsbehandlung stattfinden muss.

[0103] Im Fall einer Schiff'schen Base wird das Amin der Formel  $R^5NHR^6$  in einer Menge von mindestens 2 Äquivalenten, vorzugsweise 2,0 bis 5,0, bevorzugter 2,5 bis 4,0 Äquivalenten, bezogen auf ein Äquivalent des 2-Aminoalkohols der Formel (IV), verwendet.

[0104] Das in diesem Reaktionsschritt (c3) verwendete Lösungsmittel ist in der Regel das gleiche, wie aus dem vorangehenden Schritt c2). Folglich können protische oder aprotische Lösungsmittel, vorzugsweise protische Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, tert-Butylmethylether, Diisopropylether, Essigsäureisopropylester, Essigsäureethylester, Essigsäuremethylester, Acetonitril, Benzol, To-luol, Pyridin, Methylenchlorid, Dimethylformamid, N-Methylformamid und Dimethylsulfoxid, verwendet werden. Ein bevorzugtes Lösungsmittel ist tert-Butylmethylether.

[0105] Im Fall einer Schiff'schen Base wird die Umwandlung vorteilhafterweise bei einer Temperatur von 60°C bis 170°C, vorzugsweise 90°C bis 130°C, und Anwenden von Normaldruck bis 10 Bar ausgeführt.

[0106] Wenn die substituierte Aminogruppe Acyl darstellt, muss vor der Behandlung mit dem Amin der Formel  $R^5NHR^6$  Entacetylierung, wie vorstehend erwähnt, stattfinden.

[0107] Entacetylierung kann unter sauren Bedingungen, beispielsweise unter Anwenden von Schwefelsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, bewirkt werden.

[0108] Dabei wird das entsprechende Sulfonat oder Sulfatsalz des O-substituierten 2-Aminoalkohols gebildet.

[0109] Das Amin der Formel  $R^5NHR^6$  wird dann geeigneterweise in einer Menge von 1,0 bis 5,0 Äquivalenten, vorzugsweise 2,0 bis 4,0 Äquivalenten, bezogen auf ein Äquivalent des 2-Aminoalkohols der Formel (IV), verwendet.

[0110] Die Wahl der Lösungsmittel ist etwa die gleiche, wie für die Umwandlung der Schiff'schen Base, vorzugsweise Essigsäureethylester oder tert-Butylmethylether.

[0111] Die Reaktionstemperatur wird zwischen 60°C und 170°C, vorzugsweise zwischen 90°C und 130°C, ausgewählt und der Druck wird zwischen Normaldruck und 10 Bar ausgewählt.

[0112] Beim Arbeiten mit einer Schiff'schen Base

kann somit Schritt c) in einer Eintopf-Synthese ohne Isolieren der Zwischenprodukte wirksam ausgeführt werden.

#### Schritt d)

[0113] Schritt d) umfasst die Acylierung der freien Aminosäurefunktion in Position 1, unter Bildung einer acylierten 1,2-Diaminoverbindung der Formel (VI).

[0114] Acylierung kann unter stark sauren Bedingungen durch Anwenden von dem Fachmann bekannten Acylierungsmitteln bewirkt werden. Das Acylierungsmittel kann eine aliphatische Carbonsäure oder ein aktiviertes Derivat davon, wie ein Acylhalogenid, ein Carbonsäureester oder ein Carbonsäureanhydrid, sein. Ein geeignetes Acylierungsmittel ist vorzugsweise ein Acylierungsmittel, wie Acetylchlorid, Trifluoracetylchlorid oder Acetanhydrid. Starke Säuren, die geeigneterweise verwendet werden, sind Gemische von Methansulfonsäure und Essigsäure oder Schwefelsäure und Essigsäure.

[0115] Acylierung jedoch kann jedoch auch unter nicht sauren Bedingungen, unter Verwendung von beispielsweise N-Acetylimidazol oder N-Acetyl-N-methoxyacetamid, stattfinden.

[0116] Vorzugsweise findet die Acylierung jedoch unter sauren Bedingungen, unter Verwendung eines Gemisches von 0,5 bis 2,0 Äquivalenten Acetanhydrid, 0 bis 15,0 Äquivalenten Essigsäure und 0 bis 2,0 Äquivalenten Methansulfonsäure in Essigsäureethylester statt.

[0117] Ein inertes Lösungsmittel, wie tert-Butylmethylether, kann zugegeben werden, jedoch ist es auch möglich, die Reaktion ohne Zugabe eines Lösungsmittels ablaufen zu lassen.

[0118] Die Temperatur wird in der Regel aus dem Bereich von -20° bis 100°C ausgewählt.

#### Schritt e)

[0119] Schritt e) umfasst Freisetzen der Aminogruppe in Position 2 und falls erforderlich, weiteres Überführen der erhaltenen 1,2-Diaminoverbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch verträgliches Additions-salz.

[0120] Freisetzen der Aminogruppe, das heißt Entfernung des Substituenten der Aminogruppe in Position 2, findet gemäß den gleichen Verfahren und Anwenden der gleichen Bedingungen, wie in Schritt b) beschrieben, statt.

[0121] Die Umwandlung in Schritt e) ist folglich auch abhängig von dem Rest  $R^5$  und  $R^6$ . Deshalb ist, wenn  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen darstellen, die Umwandlung eine Hydrolyse, die in Gegenwart eines Metallkatalysators ausgeführt wird,

ist, wenn  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Heterocyclymethyl darstellen, die Umwandlung eine Hydrogeno-



lyse, die mit Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators ausgeführt wird oder ist, wenn  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander trisubstituiertes Silylmethyl darstellen, die Umwandlung eine oxidative Spaltung.

[0122] Die gleichen Bevorzugungen wie für Schritt b) sind für Schritt e) gültig.

[0123] Für weitere Einzelheiten wird auf Schritt b) verwiesen.

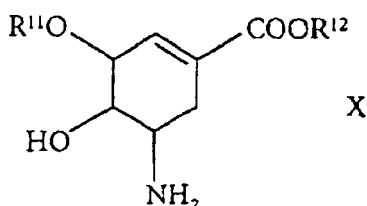
[0124] In der Regel kann die 1,2-Diaminoverbindung der Formel (I) beispielsweise durch Verdampfung und Kristallisation isoliert werden, jedoch wird sie vorzugsweise in beispielsweise ethanolischer Lösung gehalten und dann weiter in ein pharmazeutisch verträgliches Additionssalz, gemäß den Verfahren beschrieben in J. C. Rohloff et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 4545-4550; WO 98/07685 überführt.

[0125] Der Begriff „pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze“ umfasst Salze mit anorganischen und organischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen.

[0126] Die Salzbildung wird gemäß Verfahren, die an sich bekannt sind und die dem Fachmann bekannt sind, bewirkt. Nicht nur Salze mit anorganischen Säuren, sondern auch Salze mit organischen Säuren kommen in Betracht. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Citrate, Acetate, Maleate, Succinate, Methansulfonate, p-Toluolsulfonate und dergleichen sind Beispiele für solche Salze.

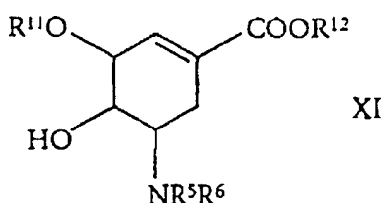
[0127] Das bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalz ist das 1:1-Salz mit Phosphorsäure, welches vorzugsweise in ethanolischer Lösung bei einer Temperatur von 50°C bis -20°C gebildet werden kann.

[0128] Die Erfindung betrifft auch die nachstehenden neuen Zwischenprodukte:



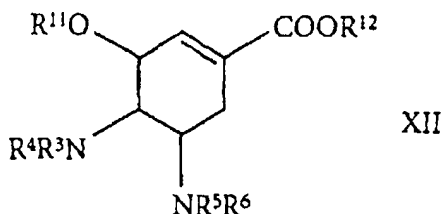
worin  $R^{11}$  und  $R^{12}$  wie vorstehend ausgewiesen sind oder ein Additionssalz davon.

[0129] Ein bevorzugter Vertreter der Verbindungen der Formel (X) ist (3R,4S,5R)-S-Amino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester ( $R^{11}$  = 1-Ethylpropyl,  $R^{12}$  = Ethyl)

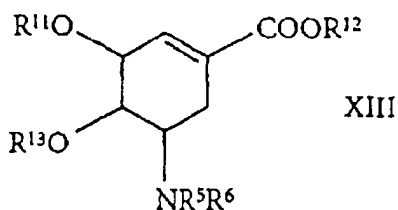


worin  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  wie vorstehend ausgewiesen sind, oder ein Additionssalz davon.

[0130] Bevorzugte Vertreter der Verbindungen der Formel (XI) sind (3R,4S,5R)-5-Allylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxycyclohex-1-encarbonsäureethylester (mit  $R^{11}$  = 1-Ethyl-propyl,  $R^{12}$  = Ethyl,  $R^5$  = H und  $R^6$  = Allyl) und (3R,4R,5R)-5-Formylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester (mit  $R^{11}$  = 1-Ethylpropyl,  $R^{12}$  = Ethyl,  $R^5$  = H und  $R^6$  = Formyl) .



[0131] Verbindungen der Formel (XII) sind (3R,4R,5S)-4-Acetylamino-5-allylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester (mit  $R^{11}$  = 1-Ethylpropyl,  $R^{12}$  = Ethyl,  $R^5$  = H,  $R^6$  = Allyl,  $R^4$  = Acetyl) und (3R,4R,5S)-4-Amino-5-allylamino-3-(1-ethylpropoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester (mit  $R^{11}$  = 1-Ethylpropyl,  $R^{12}$  = Ethyl,  $R^5$  = H,  $R^6$  = Allyl,  $R^3$  = H,  $R^4$  = H) )



worin  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  wie vorstehend ausgewiesen sind und  $R^{13}$  eine Sulfonylgruppe oder ein Additionssalz davon darstellt.

[0132] Bevorzugte Vertreter der Verbindungen der Formel (XIII) sind (3R,4R,5R)-5-Formylamino-4-methansulfonyl-3-(1-ethylpropoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester (mit  $R^{11}$  = 1-Ethylpropyl,  $R^{12}$  = Ethyl,  $R^5$  = H,  $R^6$  = Formyl,  $R^{13}$  = Methansulfonyl) und (3R,4R,5R)-5-Amino-4-methansulfonyl-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-encarbonsäureethylestermethansulfonat (1 : 1) (mit  $R^{11}$  = 1-Ethylpropyl,  $R^{12}$  = Ethyl,  $R^5$  = H,  $R^6$  = H,  $R^{13}$  = Methansulfonyl)

[0133] Die Erfindung wird weiterhin durch die nachstehenden Beispiele erläutert.

#### Beispiel 1

Herstellung von (3R,4R,5S)-5-Amino-4-acetylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-en-carboxylsäureethylester aus (1S,5R,6R)-5-(1-Ethyl-propo-

xy)-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-carbonsäureethylester.

(a) Herstellung von (3R,4S,5R)-5-Allylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester

[0134] In einem 2,5 l-4-Halsrundkolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer, einem mechanischen Rührer und einer Inertgaszuführung, wurden 254,3 g (1,0 Mol) (1S,5R,6S)-5-(1-Ethyl-propoxy)-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-carbonsäureethylester unter Argon unter Rühren in 900 ml tert-Butylmethylether und 100 ml Acetonitril gelöst, wobei die Temperatur auf etwa 10°C abfiel. Zu der klaren gelblichen Lösung wurden 51,7 g (0,2 Mol) Magnesiumbromidiethyl-etherat gegeben, gefolgt von 150 ml (2,0 Mol) Allylamin, wobei die Temperatur auf etwa 20°C stieg. Die gelbe Suspension wurde auf 55°C erhitzt, wobei vollständige Lösung nach etwa 1,5 h auftrat. Die klare gelbe Lösung wurde 15 h unter Rückfluss erhitzt. Die gelbliche trübe Lösung wurde auf etwa 30°C gekühlt und mit 1000 ml 1M wässrigem Ammoniumsulfat 15 Minuten heftig gerührt, wobei sich ein klares Zwei-Phasen-Gemisch nach anfänglicher Trübheit entwickelte. Die organische Phase wurde abgetrennt, filtriert und an einem Rotationsverdampfer bei 48°C/340 mBar auf ein Volumen von etwa 580 ml eingedampft. Die festen Teilchen wurden filtriert und die braune Lösung wurde bei 48°C/340 bis 15 mBar für 2 h eingedampft, unter Gewinnung des Rohprodukts 312,8 g (97%) (3R,4S,5R)-5-Allylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester als ein braun-gelbes Öl, das etwa 7,0% des 4-Allylamino-5-hydroxyisomers enthält. IR (Film) : 2966, 1715, 1463, 1244, 1095 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): 311 (M<sup>+</sup>), 280, 240, 210, 99 m/z.

(b) Herstellung von (3R,4S,5R)-5-Amino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester

[0135] In einem 2,5 l-4-Halsrundkolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer, einem mechanischen Rührer und einer Inertgaszuführung, wurden 312,8 g (3R,4S,5R)-5-Allylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester, erhalten gemäß (a), bei Raumtemperatur und Rühren unter Argon in 1560 ml Ethanol gelöst. Zu der klaren dunkelgelben Lösung wurden 66,2 ml Ethanolamin (d = 1,015, 1,10 Mol) und 31,3 g Palladium auf Aktivkohle, 10%, gegeben. Die schwarze Suspension wurde im Verlauf von 25 Minuten auf 78°C erhitzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde auf unter 40°C gekühlt, durch ein Filterpapier filtriert und der Filterkuchen wurde mit 100 ml Ethanol gewaschen. Die vereinigten orangen Filtrate wurden auf 0 bis 5°C gekühlt, mit 59,0 ml Schwefelsäure (d = 1,83, 1,10 Mol) unter Halten der

Temperatur unter 30°C, behandelt. Die gelbe Suspension (pH = 2,5) wurde an einem Rotationsverdampfer bei 48°C/160 bis 50 mBar eingedampft und die verbleibenden öligen gelben Kristalle (956 g) wurden in 1000 ml desionisiertem Wasser gelöst und die orange Lösung wurde mit einem Gemisch von 500 ml tert-Butylmethylether und 500 ml n-Hexan extrahiert. Die organische Phase wurde mit 260 ml 0,5M wässriger Schwefelsäure extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen (pH = 2,3) wurden auf 10°C gekühlt und unter Rühren mit etwa 128 ml 50% wässrigem Kaliumhydroxid behandelt, bis pH = 9,5 erreicht war, unter Halten der Temperatur im Bereich von 5°C bis 20°C. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zuerst mit 1000 ml, dann zweimal mit 500 ml, insgesamt mit 2000 ml tert-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über 1000 g Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit etwa 300 ml tert-Butylmethylether gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden an einem Rotationsverdampfer bei 48°C/360 bis 20 mBar eingedampft und bei 48°C/15 mBar für 2 h getrocknet, unter Gewinnung von rohem (3R,4S,5R)-5-Amino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester, (271,4 g) als ein rotes Öl, das etwa 4% des 4-Amino-5-hydroxyisomers enthält.

IR (Film) : 2966, 1715, 1463, 1247, 1100 cm<sup>-1</sup>; MS (EI 70 eV): 280 (M<sup>+</sup>), 240, 183, 138, 110 m/z.

(c1) Herstellung von (3R,4R,5S)-5-Allylamino-4-amino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester

[0136] In einem 4 l-4-Halsrundkolben, ausgestattet mit Dean-Stark-Falle, einem Thermometer, einem mechanischen Rührer und einer Inertgaszuführung, wurden 271,4 g (3R,4S,5R)-5-Amino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester, erhalten gemäß (b), bei Raumtemperatur und unter Rühren unter Argon in 2710 ml tert-Butylmethylether gelöst. Die rote Lösung wurde mit 102,1 ml Benzaldehyd (d = 1,05, 1,01 Mol) behandelt und 2 h unter Rückfluss erhitzt, währenddessen etwa 9 ml Wasser abgetrennt wurden. Im Verlauf von 30 Minuten wurden 1350 ml tert-Butylmethylether destilliert. Die rote Lösung, die das Zwischenprodukt enthielt, wurde auf 0°C – 5°C gekühlt und mit 167,3 ml Triethylamin (d = 0,726, 1,18 Mol) behandelt. Dann wurden tropfenweise unter Halten der Temperatur im Bereich von 0°C bis 5°C im Verlauf von 85 Minuten 77,7 ml Methansulfonylchlorid (d = 1,452, 0,99 Mol) zugegeben, währenddessen sich ein oranger Niederschlag bildete. Nach Rühren für 45 Minuten ohne Kühlen zeigte HPLC-Analyse etwa 15% des Zwischenprodukts (3R,4R,5S)-5-(Benzyliden-amino)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester. Nach tropfenweiser Zugabe von 7,8 ml Methansulfonylchlorid (d = 1,452, 0,09 Mol) bei Raumtemperatur und Rühren für 10 Minuten zeigte HPLC Analyse

etwa 8% des vorstehenden Zwischenprodukts. Nach tropfenweiser Zugabe bei Raumtemperatur von 7,8 ml Methansulfonylchlorid ( $d = 1,452$ , 0,09 Mol) und Rühren für 15 Minuten zeigt HPLC Analyse weniger als 1% des Zwischenprodukts. Die orange Suspension wurde filtriert und der gelb-orange Filterkuchen wurde mit 300 ml tert-Butylmethylether gewaschen. Die vereinigten Filtrate (1291 g), die das Zwischenprodukt (3R,4R,5S)-5-(Benzylidenamino)-4-mesyloxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester enthielten, wurden mit 300,5 ml Allylamin ( $d = 0,76$ , 4,0 Mol) behandelt und die klare rote Lösung wurde in einem 3 l-Autoklaven unter einem Bar Argon unter Rühren bei 110° bis 111°C im Verlauf von 45 Minuten erhitzt, dann bei dieser Temperatur und bei einem Druck von 3,5 bis 4,5 Bar für 15 h gerührt, auf weniger als 45°C während 1 h abgekühlt. Die rote Lösung wurde an einem Rotationsverdampfer bei 48°C/600 bis 10 mBar eingedampft und das verbleibende rote Gel (566 g) wurde unter intensivem Rühren in ein Zwei-Phasen-Gemisch von 1000 ml 2N Salzsäure und 1000 ml Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wurde mit 1000 ml 2N Salzsäure extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 500 ml Essigsäureethylester gewaschen, auf 10°C gekühlt und unter Rühren mit etwa 256 ml 50%igem wässrigem Kaliumhydroxid behandelt, bis pH = 10,1 erreicht wurde, unter Halten der Temperatur im Bereich von 10°C bis 20°C. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zuerst mit 1000 ml, dann mit 500 ml, insgesamt mit 1500 ml tert-Butylmethylether extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden an einem Rotationsverdampfer bei 48°C/340 bis 10 mBar eindampft, unter Gewinnung von rohem (3R,4R,5S)-5-Allylamino-4-amino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester (277,9 g) als ein rot-braunes Öl.

IR (Film) : 2966, 1715, 1463, 1244, 1090  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV) 310 (M), 222, 136, 98 m/z.

(c2) Herstellung von (1R,5R,6S)-2-[[3-Ethoxycarbonyl-5-(1-ethyl-propoxy)-6-hydroxy-cyclohex-3-enylimino]-methyl]-benzolsulfonsäurenatriumsalz

[0137] Zu einer gerührten Suspension von 27,1 g (100 mMol) (3R,4S,5R)-5-Amino-3-(1-ethylpropoxy)-4-hydroxycyclohexen-1-carbonsäureethylester und 20,8 g (100 mMol) 2-Formylbenzolsulfonsäurenatriumsalz in 270 ml Ethanol wurde unter Argon 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das braune, trübe Reaktionsgemisch wurde an einem Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand wurde zweimal mit 135 ml Essigsäureethylester behandelt und an einem Rotationsverdampfer bei 50°C zur Trockne eingedampft, unter Gewinnung von 45,88 g (99%) (1R,5R,6S)-2-[[3-Ethoxycarbonyl-5-(1-ethyl-propoxy)-6-hydroxy-cyclohex-3-enylimino]-methyl]-benzolsulfonsäurenatriumsalz als einen gelben amorphen Feststoff. IR (Film): 3417, 2924, 2726, 1714, 1638, 1464, 1378, 1237, 1091,

970  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ISP-MS) : 438, 3 ( $\text{M}^+$ -Na) m/z.

Herstellung von (3R,4S,5R)-5-Amino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-methansulfonyloxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester

[0138] Zu einer gerührten Suspension von 9,23 g (20 mMol) (1R,5R,6S)-2-[[3-Ethoxycarbonyl-5-(1-ethyl-propoxy)-6-hydroxy-cyclohex-3-enylimino]-methyl]-benzolsulfonsäurenatriumsalz und 3,50 ml (25 mMol) Triethylamin in 90 ml Essigsäureethylester wurden 1,80 ml (23 mMol) Methansulfonylchlorid bei 0 bis 5°C gegeben. Die erhaltene braun-gelbliche Suspension wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 2,70 ml (40 mMol) Ethylendiamin und nach 10 Minuten mit 90 ml Wasser behandelt. Nach heftigem Rühren des Zwei-Phasen-Systems für eine Stunde wurde die organische Phase abgetrennt und mit 100 ml Wasser und 3 mal mit 100 ml wässriger 1M  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und an einem Rotationsverdampfer bei 48°C/4 mBar zur Trockne eingedampft, unter Gewinnung von 6,36 g (91%) (3R,4S,5R)-5-Amino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-methansulfonyloxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester als ein oranges Öl. Eine analytische Probe wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von t-BuOMe, das 1% 25%iges Ammoniak als Elutionsmittel enthält, erhalten. IR(Film): 2966, 2936, 2878, 1711, 1653, 1463, 1351, 1246, 1172, 1068, 961  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV) : 350 ( $\text{M}^+$ ), 262, 224, 182, 166, 136 m/z.

Herstellung von (1R,5R,6S)-5-(1-Ethyl-propoxy)-7-azabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-carbonsäureethylester

[0139] Eine gelbliche Lösung von 0,87 g (2,5 mMol) (3R,4S,5R)-5-Amino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-methansulfonyloxycyclohex-1-encarbonsäureethylester und 0,17 ml (2,5 mMol) Ethylendiamin in 4,4 ml Ethanol wurde 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Suspension wurde an einem Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft und der Rückstand wurde in 5 ml Essigsäureethylester suspendiert, mit 2 ml wässriger 1M  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und an einem Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, unter Gewinnung von 0,52 g (82%) (1R,5R,6S)-5-(1-Ethyl-propoxy)-7-aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-carbonsäureethylester als ein gelbes Öl. IR (Film): 3312, 2966, 2936, 2877, 1715, 1660, 1464, 1254, 1083, 1057, 799  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI 70 eV) : 253 ( $\text{M}^+$ ), 224, 208, 182, 166, 110 m/z.

(d) Herstellung von (3R,4R,5S)-4-Acetylamino-5-allyl-amino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester

[0140] In einem 4 l-4-Halsrundkolben, ausgestattet

mit einem Thermometer, einem mechanischen Rührer, einem Claisen-Kühler und einer Inertgaszuführung, wurden 278,0 g (3R,4R,5S)-5-Allylamino-4-amino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester, erhalten gemäß (c), bei Raumtemperatur unter Rühren unter Argon in 2800 ml tert-Butylmethylether gelöst. Von der roten Lösung wurden 1400 ml tert-Butylmethylether destilliert. Wiederum wurden 1400 ml tert-Butylmethylether zugegeben und abdestilliert. Die rote Lösung wurde auf 0-5°C gekühlt und mit 512 ml Essigsäure (9,0 Mol) behandelt, wobei die Temperatur auf etwa 23°C anstieg. Nach Kühlen auf 0°C-5°C wurden tropfenweise im Verlauf von 27 Minuten 58,1 ml Methansulfonsäure (d = 1,482, 0,90 Mol) zugegeben, gefolgt von 84,7 ml Acetanhydrid (d = 1,08, 0,90 Mol), die tropfenweise im Verlauf von 40 Minuten unter Halten der Temperatur im Bereich von 0°C bis 5°C zugegeben wurden. Das braune Reaktionsgemisch wurde ohne Kühlen für 14 h gerührt, dann mit heftigem Rühren mit 1400 ml Wasser (desionisiert) für 30 Minuten behandelt und die braune organische Phase wurde mit 450 ml 1M wässriger Methansulfonsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen (pH = 1,6) wurden unter Rühren mit etwa 694 ml 50%iger wässriger Kaliumhydroxidlösung behandelt, bis pH = 10,0 erreicht war, unter Halten der Temperatur im Bereich von 10 bis 25°C. Das braune, trübe Gemisch wurde zuerst mit 1000 ml, dann mit 400 ml, insgesamt mit 1400 ml tert-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden über 32 g Aktivkohle gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit etwa 200 ml tert-Butylmethylether gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden an einem Rotationsverdampfer bei 47°C/380 bis 10 mBar eingedampft, unter Gewinnung von 285,4 g braun-roter amorpher Kristalle, die unter Rühren in einem Gemisch von 570 ml tert-Butylmethylether und 285 ml n-Hexan bei 50°C gelöst wurden. Die braune Lösung wurde innerhalb 45 Minuten unter Rühren auf -20°C bis -25°C gekühlt und 5 h gerührt, wobei braune Kristalle ausfielen. Die Suspension wurde über einen vorgekühlten Glasfiltertrichter (-20°C) filtriert und der Filterkuchen wurde mit einem vorgekühlten Gemisch (-20°) von 285 ml tert-Butylmethylether und 143 ml n-Hexan gewaschen und an einem Rotationsverdampfer bei 48°C < 10 mBar getrocknet, unter Gewinnung von 200,33 g (83%) (3R,4R,5S)-4-Acetylamino-5-allylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester, Fp. 100,2°C-104,2°C.

(e) Herstellung von (3R,4R,5S)-4-Acetylamino-5-amino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester

[0141] In einem 1 l 4-Halsrundkolben, ausgestattet mit einem Thermometer, einem mechanischen Rührer, einem Rückflusskühler und einer Inertgaszuführung, wurden 176,2 g (3R,4R,5S)-4-Acetylamino-5-allylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-en-

carbonsäureethylester, erhalten gemäß (d), und 30,0 ml Ethanolamin (d = 1,015, 0,54 Mol) bei Raumtemperatur in 880 ml Ethanol gelöst und mit 17,6 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle behandelt. Die schwarze Suspension wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit 100 ml Ethanol gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden an einem Rotationsverdampfer bei 50°C/< 20 mBar eingedampft. Der braune, ölige Rückstand (207,3 g) wurde mit 600 ml 2N Salzsäure behandelt und die braune Lösung wurde an einem Rotationsverdampfer bei 50°C/75 mBar 5 Minuten destilliert. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit 600 ml tert-Butylmethylether gewaschen und unter Rühren und Kühlen mit etwa 110 ml 25%igem wässrigem Ammoniak unter Halten der Temperatur unter Raumtemperatur bis pH = 9-10 erreicht war und sich eine braune Emulsion bildete, behandelt. Die Emulsion wurde dreimal mit 600 ml, insgesamt mit 1800 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über etwa 200 g Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit etwa 200 ml Essigsäureethylester gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden an einem Rotationsverdampfer bei 50°C/< 20 mBar eingedampft, unter Gewinnung von 158,6 g eines braunen Öls, das in 650 ml Ethanol gelöst wurde. Die braune Lösung wurde im Verlauf von 1 Minute unter Rühren zu einer heißen Lösung (50°C) von 57,60 g 85%iger Orthophosphorsäure (d = 1,71, 0,50 mMol) in 2500 ml Ethanol gegeben. Die erhaltene Lösung wurde im Verlauf von 1 h auf 22°C gekühlt. Bei 40°C wurden Impfkristalle von (3R,4R,5S)-4-Acetylamino-5-amino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester (etwa 10 mg) zugegeben, wobei die Kristallisation begann. Die beige Suspension wurde im Verlauf von 2 h auf -20°C bis -25°C gekühlt und bei dieser Temperatur 5 h gerührt. Die Suspension wurde über einen vorgekühlten Glasfiltertrichter (-20°C) 2 h filtriert. Der Filterkuchen wurde zuerst mit 200 ml Ethanol, vorgekühlt auf -25°C, dann zweimal mit 850 ml, insgesamt mit 1700 ml Aceton, dann zweimal mit 1000 ml, insgesamt mit 2000 ml n-Hexan gewaschen, dann bei 50°C/20 mBar für 3 h getrocknet, unter Gewinnung von 124,9 g (70%) (3R,4R,5S)-4-Acetylamino-5-amino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester als weiße Kristalle, Fp. 205-207°C, Zersetzung.

#### Beispiel 2

Herstellung von (3R,4R,5S)-5-Amino-4-acetylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester aus (1S,5R,6R)-5-(1-Ethyl-propoxy)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-carbonsäureethylester.

[0142] Schritte (a), (b), (d) und (e) wurden, wie vorstehend in Beispiel 1 beschrieben, ausgeführt.

[0143] Schritt (c) Herstellung von (3R,4R,5S)-5-Allylamino-4-amino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclo-

hex-1-encarbonsäureethylester aus (3R,4S,5R)-5-Amino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester wurde, wie nachstehend angeführt, ausgeführt.

[0144] Ein Autoklav mit einem 500 ml-Metallreaktor, ausgestattet mit einem Thermometer, einem mechanischen Rührer und einer Inertgaszuführung, wurde unter Argon mit 40,70 g (3R,4S,5R)-5-Amino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester (0,12 Mol), erhalten gemäß (b), und 200,0 ml Ameisensäureethylester beschickt und die Lösung wurde unter Rühren auf 100°C bei 4 bis 5 Bar, im Verlauf von 35 Minuten erhitzt, bei dieser Temperatur 6 h gehalten, dann auf Raumtemperatur gekühlt. Die rote Lösung wurde zweimal mit 150 ml, insgesamt mit 300 ml Toluol behandelt und eingedampft und bei 45°C/300-15 mBar eingedampft, unter Gewinnung als rohes Zwischenprodukt von 46,24 g (3R,4R,5R)-5-Formylamino-4-hydroxy-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester als ein rotes Öl. IR (Film): 2967, 1715, 1385, 1247, 1100  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (Elektronenspray): 300 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{H}^+$ ), 270 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{COH}^+$ ), 253, 212, 138 m/z.

[0145] In einem 1 l-4-Halsrundkolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer, einem mechanischen Rührer und einer Inertgaszuführung, wurden 46,24 g des vorstehenden rohen Zwischenprodukts (0,15 Mol) in 460 ml Essigsäureethylester und 23,7 ml Triethylamin ( $d = 0,726$ , 0,17 Mol) gelöst. Die orange Lösung wurde auf 0°C bis 5°C gekühlt und tropfenweise im Verlauf von 30 Minuten mit 13,2 ml Methansulfonylchlorid ( $d = 1,452$ , 0,17 Mol) behandelt, währenddessen sich ein weißer Niederschlag bildete. Nach Rühren für 60 Minuten ohne Kühlen erreichte die Suspension Raumtemperatur. Nach 45 Minuten bei Raumtemperatur wurde die weiße Suspension filtriert und der Filterkuchen wurde mit 45 ml Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit 160 ml 1M wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über 130 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und an einem Rotationsverdampfer bei 45°C/180 auf  $> 10$  mBar eingedampft, unter Gewinnung als das Zwischenprodukt von 58,39 g (3R,4R,5R)-5-Formylamino-4-methansulfonyloxy-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester als ein orange-rotes Öl. IR (Film): 2967, 1715, 1358, 1177, 968  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV): 377 (M), 290, 244, 148, 96 m/z.

[0146] In einem 1 l-4-Halsrundkolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer, einem mechanischen Rührer und einer Inertgaszuführung, wurden 58,39 g des vorstehenden rohen Zwischenprodukts in 290 ml Ethanol gelöst. Die orange Lösung wurde dann mit 10,7 ml Methansulfonsäure ( $d = 1,482$ , 0,17 Mol) behandelt und 160 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die rot-braune Reaktionslösung wurde an einem Rotationsverdampfer bei 45°C/190 bis 30 mBar eingedampft und das verbleibende rot-braune Öl wurde mit 260 ml desionisiertem Wasser behandelt und mit 260 ml tert-Butylmethylether

gewaschen. Die organische Phase wurde mit 52 ml desionisiertem Wasser extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen ( $\text{pH} = 1,3$ ) wurden auf 0°C bis 5°C gekühlt und mit 13,7 ml 50%iger wässriger Kaliumhydroxidlösung, unter Halten der Temperatur auf unter 10°C, bis  $\text{pH} = 9,4$  erreicht war, behandelt, wobei sich eine beige Emulsion bildete. Bei einem  $\text{pH}$ -Wert von 6,6 wurden 260 ml Essigsäureethylester zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit 70 ml Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden über 160 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und an einem Rotationsverdampfer bei 45°C/190 bis 200 mBar eingedampft, unter Gewinnung als das rohe Zwischenprodukt von 45,66 g (3R,4R,5R)-5-Amino-4-methansulfonyloxy-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester als ein rotes Öl. IR (Film): 1720, 1362, 1250, 1170, 1070; MS (Elektronenspray): 350,3 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{H}^+$ ), 290,3, 262,1, 202,2, 184,3 m/z.

[0147] Ein Autoklav mit einem 500 ml-Glasreaktor, ausgestattet mit einem Thermometer, einem mechanischen Rührer und einer Inertgaszuführung, wurde unter Argon mit einer roten Lösung von 45,66 g (0,13 Mol) des vorstehenden rohen Zwischenprodukts und 29,5 ml Allylamin ( $d = 0,76$ , 0,39 Mol) und 250 ml Essigsäureethylester beschickt. Das Gemisch wurde unter 1 Bar Argon unter Rühren auf 111°C bis 112°C, im Verlauf von 45 Minuten erhitzt, bei dieser Temperatur bei etwa 3,5 Bar für 6 h gehalten, dann im Verlauf von 50 Minuten auf Raumtemperatur gekühlt. Die orange Suspension wurde 20 Minuten mit 230 ml 1M wässriger Natriumbicarbonatlösung heftig gerührt. Die rotbraune organische Lösung wurde über 100 g Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit etwa 50 ml Essigsäureethylester gewaschen und die vereinigten Filtrate wurde an einem Rotationsverdampfer bei 45°C/160 bis 10 mBar eingedampft, unter Gewinnung als das rohe Zwischenprodukt von 41,80 g (3R,4R,5S)-5-Allylamino-4-amino-3-(1-ethyl-propoxy)-cyclohex-1-encarbonsäureethylester als ein rotes Öl. IR (Film): 3441, 1707, 1462, 1262, 1063  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (Elektronenspray): 311,2 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{H}^+$ ), 297,2, 266,3, 245,8, 223,2 m/z.

### Beispiel 3

Herstellung von trans-2-(Allylamino)-cyclohexanamin aus Cyclohexenoxid

(a) Herstellung von trans-2-Allylaminocyclohexanol

[0148] In einem 250 ml-2-Halsrundkolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer, einem Magnetrührer und einer Inertgaszuführung, wurden 10,1 ml Cyclohexenoxid (100 mMol) unter Argon bei Raumtemperatur in 90 ml tert-Butylmethylether und 10 ml Acetonitril gelöst. Unter Rühren wurden 5,16 g Magnesiumbromiddiethyletherat (20 mMol) und 15 ml Allylamin (200 mMol) zugegeben. Die gelbliche Lösung wurde unter Argon inner-

halb 4,5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml 5M wässrigem Ammoniumchlorid innerhalb 15 Minuten heftig gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und zweimal mit 100 ml, insgesamt mit 200 ml tert-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 100 g Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer (45°C/340-10 mBar) verdampft, unter Gewinnung von 13,7 g eines gelb-braunen Öls. Von dem Letzteren wurde durch GC-Analyse gezeigt, dass es etwa 90% racemisches trans-2-Allylaminocyclohexanol enthält. IR (Film): 2928, 1450, 1071, 1030, 916 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): 155 (M<sup>+</sup>), 112, 96, 83, 68 m/z.

#### (b) Herstellung von trans-2-Amino-cyclohexanol

[0149] In einem 250 ml-2-Halsrundkolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler, Magnetrührer und einer Inertgaszuführung, wurden 13,6 g racemisches trans-2-Allylaminocyclohexanol (0,87 mMol), erhalten gemäß (a), bei Raumtemperatur in 140 ml Ethanol gelöst und 2,88 g Pd/C 10% (66,1 mMol) wurden zu der Lösung gegeben. Nach Erhitzen unter Rückfluss für 2 Stunden und Kühlen auf Raumtemperatur wurde die schwarze Suspension durch ein Glasfaserfilter filtriert und der Filterkuchen wurde mit 60 ml Ethanol gewaschen. Die gelbe Lösung wurde mit 2,55 ml Schwefelsäure (d = 1,83, 47,7 mMol) vermischt, wobei sofort ein gelber Niederschlag gebildet wurde. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt. Die gelb-beigen Kristalle wurden in 75 ml Ethanol (0,5 h Rückfluss, Kühlen auf 0°C) umkristallisiert. Die erhaltenen weißen Kristalle wurden mit 60 ml Ethanol gewaschen und an einem Rotationsverdampfer getrocknet, unter Erreichen von Konstantgewicht. 11,17 g Sulfatsalz wurden als weiße Kristalle erhalten.

[0150] Dieses Material wurde in 110 ml Methanol suspendiert und mit 13,6 ml 5N Natriumhydroxid-Methanolösung vermischt. Die weiße Suspension wurde innerhalb 30 Minuten bei 55°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und die weißen Kristalle wurden in 110 ml Essigsäureethylester suspendiert. Nach Zugabe von etwa 4 g Natriumsulfat und 2 ml Wasser wurde die Suspension filtriert und die Kristalle wurden an einem Rotationsverdampfer getrocknet. Etwa 7,28 g weiß-beige Kristalle von racemischem trans-2-Aminocyclohexanol wurden so erhalten, Fp. 65°C-66°C.

#### (c) Herstellung von trans-2-(Benzylidenamino)-cyclohexanol

[0151] In einem 250 ml-Rundkolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler und einer Dean-Stark-Falle, wurden 6,91 g racemisches trans-2-Aminocyclohexanol (60 mMol), erhalten gemäß (b), unter Argon in 70 ml Diisopropylether gelöst und 6,1 ml Benzalde-

hyd (60 mMol) wurden zu der Lösung gegeben, die unter Argon bei 110°C innerhalb 50 Minuten unter Rückfluss erhitzt wurde, bis etwa 1 ml Wasser abgetrennt war. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer (45°C/250-10 mBar) entfernt, unter Gewinnung von 12,11 g weiß-beiger Kristalle von racemischem trans-2-(Benzylidenamino)-cyclohexanol, Fp. 86°C.

#### (d) Herstellung von trans-2-(Benzylidenamino)-cyclohexylmethansulfonsäureester

[0152] In einem 250 ml-Rundkolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler, wurden 11,79 g racemisches trans-2-(Benzylidenamino)-cyclohexanol (58 mMol), erhalten gemäß (d), bei Raumtemperatur unter Argon in 120 ml Essigsäureethylester gelöst und 8,9 ml Triethylamin (63,8 mMol) wurden zugegeben. Nach Kühlen in einem Eisbad wurden 4,6 ml Methansulfonylchlorid (58 mMol) zu der Lösung innerhalb 6 Minuten gegeben. Die erhaltene weiße Lösung wurde innerhalb 2,5 h gerührt, dann mit 120 ml 1M Natriumhydrogencarbonat vermischt und innerhalb 10 Minuten gerührt. Die zwei Schichten wurden abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit 120 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 g Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration wurde das Lösungsmittel an einem Rotationsverdampfer (45°C/240-10 mBar) entfernt. Die verbleibenden gelb-orangen Kristalle wurde in 60 ml n-Hexan suspendiert, die orange Suspension wurde 15 Minuten heftig gerührt, filtriert und mit 20 ml n-Hexan gewaschen. Die Kristalle wurde an einem Rotationsverdampfer getrocknet, zu den Mutterlaugen gegeben und mit 30 ml tert-Butylmethylether vermischt. Die orange Suspension wurde innerhalb 15 Minuten heftig gerührt, die Kristalle wurden abfiltriert und an einem Rotationsverdampfer bei 45°C/10 mBar getrocknet unter Gewinnung von 13,39 g fast weißer Kristalle von racemischem trans-2-(Benzylidenamino)-cyclohexylmethansulfonsäureester Fp. 94°C.

#### (e) Herstellung von trans-2-(Allylaminocyclohexylamin

[0153] In einem 75 ml-Druckreaktor, ausgestattet mit einem Magnetrührer, wurden 4,16 g racemischer trans-2-(Benzylidenamino)-cyclohexylmethansulfonsäureester (14,7 mMol), erhalten gemäß (d), in 20 ml Acetonitril gelöst und die weiß-gelbe Lösung wurde mit 4,50 ml Allylamin (59,2 mMol) vermischt. Das geschlossene System wurde innerhalb 20 h auf 115°C erhitzt, dann auf 0°C gekühlt und die viskose Lösung aufkonzentriert. 20 ml Toluol und 22 ml 4N HCl (88,2 mMol) wurden zugegeben und das Zwei-Phasen-Gemisch wurde innerhalb 2 h heftig gerührt und die zwei Phasen wurden abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 20 ml Toluol extrahiert. Zu der wässrigen Phase wurden 7,9 ml 50% wässrige Kaliumhydroxidlö-

sung (102,9 mMol) unter heftigem Rühren gegeben und das Gemisch wurde mit 20 ml Toluol extrahiert. Die braune organische Phase wurde mit 10 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und mit 10 ml Toluol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer (45°C/60-10 mBar) entfernt. Das Produkt wurde durch Hochvakuumdestillation an einem Diekmann-Verdampfer bei 34°C-36°C/0,25-0,3 mBar gereinigt, unter Gewinnung von 0,95 g racemischem trans-2-(Allylamino)-cyclohexylamin, das somit als weiße viskose Flüssigkeit erhalten wurde. IR (Film): 3340, 2940, 1450, 920, 758 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): 155 (M), 125, 96, 70, 56 m/z.

#### Beispiel 4

Herstellung von (S)-2-(N,N-Diallylamino)-2-phenylethanol und (R)-2-(N,N-Diallylamino)-1-phenylethanol

[0154] In einem 100 ml-2-Halskolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer, einem Magnetrührer und einer Inertgaszuführung, wurden 20 ml Tetrahydrofuran zu 2,3 ml (R)-Phenylloxiran (20 mMol) gegeben und 1,03 g Magnesiumbromidethyletherat (4 mMol) wurden darin gelöst. Die gelbliche Lösung wurde mit 4,9 ml Diallylamin vermischt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die orange-braune Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, 15 Minuten mit 20 ml 5M Ammoniumchloridlösung gerührt und die wässrige Phase wurde abgetrennt. Die organische Phase wurde mit 8,5 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und mit 10 ml Tetrahydrofuran gewaschen. Das Lösungsmittel wurde verdampft und das orange-braune Öl wurde innerhalb 1 h getrocknet unter Gewinnung von 4,2 g (97%) (S)-2-(N,N-Diallylamino)-2-phenylethanol und (R)-2-(N,N-Diallylamino)-1-phenylethanol. IR (Film): 2820, 1640, 1452, 1062, 700 cm<sup>-1</sup> (MS) (Elektronenspray): 218,3 (M<sup>+</sup>H<sup>+</sup>), 200,2, 172,2, 158,2, 130,2 m/z.

#### Beispiel 5

Herstellung von trans-2-((S)-Methylbenzylamino)-cyclohexanol

[0155] In einem 100 ml-Rundkolben, ausgestattet mit einem Rückflusskühler, einem Thermometer, einem Magnetrührer und einer Inertgaszuführung, wurden 4,6 ml Cyclohexenoxid (45 mMol) unter Argon in 30 ml Tetrahydrofuran gerührt. Die farblose Lösung wurde unter Rühren mit 1,17 g Magnesiumbromidethyletherat (4,5 mMol) und 3,6 ml (S)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (30 mMol, 1 Äquiv.) vermischt. Die schwach gelbliche Lösung wurde unter Argon für 5,5 h unter Rückfluss erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt, mit 30 ml 5M Ammoniumchloridlösung und 15 ml 4M HCl (60 mMol, 2 Äquiv.) vermischt und stark gerührt. 9 ml einer 25%igen wässrigen Ammoniumhydroxidlösung (120 mMol) wurden zugegeben und die zwei Phasen wurden nach Rühren getrennt. Die organi-

sche Phase wurde mit 20 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 20 ml Tetrahydrofuran gewaschen und an einem Rotationsverdampfer (45°C/357-10 mBar) aufkonzentriert, unter Gewinnung von 7,47 g gelbem Öl. Von dem Letzteren wurde gezeigt, dass es ein Gemisch der zwei Diastereoisomeren A und B von trans-2-((S)-Methylbenzylamino)-cyclohexanol enthält, das durch Säulenchromatographie (Kieselgel/tert-Butylmethylether + 1% Ammoniak) getrennt wurde. Daten von Diastereoisomer A: IR (Film): 2928, 2857, 1449, 1062, 761, 701 cm<sup>-1</sup>; MS (Elektronenspray): 220, 4 (M<sup>+</sup>,H<sup>+</sup>), 174,2, 148,9, 116,2, 105,1 m/z. Daten von Diastereoisomer B: IR (Film): 2930, 2858, 1450, 1067, 762, 701 cm<sup>-1</sup>; MS (Elektronenspray): 220,3 (M<sup>+</sup>,H<sup>+</sup>), 176,9, 159,2, 139,8, 116,2, 105,1 m/z.

#### Beispiel 6

Herstellung von (3R,4S,5R)-5-Benzylamino-3-(1-ethylpropoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester

[0156] Zu einer Lösung von 5,08 g (20 mMol) (1S,5R,6S)-5-(1-Ethyl-propoxy)-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-carbonsäureethylester in 20 ml Tetrahydrofuran wurden 1,03 g (4 mMol) Magnesiumbromidethyletherat bei Raumtemperatur gegeben. Die erhaltene Suspension wurde mit 4,40 ml (40 mMol) Benzylamin behandelt und unter Argon unter Rühren für 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde an einem Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand mit 20 ml mit Essigsäureethylester behandelt und sechsmal mit 20 ml 5N wässriger Ammoniumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wurde über 5 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, unter Gewinnung von 6,88 g (3R,4S,5R)-5-Benzylamino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-encarbonsäureethylester als ein braunes Öl. IR (Film): 2966, 2935, 2877, 1715, 1654, 1495, 1465, 1250, 1090, 976 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): 361 (M<sup>+</sup>), 343, 330, 290, 274, 260, 242, 218, 200, 182, 166, 149, 138, 120, 106, 91 m/z.

#### Beispiel 7

Herstellung von 2-Allylamino-1-phenylethanol und 2-Allylamino-2-phenylethanol

[0157] Zu einer Lösung von 0,57 ml (5 mMol) 2-Phenyl-oxiran in 5 ml Tetrahydrofuran wurden 0,26 g (1 mMol) Magnesiumbromidethyletherat bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wurde unter Argon unter Rühren mit 0,56 ml (7,5 mMol) Allylamin behandelt, wobei sich eine weiße Suspension bildete, die nach Erhitzen auf 100°C in einem geschlossenen Behälter gelöst wurde. Die gelbe Lösung wurde 2 Stunden auf 100°C erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit 5 ml 5N wässriger Ammoniumchlorid-

lösung 10 Minuten heftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über 3 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und an einem Rotationsverdampfer eingedampft. Der ölige Rückstand, der die Produkte enthält, wurde durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung von tert-Butylmethylether, enthaltend 1% konzentriertes wässriges Ammoniak als das Elutionsmittel, getrennt, unter Gewinnung von 0,3 g 2-Allylamino-1-phenylethanol (Verbindung A) und 0,2 g 2-Allylamino-2-phenylethanol (Verbindung B) als gelbliche Öle. Daten von Verbindung A: IR (Film): 1460, 1115, 1061, 919, 758, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV): 177 ( $\text{M}^+$ ), 163, 146, 132, 117, 105, 97, 91, 83, 79, 77, 55, 43, 41 m/z. Daten von Verbindung B: IR (Film): 1500, 1460, 1049, 1027, 970, 759, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV): 146 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ ), 129, 117, 106, 104, 91, 77, 41 m/z.

### Beispiel 8

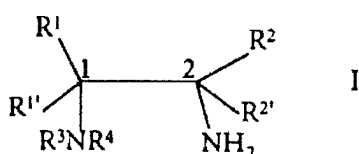
#### Herstellung von 3-(1-Phenylethyl-amino)-butan-2-ol

[0158] Zu einer Lösung von 0,445 ml (5 mMol) cis-2,3-Dimethyl-oxiran in 5 ml Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur 0,26 g (1 mMol) Magnesiumbromiddiethyletherat gegeben.

[0159] Das Gemisch wurde unter Argon unter Rühren mit 0,67 ml (5,5 mMol) (S)-(-)-1-Phenyl-ethylamin behandelt. Die gelbliche Suspension wurde in einem geschlossenen Behälter für 110 Stunden auf 90°C erhitzt, wobei nach 21 und 64 Stunden 0,25 ml beziehungsweise 0,122 ml cis-2,3-Dimethyloxiran zugegeben wurden. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit 5 ml 5N wässriger Ammoniumchloridlösung 10 Minuten heftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über 2 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und an einem Rotationsverdampfer eingedampft, unter Gewinnung von 0,58 g 3-(1-Phenylethyl-amino)-butan-2-ol als ein Gemisch der Diastereoisomere als ein braunes Öl. Der ölige Rückstand wurde durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule, unter Verwendung von Essigsäureethylester als das Elutionsmittel getrennt, unter Gewinnung der zwei Diastereoisomeren A und B als gelbliche Öle. Daten von Diastereoisomer A: IR (Film): 1451, 1180, 1053, 919, 759, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (Elektronenspray): 194, 3 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 216, 3 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) m/z. Daten von Diastereoisomer B: IR (Film): 1458, 1075, 761, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (Elektronenspray): 194, 3 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ) m/z.

### Patentansprüche

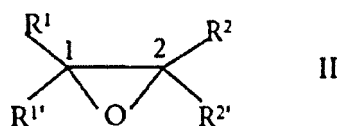
1. Verfahren zum Herstellen von 1,2-Diaminverbindungen der Formel



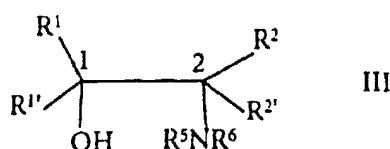
und pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen davon, worin

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^{2'}$ , unabhängig voneinander, H, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkyl-( $\text{C}_{1-6}$ )-alkyl, Cycloalkyl-( $\text{C}_{2-6}$ )-alkenyl, Cycloalkyl-( $\text{C}_{2-6}$ )-alkynyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-( $\text{C}_{1-6}$ )-alkyl, Heterocyclyl-( $\text{C}_{2-6}$ )-alkenyl, Heterocyclyl-( $\text{C}_{2-6}$ )-alkynyl, Aryl oder Aryl-( $\text{C}_{1-6}$ )-alkyl, Aryl-( $\text{C}_{2-6}$ )-alkenyl, Aryl-( $\text{C}_{2-6}$ )-alkynyl darstellen, oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^{2'}$ ,  $\text{R}^{1'}$  und  $\text{R}^2$  oder  $\text{R}^{1'}$  und  $\text{R}^{2'}$ , zusammengenommen mit den zwei Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein carbocyclisches oder heterocyclisches Ringsystem darstellen, oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^{1'}$  oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^{2'}$ , zusammengenommen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, ein carbocyclisches oder heterocyclisches Ringsystem darstellen, mit der Maßgabe, dass mindestens einer von  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^{2'}$  nicht H darstellt,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$ , unabhängig voneinander, H darstellen oder für Alkanoyl stehen, mit der Maßgabe, dass nicht beide  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  H darstellen, wobei das Verfahren **dadurch gekennzeichnet** ist, dass es die Schritte umfasst

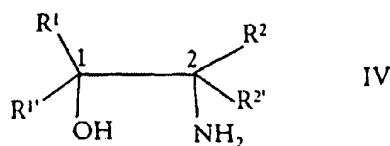
a) Behandeln eines 1,2-Epoxids der Formel



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^{2'}$  wie vorstehend sind, mit einem Amin der Formel  $\text{R}^5\text{NHR}^6$ , worin  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$ , unabhängig voneinander, H, oder einen Substituenten einer Aminogruppe darstellen, mit der Maßgabe, dass nicht beide  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  H darstellen, unter Bilden eines 2-Aminoalkohols der Formel

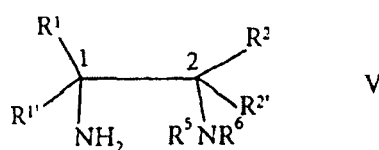


worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2'}$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  wie vorstehend sind, b) Umwandeln des 2-Aminoalkohols der Formel (III) in einen 2-Aminoalkohol der Formel



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^{2'}$  wie vorstehend sind,

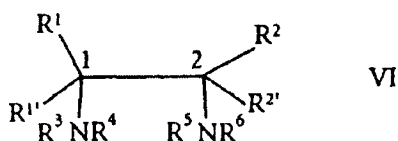
c) Umwandeln dieses 2-Aminoalkohols der Formel (IV) in eine 1,2-Diaminoverbindung der Formel



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2'}$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  wie vorstehend sind,



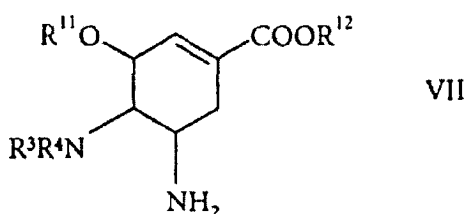
d) Acylieren der freien Aminofunktion in Position 1, unter Bildung einer acylierten 1,2-Diaminoverbindung der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie vorstehend sind und schließlich

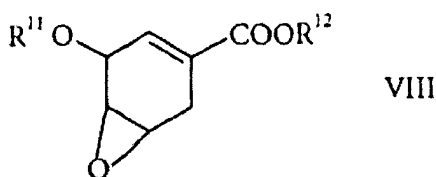
e) Freisetzen der Aminogruppe in Position 2 und, falls erforderlich, weiteres Umwandeln der erhaltenen 1,2-Diaminoverbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch verträgliches Additionssalz.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst, ein Verfahren zum Herstellen von 4,5-Diamino-Shikimisäurederivaten der Formel



und pharmazeutisch verträglichen Additionssalzen davon, worin

$R^{11}$  eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe darstellt,  $R^{12}$  eine Alkylgruppe darstellt und  $R^3$  und  $R^4$ , unabhängig voneinander, H darstellen oder für Alkanoyl stehen, mit der Maßgabe, dass nicht beide  $R^3$  und  $R^4$  H darstellen, aus einem Cyclohexenoxid der Formel



worin  $R^{11}$  und  $R^{12}$  wie vorstehend sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die 1,2-Diaminoverbindung der Formel (I) oder die 4,5-Diamino-Shikimisäurederivate der Formel (VII) den (3R,4R,5S)-5-Amino-4-acetyl-amino-3-(1-ethylpropoxy)-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester oder das (3R,4R,5S)-5-Amino-4-acetyl-amino-3-(1-ethylpropoxy)-cyclohex-1-en-carbonsäureethylesterphosphat (1:1) darstellt oder das 1,2-Epoxid der Formel (II) oder das Cyclohexenoxid der Formel (VIII) den (1S,5R,6R)-5-(1-Ethyl-propoxy)-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-carbonsäureethylester darstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^5$  und  $R^6$  in dem Amin der For-

mel  $R^5NHR^6$ , das in Schritt a) angewendet wird, unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, trisubstituiertes Silylmethyl oder Heterocyclymethyl darstellt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Amin der Formel  $R^5NHR^6$  Allylamin, Diallylamin, Benzylamin, Dibenzylamin oder Trimethylsilylamin darstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Amin der Formel  $R^5NHR^6$  Allylamin darstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Schritt a) in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator ein Metallkatalysator oder ein Magnesiumhalogenid ist.

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator Magnesiumbromiddiethyletherat ist.

10. Verfahren nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Umwandlung in Schritt b), wenn  $R^5$  und  $R^6$ , unabhängig voneinander, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen darstellt, eine Isomerisierung/Hydrolyse, ausgeführt in Gegenwart eines Metallkatalysators, ist, wenn  $R^5$  und  $R^6$ , unabhängig voneinander, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Heterocyclymethyl darstellen, eine Hydrogenolyse, ausgeführt mit Wasserstoff, in Gegenwart eines Metallkatalysators, ist, oder wenn  $R^5$  und  $R^6$ , unabhängig voneinander, trisubstituiertes Silylmethyl darstellen, eine oxidative Spaltung ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Schritt b) eine Isomerisierung/Hydrolyse, ausgeführt in Gegenwart eines Metallkatalysators, ist.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass ein Pd/C-Katalysator verwendet wird.

13. Verfahren nach Anspruch 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin ein primäres Amin zugesetzt wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das primäre Amin Ethanolamin ist.

15. Verfahren nach Anspruch 1 bis 14, dadurch

gekennzeichnet, dass Schritt c) die Schritte umfasst, (c1) Einführen eines Aminogruppensubstituenten in den 2-Aminoalkohol der Formel (IV), der in Schritt (b) erhalten wurde, (c2) Überführen der Hydroxygruppe in eine Abgangsgruppe, und (c3) Abspalten des Substituenten der Aminogruppe und Überführen des Reaktionsprodukts, unter Verwendung einesamins der Formel  $R^5NHR^6$ , worin  $R^5$  und  $R^6$  wie vorstehend sind, in eine 1,2-Diaminoverbindung der Formel (V).

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die substituierte Aminogruppe in Schritt c1) eine Schiff'sche Base darstellt, die durch Umsetzen des 2-Aminoalkohols der Formel (IV) mit einer Carbonylgruppe enthaltenden Verbindung oder einer Acylgruppe, gebildet durch Umsetzen des 2-Aminoalkohols der Formel (IV) mit einem Acylierungsmittel, gebildet wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Schiff'sche Base mit Benzaldehyd gebildet wird.

18. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt c2) die Überführung der Hydroxygruppe in einen Sulfonsäureester umfasst.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt c2) die Überführung der Hydroxygruppe in einen Methansulfonsäureester umfasst.

20. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das in Schritt c3) verwendete Amin der Formel  $R^5NHR^6$  Allylamin, Diallylamin, Benzylamin, Dibenzylamin oder Trimethylsilylamin ist.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Amin der Formel  $R^5NHR^6$  Allylamin ist.

22. Verfahren nach Anspruch 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt d) die Acetylierung der freien Aminofunktion in Position 1 umfasst.

23. Verfahren nach Anspruch 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Umwandlung in Schritt e), wenn  $R^5$  und  $R^6$ , unabhängig voneinander, geradketiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen darstellt, eine Isomerisierung/Hydrolyse, ausgeführt in Gegenwart eines Metallkatalysators, ist, wenn  $R^5$  und  $R^6$ , unabhängig voneinander, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Heterocyclymethyl darstellen, eine Hydrogenolyse, ausgeführt mit Wasserstoff, in Gegenwart eines Metallkatalysators, ist, oder wenn  $R^5$  und  $R^6$ , unabhängig voneinander, trisubstituiertes Silylmethyl darstellen, eine oxidative Spal-

tung ist.

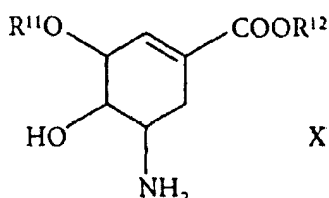
24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Schritt e) eine Isomerisierung/-Hydrolyse, ausgeführt in Gegenwart eines Metallkatalysators, ist.

25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass der Metallkatalysator ein Pd/C-Katalysator ist.

26. Verfahren nach Anspruch 24 und 25, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin ein primäres Amin zugesetzt wird.

27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass das primäre Amin Ethanolamin ist.

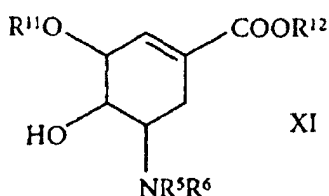
28. Verbindungen der Formel



worin  $R^{11}$  eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe darstellt und  $R^{12}$  eine Alkylgruppe darstellt und ihre Additionssalze.

29. (3R,4S,5R)-5-Amino-3-(1-ethyl-propoxy)-4-hydroxycyclohex-1-en-carbonsäureethylester

30. Verbindungen der Formel



worin  $R^{11}$  eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe darstellt und  $R^{12}$  eine Alkylgruppe darstellt,  $R^5$  und  $R^6$ , unabhängig voneinander, H, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Aryl darstellen, mit der Maßgabe, dass nicht beide  $R^5$  und  $R^6$  H darstellen und ihre Additionssalze.

31. (3R,4S,5R)-5-Allylamino-3-(1-ethylpropoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester

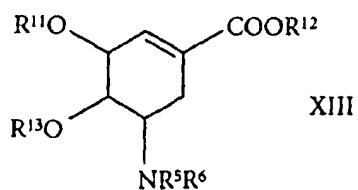
32. (3R,4R,5R)-5-Formylamino-3-(1-ethylpropoxy)-4-hydroxy-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester

33. (3R,4R,5S)-5-Acetylamino-5-allylamino-3-(1-ethylpropoxy)-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester

34. (3R,4R,5S)-4-Amino-5-allylamino-3-(1-ethylp

ropoxy)-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester

35. Verbindungen der Formel



worin

$R^5$  und  $R^6$ , unabhängig voneinander, H oder einen Substituenten einer Aminogruppe darstellen, mit der Maßgabe, dass nicht beide  $R^5$  und  $R^6$  H darstellen und

$R^{11}$  eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe darstellt,  $R^{12}$  eine Alkylgruppe darstellt und  $R^{13}$  eine Sulfonylgruppe darstellt und ihre Additionssalze.

36. (3R,4R,5R)-5-Formylamino-4-methansulfonyl-3-(1-ethylpropoxy)-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester

37. (3R,4R,5R)-5-Amino-4-methansulfonyl-3-(1-ethylpropoxy)-cyclohex-1-en-carbonsäureethylester-methansulfonat (1:1)

Es folgt kein Blatt Zeichnungen