



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 19 491 T2 2006.11.16

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 254 159 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 19 491.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP01/00523

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 911 497.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/055175

(86) PCT-Anmeldetag: 18.01.2001

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 02.08.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 06.11.2002

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 10.05.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 16.11.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07K 5/08 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

10003586 28.01.2000 DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65929  
Frankfurt, DE

(72) Erfinder:

BREIPOHL, Dr.Gerhard, 40723 Hilden, DE; HOLLA,  
Wolfgang, 65779 Kelkheim, DE; JENDRALLA,  
Heiner, 65931 Frankfurt, DE; BECK, Gerhard,  
60320 Frankfurt, DE

(74) Vertreter:

PFENNING MEINIG & PARTNER GbR, 80339  
München

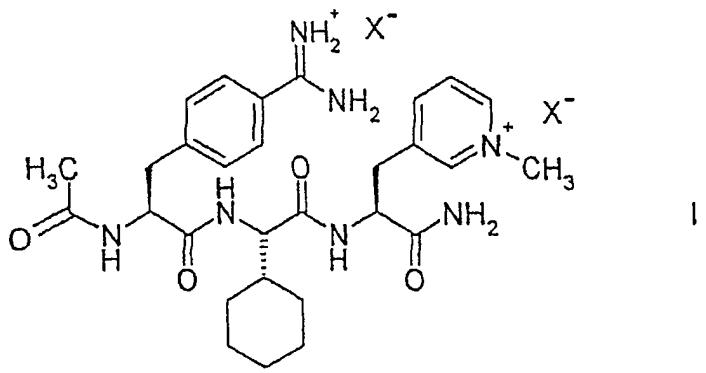
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ACETYLAMIDINIOPHENYLALANYL-CYCLOHEXYLGLY-  
CYL-PYRIDYLALANINAMIDEN

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 eingelebt, 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 bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Acetylaminodiniophenylalanyl-cyclohexylglycyl-pyridinioalaninamiden der Formel I



worin die Anionen X physiologisch akzeptable Anionen sind, und ihre Analoga, die wirksame Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa sind, und die beispielsweise zur Vorbeugung von Thrombose verwendet werden können. Das Verfahren gemäß der Erfindung umfaßt das Verknüpfen von 2-[2-Acetylamino-3-(4-amidinophenyl)propionylamino]-2-cyclohexylessigsäure, die aus 2-[2-Acetylamino-3-(4-cyanophenyl)-acryloylamino]-2-cyclohexylessigsäure durch asymmetrische Hydrierung und Umwandlung der Cyanogruppe in das Amidin oder einem Salz davon erhalten wird, mit einem 3-(2-Amino-2-carbamoyethyl)-1-methylpyridiniumsalz oder einem Salz davon. Die Erfindung stellt außerdem Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte für dieses Verfahren, Verfahren zu deren Herstellung und Acetyl(S)-4-amidinophenylalanyl-(S)-cyclohexylglycyl-(S)-(1-methyl-3-pyridinio)alaninamid als Ditosylatsalz bereit.

**[0002]** In bestimmten klinischen Situationen, wie beispielsweise tiefe Venenthrombose, Risiko von Myokardinfarkt oder stabiler oder instabiler Angina pectoris, können Störungen des Blutgerinnungssystems und die Bildung von Thrombosen zu einem fatalen Verlauf führen. Jedoch ist es bei der Vorbeugung von Thrombose nicht wünschenswert, das Blutgerinnungssystem übermäßig oder sogar vollständig zu inhibieren, da dies zu lebensbedrohlicher Blutung führen kann. Die Gerinnungsinhibitoren, die derzeit in Verwendung sind, wie Heparin, Aspirin oder Hirudin, haben kein optimales Eigenschaftenprofil, da sie zu Komplikationen durch Blutung führen können, und bei einigen der genannten klinischen Situationen nicht in der Lage sind, den Gefäßverschluß zu verhindern. Tierexperimente zeigten, daß spezifische Inhibitoren des Blutgerinnungsenzymfaktors Xa die Bildung von Blutgerinnsel zuverlässig ohne das Auftreten von Blutung verhindern, wie es beobachtet wird, wenn direkte Thrombininhibitoren verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I und Analoga davon sind spezifische und hochwirksame Inhibitoren des Faktors Xa, die nach der intravenösen, subkutanen und oralen Verabreichung wirksam sind.

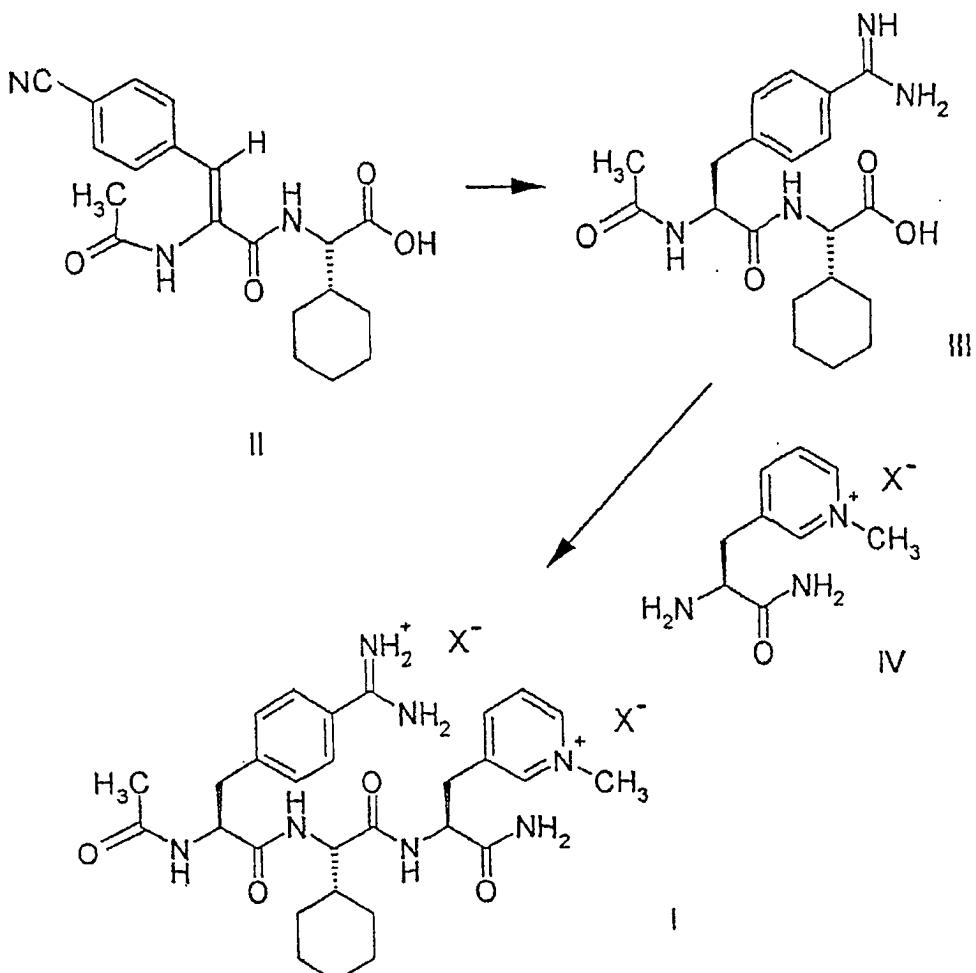
**[0003]** Die Verbindungen der Formel I und Analoga davon werden in WO-A-95/29189 und dem entsprechenden US-A-5849510 beschrieben. Gemäß WO-A-95/29189 werden sie durch Festphasensynthese unter Verwendung von Schutzgruppentechniken hergestellt, wo 3-Pyridylalanin mit einem Harz unter Verwendung eines Knorr-Linkers verknüpft und dann mit Cyclohexylglycin verknüpft wird, das Pyridinstickstoffatom quaternisiert wird, das Dipeptid mit Acetyl-4-amidinophenylalanin verknüpft wird, hergestellt aus 4-Cyanophenylalanin, und das Produkt nach der Spaltung von dem Harz durch Chromatographie gereinigt wird. Dieses Festphasenverfahren ist zur Herstellung von Mengen in mehreren kg, die zur Entwicklung von Aufgaben erforderlich sind, wie toxikologische und klinische Untersuchungen, oder sogar für die Synthese im großtechnischen Bereich, ungeeignet.

**[0004]** Eine pharmazeutisch aktive Verbindung ist als Entwicklungsprodukt und zur späteren Verwendung bei Patienten nur akzeptabel, wenn die Herstellung in einem erforderlichen Maßstab und mit adäquater Reinheit durchgeführt werden kann, wobei Reinheit im Fall von Verbindungen mit Asymmetriezentren insbesondere ebenso stereochemische Reinheit umfaßt. Die Verbindungen der Formel I enthalten ein Peptiddikation, das positive Ladungen in der Amidingruppe und der N-Methylpyridingruppe trägt. Von den Verbindungen der Formel I mit unterschiedlichen Anionen X, wie Acetat, Chlorid, Fumarat, Benzoat, Tartrat, Maleat, Trifluoracetat, Tosylat, Sulfat oder Pamoat, ist nur das Trifluoracetatsalz (Verbindung der Formel I,  $\text{X}^- = \text{CF}_3\text{CO}_2^-$ ) kristallin. Jedoch ist die Wärmestabilität des Trifluoracetatsalzes unzureichend, seine Lagerdauer ist unzufriedenstellend und aus physiologischer Sicht ist das Salz für die Langzeitverwendung weniger bevorzugt. Die Röntgenpulverdiagramme von allen anderen Salzen der Verbindung I sind bekanntermaßen amorph. Die amorphe Beschaf-

fenheit der Salze ist ein beträchtliches Problem bei der Herstellung einer Verbindung der Formel I auf einem relativ großen Maßstab, da es die Umkristallisierung unmöglich macht, und die fraktionierte Fällung ist das einzige Reinigungsverfahren, das zur Verwendung im großen Maßstab durchführbar ist. Jedoch ist die Reinigungseffizient einer Ausfällung natürlich etwas geringer als die einer Kristallisierung, und es ist daher notwendig, sogar die rohe Verbindung der Formel I mit einem geeigneten Anion X in einer Reaktion, die so glatt wie möglich verläuft, herzustellen, so daß am Ende ein Produkt mit klinisch akzeptabler Reinheit durch fraktionierte Fällung erhalten werden kann. Jedoch sollte das Herstellungsverfahren natürlich ebenso in bezug auf die Faktoren, wie beispielsweise Ausbeute, Anzahl an Schritten oder die Verfügbarkeit und der Preis der Ausgangsmaterialien, akzeptabel sein.

**[0005]** Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, das nicht an einer Festphase durchgeführt wird, wird in WO-A-97/22712 beschrieben. Bei diesem Verfahren werden die drei Aminosäureeinheiten, die in den Verbindungen der Formel I enthalten sind, in derselben Reihenfolge wie in dem Verfahren von WO-A-96/29189 verknüpft. (S)-3-Pyridylalanin, das an der Aminogruppe durch eine tert-Butoxycarbonylgruppe (Boc) geschützt ist, wird anfangs zu dem Amid umgewandelt, das dann nach der Entfernung der Schutzgruppe mit (S)-N-Boc-Cyclohexylglycin verknüpft wird, die Schutzgruppe wird entfernt, das Dipeptid mit Acetyl-(S)-4-cyanophenylalanin verknüpft, und die Cyanogruppe in dem resultierenden Tripeptid wird durch die Reaktion mit Wasserstoffsulfid, Methyliodid und Ammoniak, in das Amidin umgewandelt, und das Pyridinstickstoffatom wird quaternisiert. Das Produkt wird in Form des Trifluoressigsäuresalzes durch die Verdampfung der Reaktionslösung, die in dem letzten Reaktionsschritt erhalten wurde, Lösen des Restes, Zugabe von Trifluoressigsäure, Filtration und Gefriertrocknen isoliert. Jedoch ist herausgefunden worden, daß die Reinheit des Produktes, das durch dieses Verfahren erhalten wurde, einschließlich der stereochemischen Reinheit, nicht die Anforderungen erfüllt, was komplizierte chromatographische Reinigung notwendig macht, die schwere Verluste umfaßt und inakzeptabel ist, wenn das Verfahren im großen Maßstab durchgeführt wird. Um mögliche Einwände aus physiologischer Sicht in bezug auf das Trifluoracetatanion zu vermeiden, ist es außerdem notwendig, das Produkt in ein anderes Salz unter Verwendung der Ionenaustauschchromatographie umzuwandeln. Außerdem weist das Verfahren beträchtliche technische Nachteile auf, beispielsweise die Verwendung von Lösungsmitteln, wie Diethylether oder Hexan, oder das Arbeiten bei niedrigen Temperaturen, und die Verwendung von teuren Ausgangsmaterialien (kleine Mengen der drei enantiomerenreinen unnatürlichen α-Aminosäuren (S)-3-Pyridylalanin, (S)-Cyclohexylglycin und (S)-4-Amidinophenylalanin (oder (S)-4-Cyanophenylalanin; die Amidinogruppe kann aus der Cyanogruppe gebildet werden), die als Aufbaublocke in den Verbindungen der Formel I enthalten sind, sind kommerziell erhältlich, aber diese Verbindungen sind sehr teuer). Folglich besteht nach wie vor der Bedarf nach glattlaufenden Verfahren für die großtechnische Herstellung von Verbindungen der Formel I mit einem geeigneten Anion X.

**[0006]** Dieser Gegenstand wird durch das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß der vorliegenden Erfindung bereitgestellt, umfassend das Umwandeln der Verbindung der Formel II durch katalytische Hydrierung und Umwandlung der Cyanogruppe in die Amidinogruppe in die Verbindung der Formel III oder ihr Salz mit der Säure HX, gefolgt von der Umsetzung der Verbindung der Formel III oder ihrem Salz mit einer Verbindung der Formel IV oder ihrem Salz mit der Säure HX unter Bildung einer Verbindung der Formel I, wobei die Anionen X physiologisch akzeptable Anionen sind.

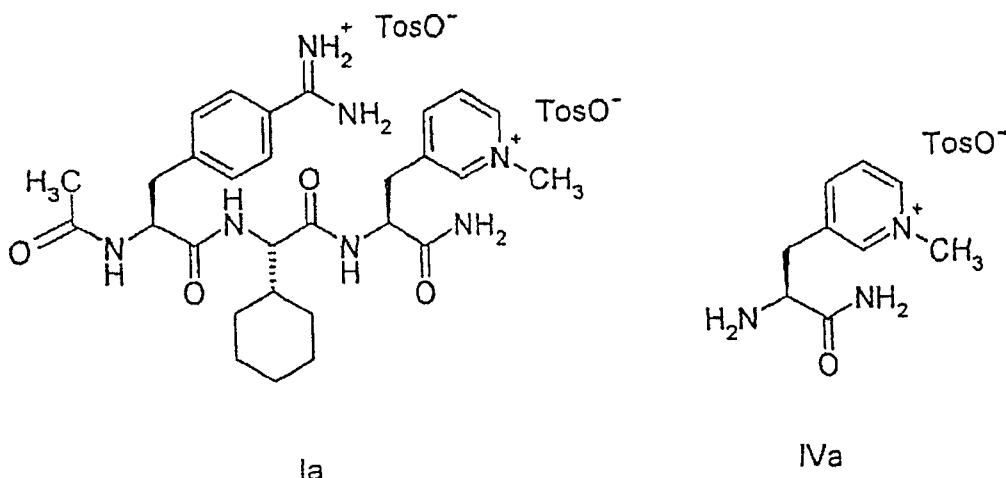


**[0007]** Während in den bekannten Verfahren das Molekùl der Formel I durch die Verknüpfung des C-terminalen Dipeptids von Pyridylalanin und Cyclohexylglycin mit dem N-terminalen Aminosäureamidinophenylalanin (oder Cyanophenylalanin) in dem erfindungsgemäßen Verfahren konstruiert wird, wird das Molekùl durch Verknüpfung des N-terminalen Dipeptids von Amidinophenylalanin und Cyclohexylglycin mit dem C-terminalen Aminosäurepyridylalanin synthetisiert. Außerdem wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren in dem Dipeptid, das für diese Verknüpfung verwendet wird, die Struktureinheit CH-CO-NH-CH-CO, die zwei Chiralitätszentren aufweist, die auf Epimerisierung empfindlich reagieren, in einer Kopplungsreaktion von zwei chiralen  $\alpha$ -Aminosäuren wie in dem bekannten Verfahren nicht gebildet, aber durch asymmetrische Hydrierung. In dem erfindungsgemäßen Verfahren ist die Peptidverknüpfung rein und quantitativ wobei preisgünstige Reagenzien verwendet werden. Die Epimerisierung ist sehr gering. Die Verbindungen der Formel I werden in hoher Ausbeute und in hoher chemischer Reinheit und stereochemischer Reinheit durch fraktionierte Fällung erhalten. Chromatographische Reinigungen oder teure und komplizierte Technologien, wie Gefriertrocknen, sind nicht notwendig, um die gewünschten Reinheiten zu erhalten.

**[0008]** Die vorliegende Erfindung stellt ebenso Verfahren bereit, die analog zu dem obigen Verfahren sind, und bei denen unter Verwendung von Ausgangsmaterialien mit einer unterschiedlichen Konfiguration Stereoisomere der Verbindungen der Formel I hergestellt werden, beispielsweise Verbindungen, bei denen das Chiralitätszentrum in der Amidinophenylalanineinheit die (R)-Konfiguration aufweist, und/oder das Chiralitätszentrum in der Cyclohexylglycineinheit die (R)-Konfiguration aufweist, und/oder das Chiralitätszentrum in der Pyridylalanineinheit die (R)-Konfiguration aufweist, oder Verbindungen, die an einem oder mehreren der Chiralitätszentren als (RS)-Gemische vorliegen. Die Erfindung stellt außerdem Verfahren bereit, die analog zu den obigen Verfahren sind, und bei denen unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien Analoga von Verbindungen der Formel I (und ihre Stereoisomere) hergestellt werden, beispielsweise Verbindungen, die anstelle der Methylgruppe in der Acetylaminogruppe in der Amidinophenylalanineinheit eine ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylgruppe enthalten, und/oder anstelle der Methylgruppe an dem quartären Pyridinstickstoffatom eine ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylgruppe enthalten, wobei die Beispiele von diesen ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylgruppen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl sind.

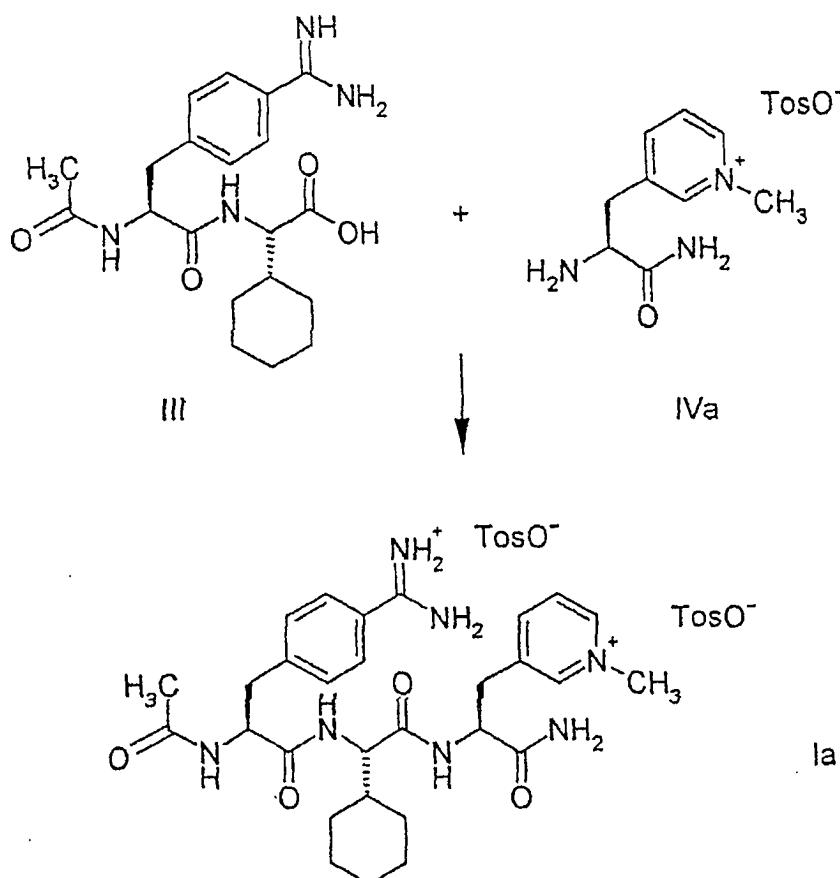
**[0009]** Physiologisch akzeptable Anionen X in den Verbindungen der Formeln I und IV und in der Säure HX

können beispielsweise Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, Toluol-4-sulfonat, Acetat, Benzoat und andere sein. Bei dem mehrwertigen Anion, beispielsweise Sulfat, ist X ein Anionäquivalent. X ist bevorzugt ein Anion, für das es keine Einwände aus physiologischer Sicht gibt, sogar wenn die Verbindungen der Formel I in relativ hohen Dosierungen und für einen relativ langen Zeitraum verwendet werden, und/oder die Verbindungen der Formel I günstige Eigenschaften in bezug auf die pharmazeutische Verarbeitung und die pharmakologische Wirkung verleihen, beispielsweise eine geeignete Wasserlöslichkeit, und/oder die den Verbindungen der Formeln I und IV günstige Eigenschaften in bezug auf die technische Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens verleihen, beispielsweise die Einfachheit des Verfahrens, geeignete Löslichkeiten in den verwendeten Lösungsmitteln, die Tatsache, daß sie leicht auszufällen und/oder leicht zu filtrieren sind usw. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist X Toluol-4-sulfonat (= 4-Methylbenzolsulfonat =  $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$  = Tosylat =  $\text{TosO}^-$ ) oder Iodid; in einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist X Toluol-4-sulfonat. Daher bezieht sich in dieser besonders bevorzugten Ausführungsform die Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I in Form des Ditosylatsalzes, d. h. die Verbindung der Formel Ia,

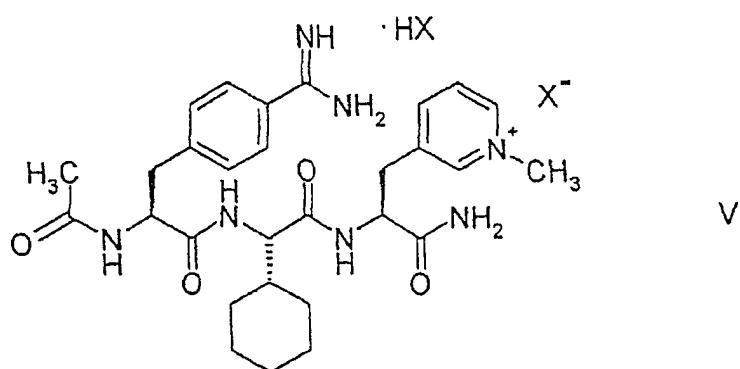


umfassend das Umwandeln der Verbindung der Formel II durch katalytische Hydrierung und Umwandlung der Cyanogruppe in die Amidinogruppe in die Verbindung der Formel III oder ihr Toluol-4-sulfonsäuresalz und Umsetzen der Verbindung der Formel III oder ihrem Toluolsulfonsäuresalz mit einer Verbindung der Formel IVa oder das Toluol-4-sulfonsäuresalz davon unter Bildung einer Verbindung der Formel Ia. Aus physiologischer Sicht gibt es keine Einwände für das Tosylatanion, das in der Verbindung der Formel Ia enthalten ist, und die Verbindung der Formel Ia unterscheidet sich insbesondere durch besonders gute Eigenschaften, wenn das erfundungsgemäße Verfahren durchgeführt wird. Die Verbindung der Formel Ia ist leicht auszufällen und leicht zu filtrieren und wird in besonders hoher Ausbeute und Reinheit erhalten. Die vorliegende Erfindung stellt ebenso die Verbindung der Formel Ia an sich und ihre Solvate, beispielsweise Addukte mit Wasser oder Alkoholen, die Verwendung der Verbindung der Formel Ia als ein Inhibitor des Faktors Xa oder zur Behandlung, einschließlich Therapie und Vorbeugung, von thromboembolischen Störungen, wie Thrombose, Myokardinfarkt oder Angina pectoris, und die Verwendung der Verbindung der Formel Ia zur Herstellung von Medikamenten für diese medizinischen Anwendungen, und pharmazeutische Präparate (oder pharmazeutische Zusammensetzungen), umfassend eine wirksame Menge der Verbindung der Formel Ia und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, d. h. einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe und/oder Additive, bereit. Mehr Einzelheiten über die Verwendung der Verbindungen der Formel I, einschließlich der Verbindung der Formel Ia und über die pharmazeutischen Präparate, die diese umfassen, werden in WO-A-95/29189 und US-A-5849510 angegeben, die explizit durch Verweis in die vorliegende Offenbarung aufgenommen werden.

**[0010]** Zusätzlich zu dem oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und zur Herstellung der Verbindung der Formel Ia aus den Verbindungen der Formeln II und IV oder ihren Salzen bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel Ia, umfassend das Umsetzen der Verbindung der Formel III oder ihrem Toluol-4-sulfonsäuresalz mit der Verbindung der Formel IVa oder ihrem Toluol-4-sulfonsäuresalz unter Bildung einer Verbindung der Formel Ia. Für dieses Verfahren, welches die Verbindung der Formel I in spezieller Ditosylform überraschenderweise in besonders guter Ausbeute und Reinheit bereitstellt, und welches durch die Tatsache gekennzeichnet ist, daß es insbesondere glatt verläuft und in einer einfachen Weise durchgeführt werden kann, treffen alle oben und nachstehend für die Umsetzung der Verbindungen der Formeln III und IV oder ihren Salzen beschriebenen Instruktionen, d. h. für den Peptidverknüpfungsschritt im Kontext des oben beschriebenen Verfahrens, entsprechend zu.



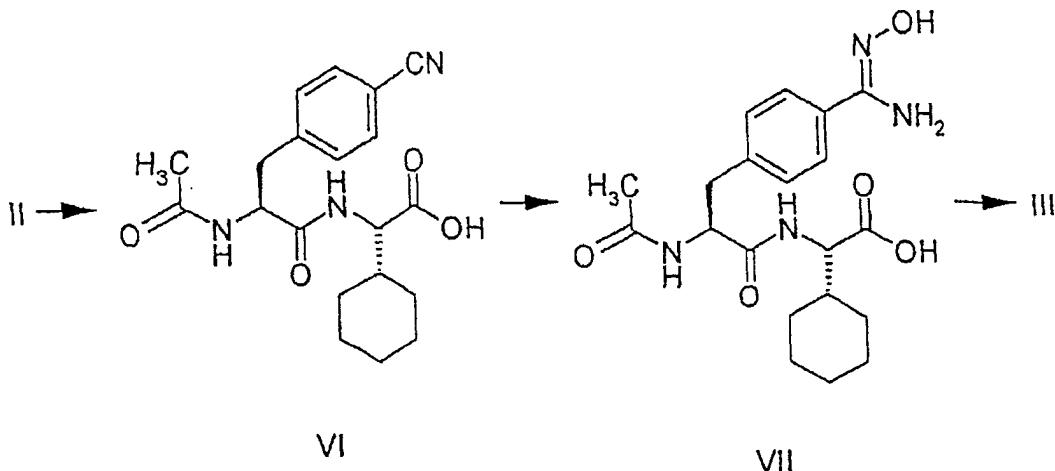
**[0011]** Die Verbindungen der Formel I können ebenso durch die Formel V dargestellt werden, die ausdrückt, daß sie formal als Säureadditionssalze der Säure HX und des monokationischen Amidino-substituierten Pyridiniumsalzes, das in Formel V enthalten ist, betrachtet werden können (mit einer freien Amidinogruppe (= Carbamimidoylgruppe = Amino-imino-methylgruppe) -C(=NH)-NH<sub>2</sub> anstelle der protonierten, positiv geladenen Amidiniogruppe -C(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)-NH<sub>2</sub> in der Formel I).



**[0012]** Entsprechend können die Verbindungen ebenso auf unterschiedliche Weise benannt werden, beispielsweise als dikationische Pyridiniumsalze, die eine positiv geladene Amidiniogruppe als Substituent und zwei negativ geladene Anionen X als Gegenionen enthalten, oder als Säureadditionssalze der Säure HX und ein monokationisches Pyridiniumsalz, das eine freie Amidinogruppe als Substituent und ein negativ geladenes Anion X als Gegenion enthält. In Abhängigkeit der jeweiligen Umstände können andere Benennungsweisen ebenso geeignet sein, beispielsweise ein Name, abgeleitet von der Peptidnomenklatur, worin die positiv geladene Amidiniumgruppe (= Amidiniogruppe) oder die freie Amidinogruppe und die positiv geladene Pyridiniumgruppe (= Pyridiniogruppe) als Substituenten betrachtet werden. Die Verbindung der Formel Ia könnte beispielweise als  
 3-{(S)-2-[{(S)-2-Acetylamino-3-(4-amidinophenyl)propionylamino}-2-cyclohexylacetyl]amino}-2-carbamoyylethyl}-1-methylpyridiniumditosylat oder als  
 3-{(S)-2-[{(S)-2-Acetylamino-3-(4-amidinophenyl)propionylamino}-2-cyclohexylacetyl]amino}-2-carbamoyylethyl}-1-methylpyridiniumtosylattoluol-4-sulfonsäuresalz oder andernfalls als N-Acetyl-4-(amino-imino-methyl)-L-phenylalananyl-L-2-cyclohexylglycyl-3-(1-methylpyridinium-3-yl)-L-alaninami

dtosylattoluol-4-sulfonsäuresalz bezeichnet werden.

**[0013]** Wenn das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt wird, kann die Verbindung der Formel II in die Verbindung der Formel III durch anfängliche Hydrierung der Verbindung der Formel II in einer stereoselektiven Weise umgewandelt werden, um die Verbindung der Formel VI zu erhalten, gefolgt von der Umwandlung der Cyanogruppe in Amidin, oder durch anfängliche Umwandlung der Cyanogruppe in das Amidin, gefolgt von stereoselektiver Hydrierung.



**[0014]** Bevorzugt wird zuerst die Hydrierung unter Bildung der Verbindung der Formel VI durchgeführt, gefolgt von der Umwandlung der Cyanogruppe in Amidin.

**[0015]** Die stereokontrollierte Hydrierung der C=C-Doppelbindung in dem Dehydropiperazid der Formel II kann unter Verwendung von selektiven heterogenen Katalysatoren oder chiralen Übergangsmetallkomplexen durchgeführt werden. Sie wird bevorzugt unter Verwendung von chiralen Metallkomplexen von Rhodium(I) oder Ruthenium(II), besonders bevorzugt von Rhodium(I), durchgeführt. Der Übergangsmetallkatalysator kann kationisch oder neutral sein, und er kann in isolierter Form eingesetzt werden, oder *in situ* in dem Hydrierungsmedium aus dem chiralen Liganden und einem Vorkatalysator, beispielsweise einem Rhodiumsalz wie  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  oder  $[\text{Rh}(\text{COD})]_2^+\text{Y}^-$  ( $\text{COD}$  ist 1,5-Cyclooctadien,  $\text{Y}$  ist hier beispielsweise Tetrafluorborat) gebildet werden. Der Hydrierungskatalysator kann in dem Hydrierungsmedium in homogen gelöster Form vorliegen, oder er kann durch Anlagerung an einen festen Träger heterogenisiert werden, wodurch er leicht durch Filtration entfernt werden kann, nachdem die Hydrierung beendet war, und für die nächste Hydrierungscharge wiederverwendet werden. Als chirale Liganden für Übergangsmetallkomplexe sind zahlreiche unterschiedliche Verbindungen geeignet. Ein Überblick über diese chiralen Liganden kann beispielsweise in I. Ojima, Catalytic Asymmetric Synthesis, Seiten 445 – 447, VCH, New York 1993 gefunden werden. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein Rhodium(I)-Komplex mit einem chiralen Phosphin als Ligand für die asymmetrische Hydrierung der Verbindung der Formel II unter Bildung der Verbindung der Formel VI verwendet. Besonderer Vorzug liegt auf einem Rh(I)-(+)-BPPM-Katalysator, d. h. ein Rhodium(I)-Katalysator, der als chiraler Ligand (+)-(2R,4R)-1-tert-Butyloxycarbonyl-4-diphenylphosphino-2-(diphenylphosphinomethyl)-pyrrolidin umfaßt (in einem Molverhältnis Rhodium : Ligand = 1 : 1). Der Katalysator wird bevorzugt *in situ* aus einem Rhodiumsalz und dem Liganden hergestellt.

**[0016]** Geeignete Lösungsmittel für die stereoselektive Hydrierung der Verbindung der Formel II unter Bildung einer Verbindung der Formel VI sind beispielsweise Ether, insbesondere mit Wasser mischbare Ether, oder niedriger Alkohole, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol. Die Hydrierung wird besonders bevorzugt in Methanol durchgeführt. Die Hydrierung wird bevorzugt bei Temperaturen von etwa 20 bis etwa 60 °C, besonders bevorzugt von etwa 30 bis etwa 50 °C, beispielsweise bei etwa 40 °C, durchgeführt. Der Wasserstoffdruck, der erreicht wird, hängt von der verwendeten Vorrichtung ab; es ist bevorzugt, einen Wasserstoffdruck von etwa 1 bis etwa 20 bar, besonders bevorzugt von etwa 5 bis etwa 15 bar, beispielsweise etwa 10 bar, zu nutzen. Um die Wirksamkeit der Hydrierung zu erhöhen, wird die Reaktion mit im wesentlichen Ausschluß von Sauerstoff und sehr intensivem Mischen durchgeführt. Das Hydrierungsprodukt kann in einfacher Weise durch Zugeben von Wasser und Abfiltrieren oder Zentrifugieren des resultierenden Niederschlags isoliert werden. Die asymmetrische Hydrierung verläuft mit sehr hoher Stereoselektivität und Ausbeute und ergibt die Verbindung der Formel VI mit einem diastereomeren Überschuß von 98,4 % d. e. von (S,S)-Isomer in dem Rohprodukt und 99,5 % d. e. in dem isolierten Produkt, bei einer isolierten Ausbeute von 97 %. Außerdem werden diese ausgezeichneten Ergebnisse bei sehr hohen Substrat/Katalysator-Verhältnissen von etwa 2000 : 1 bis etwa 5000

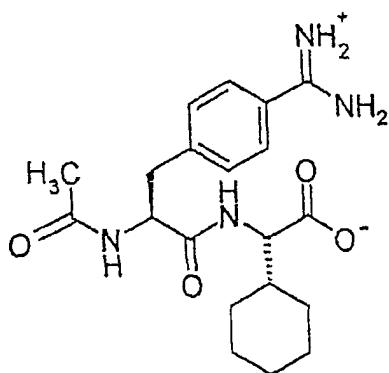
: 1 erhalten.

**[0017]** Die vorliegende Erfindung stellt ebenso das obige Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel VI, d. h. (S)-2-[(S)-2-Acetylamino-3-(4-cyanophenyl)propionylamino]-2-cyclohexylessigsäure, und ihre Salze, beispielsweise Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, wie das Natriumsalz oder das Kaliumsalz, das als Zwischenprodukt verwendet werden kann, insbesondere als Zwischenprodukt für pharmazeutisch aktive Substanzen, bereit.

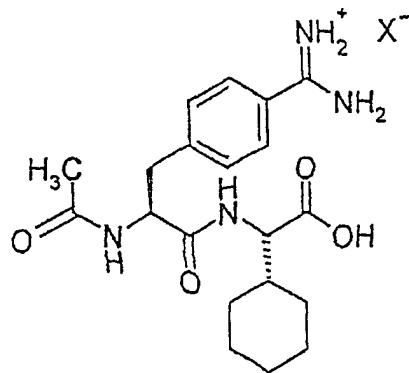
**[0018]** Die Cyanogruppe in der Verbindung der Formel VI kann in das Amidin durch verschiedene Verfahren, die dem Fachmann an sich bekannt sind, umgewandelt werden, beispielsweise durch das Verfahren, das in WO-A-97/22712 beschrieben ist, welches jedoch eine Vielzahl von Nachteilen aufweist, wenn es im industriellen Maßstab durchgeführt wird, beispielsweise die Verwendung von Hydrogensulfid. Die Umwandlung wird bevorzugt durch anfängliches Addieren von Hydroxylamin an die Cyanogruppe in der Verbindung der Formel VI unter Bildung des N-Hydroxyamidinzwischenproduktes der Formel VII durchgeführt. Die Verbindung der Formel VII wird dann in einfacher Weise durch Hydrogenolyse, d. h. durch die Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators in das Amidin der Formel III umgewandelt. Das Prinzip dieses Reaktionsablaufes wird beispielsweise in H. Jendralla et al., Tetrahedron 51 (1995) 12047 beschrieben.

**[0019]** Das erforderliche Hydroxylamin wird vorteilhaft in situ aus einem Hydroxylammoniumsalz, beispielsweise Hydroxylammoniumchlorid oder Hydroxylammoniumsulfat, und einer Base, beispielsweise einer basischen Natrium- oder Kaliumverbindung oder einem tertiären Amin hergestellt. Die Base, die für die Umsetzung der Verbindung der Formel VI mit einem Hydroxylammoniumsalz verwendet wird, ist bevorzugt Natriumhydrogencarbonat. Das Hydroxylamin- oder das Hydroxylammoniumsalz wird bevorzugt im Überschuß eingesetzt, beispielsweise in einer Menge von etwa 1 bis etwa 2 mol pro Mol der Verbindung der Formel VI. Geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung mit Hydroxylamin oder einem Hydroxylammoniumsalz sind beispielsweise niedere Alkohole. Ein besonders bevorzugtes Lösungsmittel ist Methanol. Die Verbindung der Formel VII wird bevorzugt bei Temperaturen von etwa 20 bis etwa 65 °C, besonders bevorzugt bei Temperaturen von etwa 40 bis etwa 60 °C, hergestellt. Wenn ein Hydroxylammoniumsalz eingesetzt wird, wandelt die zugegebene Base ebenso die Carbonsäurefunktion in der Verbindung der Formel VI oder die in der Verbindung der Formel VII in das entsprechende Salz um. Wenn eine Zwischenisolation des N-Hydroxyamidins der Formel VII gewünscht ist, kann diese Verbindung in einer vorteilhaften Weise in Form eines Salzes an der Carbonsäurefunktion isoliert werden, d. h. wenn die verwendete Base eine Natriumverbindung in Form des Natriumsalzes der Carbonsäure ist, die durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches und/oder Beimischen mit einem relativ nichtpolaren Lösungsmittel ausgefällt werden und durch Filtration oder Zentrifugation entfernt werden kann.

**[0020]** Die Hydrogenolyse der Verbindung der Formel VII oder einem Salz davon unter Bildung einer Verbindung der Formel III kann unter den Bedingungen durchgeführt werden, die für die katalytischen Hydrierungen üblich sind, beispielsweise in Gegenwart eines üblichen Edelmetallkatalysators, wie Palladium auf Kohlenstoff. Die Reaktionsbedingungen hängen von der verwendeten Vorrichtung ab. Der Wasserstoffdruck kann beispielsweise in einem Bereich von etwa 1 bis etwa 30 bar, insbesondere von etwa 5 bis etwa 25 bar, liegen, und die Reaktionstemperatur kann etwa 20 bis etwa 70 °C, insbesondere etwa 40 bis etwa 60 °C, betragen. Die Hydrogenolyse wird bevorzugt in einem säurehaltigen Medium durchgeführt. Bevorzugte Lösungsmittel für die Hydrogenolyse sind, insbesondere wenn das N-Hydroxyamidin in Form eines Salzes eingesetzt wird, polare Lösungsmittel, beispielsweise niedere Alkohole oder Essigsäure. Ein besonders bevorzugtes Lösungsmittel ist Essigsäure. Die resultierende Amidinverbindung der Formel III kann als solche oder in Form eines Säureadditionssalzes isoliert werden (die Amidinverbindung der Formel III als solche liegt nicht in der Form mit einer freien Amidinogruppe und einer Carbonsäuregruppe vor, die durch die Formel III dargestellt wird, aber in tautomerer Form der Formel IIIa, d. h. als Betain oder Zwitterion, worin die Carbonsäuregruppe zu dem Carboxylatanion dissoziiert und die Amidineinheit zu dem Amidiniumkation protoniert wird).



IIIa



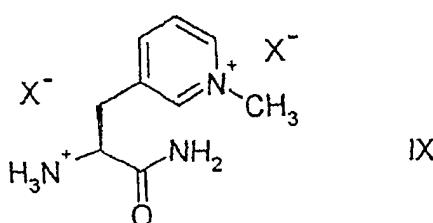
VIII

**[0021]** In Gegenwart einer Säure, die sogar während der Hydrogenolyse vorliegen kann, beispielsweise wenn das verwendete Lösungsmittel Essigsäure ist, oder die während der Aufarbeitung zugegeben werden kann, wird die Verbindung der Formel III als ein Säureadditionssalz erhalten. Daher wird unter Verwendung einer Säure der Formel HX ein Salz der Formel VIII gebildet, wobei das Anion X bevorzugt ein physiologisch akzeptables Anion ist, beispielsweise Iodid oder Tosylat. Die Verbindungen der Formel VII sind die obengenannten Salze der Säure HX und die Verbindung der Formel III. Wenn die Verbindung der Formel III in Form eines Säureadditionssalzes isoliert werden soll, wird die Säure HX bevorzugt so ausgewählt, daß die Verbindung der Formel VIII dasselbe Anion enthält, wenn die Verbindung der Formel I hergestellt werden soll. Wenn daher das Ditosylatsalz der Formel Ia hergestellt werden soll und die Verbindung der Formel III als ein Salz isoliert werden soll, liegt der Vorzug auf der Herstellung des Amidiniumtosylats der Formel VIII, wo  $X^- = \text{TosO}^-$ , beispielsweise durch Zugeben von Toluol-4-sulfonsäure während der Aufarbeitung. Wie bereits erwähnt, ist es für die Peptidverknüpfung mit der Verbindung der Formel IV möglich, entweder die Verbindung der Formel III als solche, d. h. das Betain (oder Zwitterion) der Formel IIIa, oder das Amidiniumsalz der Formel VIII (= Salz von HX und der Verbindung der Formel III) zu verwenden, wobei beide ähnliche Reinheiten und Ausbeuten ergeben. Die Verbindung der Formel III wird bevorzugt als Betain (oder Zwitterion) der Formel IIIa isoliert und als solches für die Peptidverknüpfung verwendet. Wenn die Hydrogenolyse in Essigsäure durchgeführt wird, kann das Essigsäuresalz der Verbindung der Formel III (= Verbindung der Formel VIII, wo  $X^- = \text{Acetat}$ ), das anfänglich gebildet wurde, in das Betain durch Umkristallisierung aus Wasserumgewandelt werden.

**[0022]** Die vorliegende Erfindung stellt ebenso die Verbindungen der Formel III und ihre Salze und die Verbindungen der Formeln IIIa und VIII an sich, d. h. (S)-2-[(S)-2-Acetylamino-3-(4-amidinophenyl)propionylamino]-2-cyclohexylessigsäure als Betain (Zwitterion) und in Form ihrer Salze, das obige Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung als Zwischenprodukte, insbesondere als Zwischenprodukte für pharmazeutisch aktive Verbindungen, bereit.

**[0023]** Die Peptidverknüpfung des Amidins der Formel III (in Form eines Salzes oder bevorzugt in Form des Betains der Formel IIIa) mit dem Pyridinioalaninamid der Formel IV oder einem Salz davon unter Bildung einer Verbindung der Formel I kann durch übliche Verknüpfungsverfahren, die dem Fachmann bekannt sind, durchgeführt werden.

**[0024]** Das Pyridinioalaninamid wird bevorzugt in Form eines Salzes mit der Säure HX eingesetzt, d. h. in Form der Dikationsalze der Formel IX, wobei die Anionen X bevorzugt physiologisch akzeptable Anionen sind.



**[0025]** Das Anion X in der Verbindung der Formel IV oder der Verbindung der Formel IX, und wenn die Verbindung der Formel III in Form eines Salzes der Formel VIII eingesetzt wird, ist das Anion in der Verbindung der Formel VIII ebenso bevorzugt das Anion der Verbindung der Formel I, die hergestellt werden soll, d. h., im Falle der Herstellung der Verbindung der Formel Ia, das Tosylatanion. Wenn weder die Verbindung der Formel

III noch die Verbindung der Formel IV für die Peptidverknüpfung in Form eines Salzes mit der Säure HX eingesetzt werden, kann das zweite Äquivalent des Anions X, das für die Herstellung der Verbindung der Formel I zusätzlich zu dem Äquivalent des Anions X, das durch die Verbindung der Formel IV eingeführt wird, erforderlich ist, in Form eines Äquivalents der Säure HX oder eines Salzes der Säure HX während der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches der Peptidverknüpfung zugegeben werden.

**[0026]** Beispiele der Peptidverknüpfungsmittel, die zur Aktivierung der Carbonsäurefunktion oder Carboxylatfunktion in der Verbindung der Formel III (oder IIIa oder VIII), die erwähnt werden können, geeignet sind, sind Carbodiimide, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder Diisopropylcarbodiimid (DIC), oder Uroniumsalze, wie O-[(Cyano-ethoxycarbonyl-methylen)amino]-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TUTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU). Carbodiimide werden bevorzugt in Gegenwart von Hydroxybenzotriazin- oder Hydroxybenzotriazolreagenzien, wie 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (= 3-Hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-on = HOObt) oder 1-Hydroxy-1H-benzotriazol (HObt) eingesetzt. Vorzug wird den Aktivierungsmitteln und Reaktionsbedingungen gegeben, wobei die Epimerisierungen an den chiralen Kohlenstoffatomen, insbesondere in der  $\alpha$ -Stellung zu der Carbonylgruppe in der Verbindung der Formel III, minimal sind, so daß nur wenige, wenn vorhanden, diastereomere Verunreinigungen gebildet werden. Die Aktivierungsmittel, die in dieser Hinsicht besonders bevorzugt sind, sind HATU, DCC/HOObt und DCC/HObt. Insbesondere ergibt mit HATU oder DCC/HOObt die Verknüpfung ein Produkt, das nur 0,7 bis 1,5 % des Diastereomers in dem Rohprodukt enthält. Speziell bevorzugt ist aufgrund seines beträchtlich niedrigeren Preises DCC/HOObt. Aus Sicherheitsgründen wird HOObt bevorzugt auf einem Träger, beispielsweise auf Dicalite®, eingesetzt.

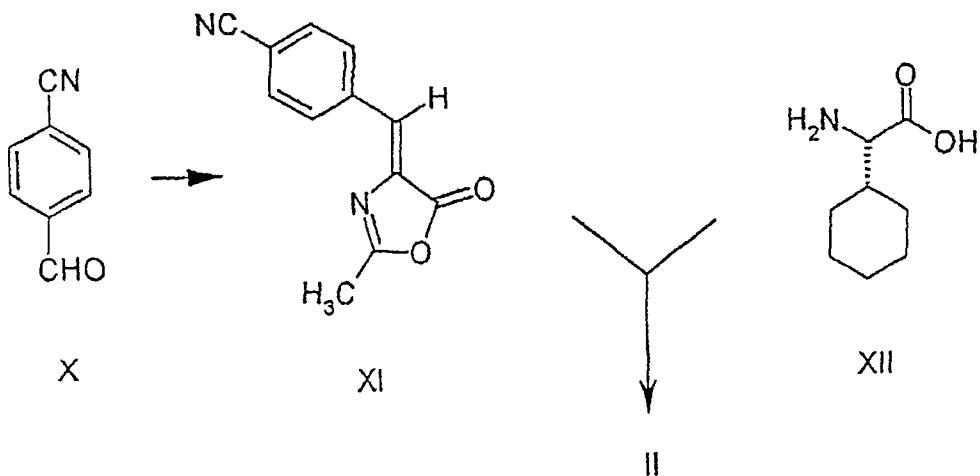
**[0027]** Die Kopplungsreaktion wird bevorzugt in einem polaren Lösungsmittel (oder einem Lösungsmittelgemisch) durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind protische Lösungsmittel, wie niedere Alkohole, beispielsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol, und unter diesen Alkoholen ist Isopropanol bevorzugt, da das Risiko einer Umwandlung der C-terminalen Amidgruppe zu dem Ester niedriger ist als mit Methanol oder Ethanol. Besonders bevorzugt wird die Verknüpfung in aprotischen polaren Lösungsmitteln durchgeführt, wobei die Verknüpfung besonders schnell und rein verläuft, beispielsweise in Amiden, wie N,N-Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), oder in Dimethylsulfoxid (DMSO). Jedoch ist es ebenso möglich, Lösungsmittel zu verwenden, wie beispielsweise Ethylacetat, Tetrahydrofuran (THF) oder Methylchlorid, insbesondere ebenso ein Gemisch mit anderen Lösungsmitteln. Sehr bevorzugt wird die Verknüpfung in DMF oder NMP durchgeführt, wobei beide ausgezeichnete Verknüpfungsergebnisse und isolierte Ausbeuten der Verbindung der Formel I von 85 bis 95 % ergeben (nach zwei Produktausfällungen). Besonders bevorzugt wird die Verknüpfung in DMF durchgeführt, da dies leichter aus dem Produkt entfernt werden kann. Die Verknüpfung wird bevorzugt bei Temperaturen von etwa 0 bis etwa 30 °C, besonders bevorzugt von etwa 0 bis etwa 25 °C, beispielsweise durch anfängliches Röhren des Reaktionsgemisches bei etwa 10 °C und dann Erwärmen auf Raumtemperatur, durchgeführt. Wenn in der bevorzugten Ausführungsform des Verknüpfungsschrittes die Verbindung der Formel III in Form des Zwitterions der Formel IIIa mit dem Dikationsalz der Formel IX umgesetzt wird, liegt ein günstiger pH (von etwa 3,3 bis 4,2, wenn X in der Verbindung der Formel IX Tosylat ist) im allgemeinen während des gesamten Verlaufs der Verknüpfung vor, ohne daß die Zugabe einer zusätzlichen Base erforderlich ist. Gegebenenfalls kann der pH günstig durch Zugeben einer Base, wie einem tertiären Amin, eingestellt werden. Wenn sowohl die Verbindung der Formel III als auch die Verbindung der Formel IV für die Verknüpfung in Form von Salzen mit einer Säure HX eingesetzt wird, erfordert die Peptidverknüpfung die Zugabe von mindestens einem Äquivalent einer Base, beispielsweise eines tertiären Amins, wie Triethylamin oder bevorzugt N-Ethyldiisopropylamin.

**[0028]** In der bevorzugten Ausführungsform des Verknüpfungsschrittes, wo das verwendete Aktivierungsmittel ein Carbodiimid zusammen mit einem N-Hydroxybenzotriazin- oder N-Hydroxybenzotriazolreagens, wie beispielsweise HOObt, ist, kann dieses Reagens in unterstöchiometrischen Mengen oder nur katalytischen Mengen vorliegen, da das N-Hydroxyreagens während der Umsetzung der Verbindung der Formel IV mit dem aktivierte Ester, der direkt aus der Verbindung der Formel III und dem N-Hydroxyreagens gebildet wurde, regeneriert wird. Wenn beispielsweise die Verknüpfung unter Verwendung von DCC/HOObt durchgeführt wird, wird das HOObt bevorzugt in einer Menge von etwa 0,15 bis etwa 1 mol pro Mol der Verbindung der Formel III, besonders bevorzugt in einer Menge von etwa 0,2 bis etwa 0,3 mol, beispielsweise etwa 0,25 mol, pro Mol der Verbindung der Formel III eingesetzt. Das Carbodiimid wird bevorzugt in einem leichten Überschuß eingesetzt. Wenn die Verknüpfung unter Verwendung von DCC/HOObt durchgeführt wird, wird beispielsweise bevorzugt eine Menge von etwa 1,1 bis etwa 1,4 mol pro Mol der Verbindung der Formel III, besonders bevorzugt eine Menge von etwa 1,2 bis etwa 1,3 mol, beispielsweise etwa 1,25 mol, pro Mol der Verbindung der Formel III eingesetzt. Die Reihenfolge, in der die Reaktanten zugegeben werden, ist variabel. Vorzug wird der anfänglichen Beschickung der Verbindungen der Formel III und IV oder ihrer Salze, jeglicher Base, die zugegeben

werden kann, und dem N-Hydroxyreagens, und Zumessen des Carbodiimids, beispielsweise in Form einer Lösung in einem Lösungsmittel wie DMF oder NMP, über einen Zeitraum von mehreren Stunden, beispielsweise von etwa 5 bis etwa 10 Stunden, gegeben. Bei dieser Verfahrensweise wird die Verknüpfung bei einer Reaktionstemperatur von etwa 10 °C, gefolgt von Rühren bei Raumtemperatur, im allgemeinen schnell beendet, findet so gut wie quantitativ statt und ergibt das Produkt in hoher Reinheit.

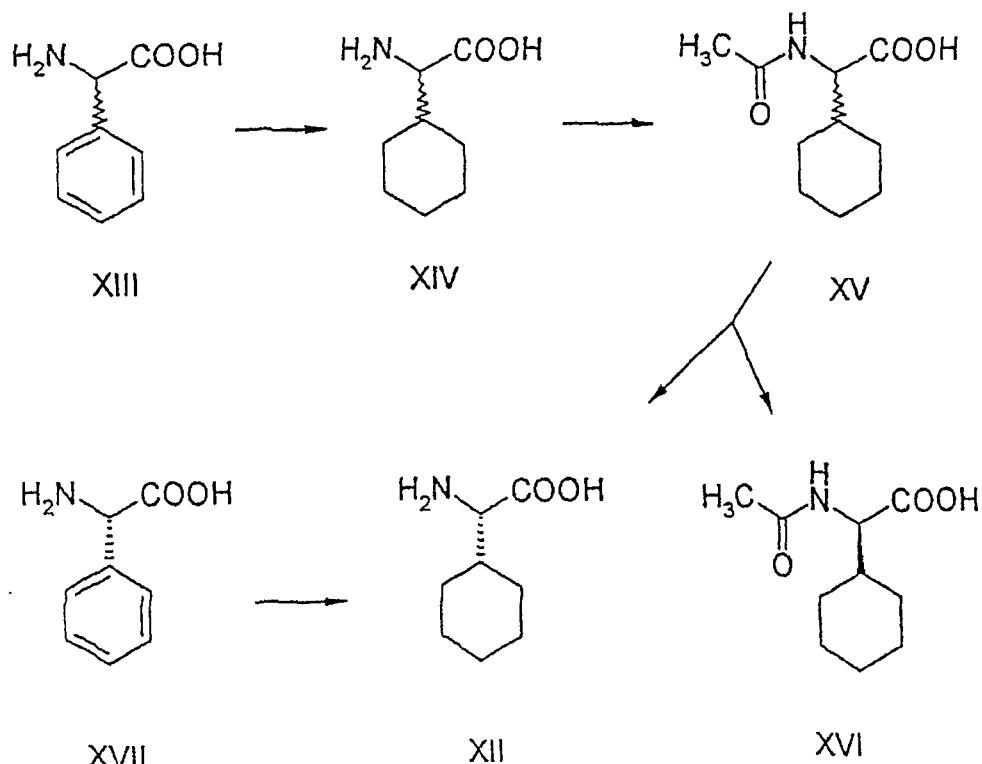
**[0029]** Für die Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch anfangs vorteilhaft filtriert, und das Produkt wird dann durch Zugeben eines geeigneten organischen Lösungsmittels ausgefällt. Wenn die Verknüpfung in DMF oder NMP durchgeführt wird, wird die Ausfällung bevorzugt in einem Überschuß eines Niederketons, wie Aceton oder Methylethylketon, durchgeführt, wobei besonders bevorzugt die DMF-Lösung oder NMP-Lösung tropfenweise oder mittels einer Pumpe zu einem Überschuß an Aceton oder Methylethylketon zugegeben wird. Das ausgefällte Produkt wird durch Filtration oder Zentrifugation isoliert, gewaschen und nach Bedarf zur Erhöhung der Reinheit ein zweites Mal oder sogar ein drittes Mal in einer analogen Weise ausgefällt (beispielsweise durch Auflösen des Produktes in DMF und Ausfällen durch Pumpen der Lösung in Aceton oder Methylethylketon). Mit dieser Verfahrensweise verbleibt das meiste der Nebenprodukte in der Lösung, und nach zwei Ausfällungen wird beispielsweise die Verbindung der Formel Ia (Ditosylat) in einer Ausbeute von etwa 91 % und einer Reinheit von etwa 97 % (+ etwa 2,4 % des Diastereomers) erhalten.

**[0030]** Die Ausgangsmaterialien der Formeln II und IV oder ihre Salze, die in dem oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden, können beispielsweise durch die nachstehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden. In einer bevorzugten Form des oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahrens werden das Ausgangsmaterial der Formel II und/oder das Ausgangsmaterial der Formel IV oder ihre verwendeten Salze durch die nachstehend beschriebenen Verfahren hergestellt oder werden teilweise durch die nachstehend beschriebenen Verfahren hergestellt.



**[0031]** Die Verbindung der Formel II kann durch Umsetzen des Azlactons der Formel XI mit (S)-Cyclohexylglycin (Formel XII) erhalten werden. Das Azlacton der Formel XI, das im wesentlichen als Z-Isomer vorliegt, wird unter Standardbedingungen für die Erlenmeyer-Azlactonsynthese aus 4-Formylbenzonitril (Formel X) und N-Acetylglycin, beispielsweise durch Erhitzen mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid in einem Lösungsmittel, bevorzugt durch Erhitzen in Aceton unter Rückfluß gebildet. Die Reaktion der Verbindungen der Formeln XI und XII, um das Dehydrodipeptid der Formel II zu erhalten, wird bevorzugt in Alkalilösung durchgeführt, beispielsweise unter Zugabe eines Äquivalents (basierend auf dem Cyclohexylglycin) einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, beispielsweise ein Keton, wie Aceton, oder einem Ether, besonders bevorzugt in einem Gemisch aus Aceton und Wasser, bei Temperaturen von etwa 30 bis etwa 50 °C, beispielsweise bei etwa 40 °C, durchgeführt. Um das Produkt zu isolieren, wird das Reaktionsgemisch angesäuert, beispielsweise mit Salzsäure, auf einen pH von etwa 2,3, und mit Wasser verdünnt, und der Niederschlag wird abfiltriert oder zentrifugiert. Mit dieser Verfahrensweise liegt die resultierende Verbindung der Formel II hauptsächlich als Z-Isomer vor, der Prozentsatz von E-Isomer beträgt < 2 %. Die vorliegende Erfindung stellt ebenso die Verbindungen der Formeln II und XI und Salze der Verbindungen der Formel II an sich, insbesondere die Z-Formen, das obige Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung als Zwischenprodukte, insbesondere als Zwischenprodukte für pharmazeutisch aktive Verbindungen, bereit. Die Salze der Verbindung der Formel II, die erwähnt werden können, sind beispielsweise Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze, wie das Natriumsalz oder das Kaliumsalz.

**[0032]** Das optisch reine (S)-Cyclohexylglycin (Formel XII), das erforderlich ist, wird vorteilhafterweise durch einen der folgenden drei Wege hergestellt. Bei einem Weg ist das verwendete Ausgangsmaterial racemisches Phenylglycin (Formel XIII), das durch Hydrierung des aromatischen Rings unter Standardbedingungen zu racemischem Cyclohexylglycin (Formel XIV), beispielsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, wie Rhodium auf Kohlenstoff, in Salzsäure bei etwa 80 bis etwa 120 °C, beispielsweise bei etwa 100 °C, und bei einem Wasserstoffdruck von etwa 10 bis etwa 30 bar umgewandelt wird. Das racemische Cyclohexylglycin wird dann unter Standardbedingungen an der Aminogruppe unter Verwendung von beispielsweise Essigsäureanhydrid in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydroxid, in Wasser bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 30 °C und bei einem pH von mindestens 11 acetyliert. Das racemische N-Acetyl-cyclohexylglycin (Formel XV) wird dann einer enzymatischen Racemataufspaltung unter Verwendung einer Acylase (L-spezifische Aminoacylase, E.C.3.5.1.14) unterzogen, wodurch optisch reines (S)-Cyclohexylglycin (Formel XII) und N-Acetyl-cyclohexylglycin, enthaltend einen hohen Überschuß der (R)-Antipode (Formel XVI), erhalten wurde (siehe beispielsweise, K. Drauz et al., Enzyme Catalysis in Organic Synthesis, VCH, Weinheim, 1995; M. A. Verkhovskaya et al., Russ. Chem. Rev. 60 (1991) 1163; H. K. Chenault et al., J. Am. Chem. Soc. 111 (1989) 6354). Die selektive enzymatische Deacetylierung des (S)-N-Acetyl-cyclohexylglycins in dem (RS)-Gemisch kann beispielsweise unter Verwendung der Acylase „Amano“ 30.000 in Gegenwart von Kobalt(II)chlorid in Wasser bei einem pH von etwa 7,8 und einer Temperatur von etwa 38 bis 40 °C durchgeführt werden. Das Cyclohexylglycin, das ausfällt, ist so gut wie enantiomerenreines (S)-Isomer. Das (R)-N-Acetyl-cyclohexylglycin, das in dem Filtrat verbleibt, kann nach der Racemisierung beispielsweise durch Erhitzen mit Essigsäure und Essigsäureanhydrid bei etwa 115 °C erneut der enzymatischen Deacetylierung unterzogen werden, so daß am Ende so gut wie das gesamte racemische N-Acetyl-cyclohexylglycin zu optisch reinem (S)-Cyclohexylglycin umgewandelt wird.

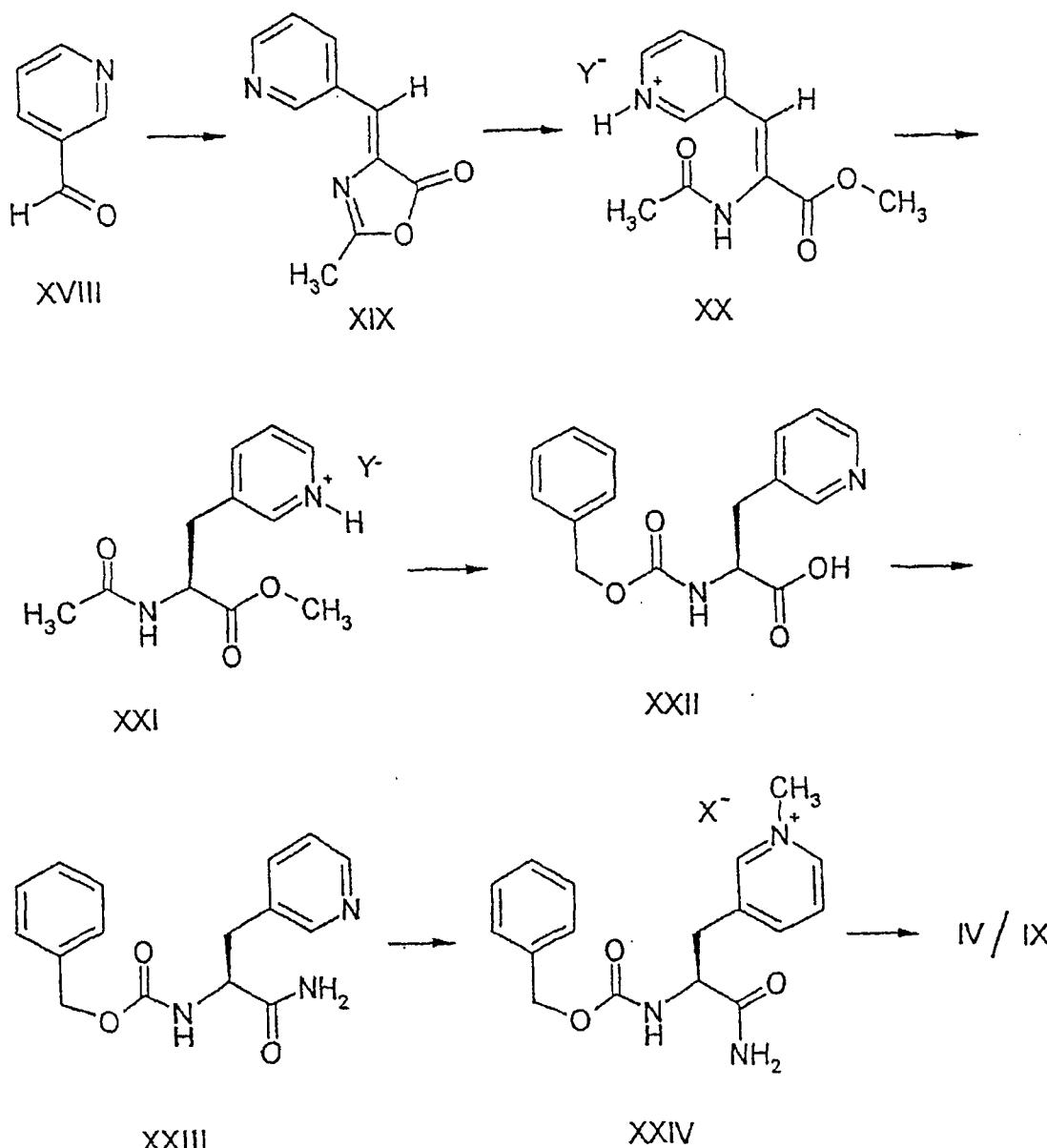


**[0033]** Eine zweite Möglichkeit zur Herstellung von (S)-Cyclohexylglycin umfaßt das Herstellen von racemischem N-Acetyl-cyclohexylglycin (Formel XV) in einem Einstufenverfahren durch Palladium-katalysierte Amidocarbonylierung aus Cyclohexancarbaldehyd, Kohlenmonoxid und Acetamid, gefolgt von der beschriebenen Racemataufspaltung mit einer Acylase (siehe M. Beller et al., Chem. Eur. J. 4 (1998) 935).

**[0034]** Bei dem dritten Verfahren zur Herstellung von (S)-Cyclohexylglycin (Formel XII) wird die Phenylgruppe in enantiomerenreinem (S)-Phenylglycin (Formel XVII) unter racemisierungsfreien Bedingungen zu der Cyclohexylgruppe hydriert. Geeignete Katalysatoren sind wiederum Edelmetallkatalysatoren, wie beispielsweise Rhodium auf Kohlenstoff. Die Hydrierung wird bevorzugt in säurehaltigem Medium, beispielsweise in einer Carbonsäure, wie Eisessig, besonders bevorzugt in einer starken Säure, wie beispielsweise 2N Salzsäure oder Schwefelsäure, durchgeführt. In einer solchen starken Säure verläuft die Hydrierung schnell und ohne jegliche signifikante Racemisierung bei einer Temperatur von etwa 60 bis etwa 80 °C und einem Wasserstoffdruck von beispielsweise etwa 20 bar. Das resultierende Produkt ist von ähnlicher Qualität wie das Produkt,

das aus racemischem Phenylglycin durch das oben beschriebene Verfahren erhalten wird. Das Ausgangsmaterial (S)-Phenylglycin ist teurer als das Ausgangsmaterial (RS)-Phenylglycin, aber aufgrund der niedrigeren Produktionskosten, ist das Verfahren, das (S)-Phenylglycin als Ausgangsmaterial nutzt, vorteilhafter.

**[0035]** Das enantiomerenreine Ausgangsmaterial der Formel IV oder sein Salz der Formel IX wird vorteilhaft ausgehend von Pyridin-3-carbaldehyd (Formel XVIII) hergestellt, das unter ähnlichen Bedingungen wie die, die oben für die Umwandlung der Verbindung der Formel X in die Verbindung der Formel XI erwähnt werden, zu dem Azlacton der Formel XIX, beispielsweise durch Erhitzen mit N-Acetylglycin und Essigsäureanhydrid in Aceton umgewandelt werden kann. Das Azlacton der Formel XIX kann mit Wasser durch Solvolyse aufgespalten werden, um N-Acetyldehydropyridylalanin zu erhalten, d. h. zu der Carbonsäure, oder mit einem niederen Alkohol, beispielsweise einem ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkanol, wie Methanol oder Ethanol, um einen Carbonsäureester zu erhalten, bevorzugt mit Methanol, um den Methylester zu erhalten (vergleiche Formel XX). Wenn die anschließende asymmetrische Hydrierung besonders vorteilhaft in einem Alkohol unter sauren Bedingungen durchgeführt wird, wo das meiste oder die gesamten Carbonsäurefunktionen zu dem Ester umgewandelt werden, und wenn die Solvolyse des Azlactons der Formel XIX mit Alkoholen glatter verläuft als die mit Wasser, wird die Verbindung der Formel XIX bevorzugt unter Verwendung eines niederen Alkohols, besonders bevorzugt Methanol, durch Solvolyse aufgespalten. Die Alkoholyse wird bevorzugt in Gegenwart einer schwachen Base, beispielsweise einem tertiären Amin, wie Triethylamin, bei Temperaturen von etwa 50 bis etwa 65 °C durchgeführt. Der Methylester wird bevorzugt in Form eines Säureadditionssalzes mit einer starken Säure isoliert, d. h. in Form einer Verbindung der Formel XX, wo das Anion Y hier das Anion einer starken Säure, beispielsweise Tetrafluorborat oder Tosylat, ist. Besonders bevorzugt wird das Produkt der Methanolyse des Azlactons der Formel XIX als Tetrafluorboratsalz durch Zugeben von Tetrafluorborsäure, beispielsweise eine wässrige Tetrafluorborsäurelösung, bis zu einem pH von etwa 1,5 bis etwa 2, beispielsweise etwa 1,9, ausgefällt, und das Produkt wird, nachdem die Ausfällung durch Zugabe eines nicht-polaren Lösungsmittels, beispielsweise einem Ether, wie Methyl-tert-butylether, zum Ende gebracht wurde, abfiltriert oder zentrifugiert. Die Verbindung der Formel XX, wo  $Y = BF_4$ , wird in hoher Ausbeute (90 %) und sehr hoher Reinheit (> 99,5 %) erhalten.



**[0036]** Der nächste Schritt ist eine asymmetrische katalytische Hydrierung des Dehydropyridylalaninderivats der Formel XX, um das optisch aktive Aminosäurederivat der Formel XXI zu erhalten. Wie erwähnt, um eine hohe Ausbeute und eine kurze Reaktionszeit zu erhalten, wird diese Hydrierung bevorzugt unter sauren Bedingungen, beispielsweise in Essigsäure, besonders bevorzugt in Gegenwart einer starken Säure, beispielsweise Toluol-4-sulfonsäure oder Tetrafluorborsäure, durchgeführt, die in mindestens der stöchiometrischen Menge, beispielsweise dem 1- bis 2fachen der molaren Menge eingesetzt wird, wodurch die Pyridingruppe vollständig zu dem Pyridiniumsalz umgewandelt wird. Für die Hydrierung liegt der Vorzug auf der Verwendung eines Pyridiniumsalzes der Formel XX und, wenn geeignet, zusätzlicher Säure. Besonders bevorzugt wird die Hydrierung des Pyridiniumsalzes der Formel XX, insbesondere des Salzes, wo  $Y = BF_4^-$ , in einem niederen Alkohol, speziell Methanol, in Gegenwart von etwa 15 Mol % einer starken Säure durchgeführt. Bevorzugte Säuren, in deren Gegenwart die Hydrierung des Salzes der Formel XX durchgeführt wird, sind Tetrafluorborsäure und Toluol-4-sulfonsäure, insbesondere Tetrafluorborsäure, die in Form einer wässrigen Lösung verwendet werden können.

**[0037]** In bezug auf den Katalysator für die asymmetrische Hydrierung der Verbindungen der Formel XX zu denen der Formel XXI treffen die Instruktionen, die oben für die Katalysatoren für die Hydrierung der Verbindung der Formel II zu der der Formel VI genannt werden, entsprechend zu. Daher kann die stereokontrollierte Hydrierung der C=C-Doppelbindung in der Verbindung der Formel XX ebenso unter Verwendung selektiver heterogener Katalysatoren oder unter Verwendung chiraler Übergangsmetallkomplexe durchgeführt werden. Sie wird bevorzugt unter Verwendung chiraler Metallkomplexe von Rhodium(I) oder Ruthenium(II), insbesondere von Rhodium(I), durchgeführt. Der Übergangsmetallkatalysator kann in isolierter Form eingesetzt werden, oder kann *in situ* in dem Hydrierungsmedium aus einem chiralen Liganden und einem Vorkatalysator, beispielswei-

se einem Rhodiumsalz, wie  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , gebildet werden. Der Katalysator wird bevorzugt in situ hergestellt. Als chirale Liganden für den Übergangsmetallkomplex sind erneut zahlreiche unterschiedliche Verbindungen geeignet. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Katalysator, der für die asymmetrische Hydrierung der Verbindungen der Formel XX zu den Verbindungen der Formel XXI verwendet wird, ein Rhodium(I)-Komplex mit einem chiralen Phosphin als Ligand, besonders bevorzugt ein Rh(I)-(+) -Phenyl-CAPP-Katalysator, d. h. ein Rhodium(I)-Katalysator, der als chiralen Liganden (+)-(2R,4R)-1-Phenylamino-carbonyl-4-diphenylphosphino-2-(diphenylphosphino-methyl)pyrrolidin (in einem Molverhältnis von Rhodium : Ligand = 1 : 1) enthält. Jedoch sind zur Verwendung als Liganden in Katalysatorkomplexen ebenso beispielsweise das obengenannte (+)-BPPM oder das Aminophosphinphosphinit (+)-PPP geeignet (=(+)-Proraphos, siehe C. Döbler et al., Tetrahedron : Asymmetrie 7 (1996) 117). Weitere Liganden für geeignete katalytisch aktive Übergangsmetallkomplexe sind aufgelistet, beispielsweise in I. Ojima, Catalytic Asymmetric Synthesis, Seiten 445 – 447, V CH, New York, 1993.

**[0038]** Die Hydrierung der Verbindung der Formel XX wird bevorzugt bei Temperaturen von etwa 20 bis etwa 60 °C, besonders bevorzugt zwischen etwa 30 und etwa 50 °C, beispielsweise bei etwa 40 °C, durchgeführt. Erneut hängt der eingesetzte Wasserstoffdruck von der verwendeten Vorrichtung ab; Vorzug liegt auf einem Wasserstoffdruck von etwa 0,2 bis etwa 20 bar, besonders bevorzugt von etwa 0,2 bis etwa 10 bar, besonders bevorzugt von etwa 0,5 bis etwa 1 bar, beispielsweise etwa 0,8 bar. Insbesondere wenn ein Rh(I)-Phenyl-CAPP-Katalysator verwendet wird, wird die Hydrierung zur Erhöhung der Enantioselektivität bevorzugt bei relativ niedrigem Wasserstoffdruck durchgeführt. Wie oben für die Hydrierung der Verbindung der Formel II erläutert, wird die Reaktion hier ebenso unter weitestgehendem Ausschluß von Sauerstoff und unter sehr intensivem Mischen durchgeführt, um die Wirksamkeit der Hydrierung zu erhöhen. Das Hydrierungsprodukt der Formel XXI wird insbesondere bei Tetrafluorboratsalz bevorzugt durch Kristallisierung, beispielsweise aus einem Alkohol, wie Isopropanol, isoliert. Die isolierte Ausbeute beträgt etwa 86 bis etwa 95 %, die Enantiomerenreinheit beträgt in Abhängigkeit der gewählten Bedingungen etwa 70 % bis etwa 95 % e. e. (S)-Isomer. Für die Hydrierung der Verbindungen der Formel XX zu denen der Formel XXI ist es möglich, sehr hohe Substrat/Katalysator-Verhältnisse von etwa 5000 : 1 bis etwa 10.000 : 1, beispielsweise etwa 8000 : 1, zu verwenden.

**[0039]** In dem nächsten Schritt wurde die Methylestergruppe in den Verbindungen der Formel XXI hydrolysiert, wodurch die Carbonsäuregruppe erhalten wurde, die Acetylgruppe an der Aminogruppe wird entfernt und die Aminogruppe wird in einer geeigneten Weise geschützt, so daß keine Nebenreaktionen während der Bildung der Carboxamidfunktion verursacht werden. Die Entfernung der Acetylgruppe und die Hydrolyse des Methylesters zu der freien Carbonsäure können gleichzeitig durch Behandlung mit einer Säure, beispielsweise wässriger Salzsäure, wie 1N Salzsäure oder 4N Salzsäure, bei Temperaturen von beispielsweise etwa 60 bis etwa 85 °C oder von etwa 85 bis etwa 90 °C durchgeführt werden. Um die Isolation des Produktes aus dem wässrigen Reaktionsgemisch zu erleichtern, wird die freie Aminogruppe dann vorteilhaft direkt in eine Acylaminogruppe umgewandelt, die später leicht entschützt werden kann, beispielsweise zu der Benzyloxycarbonylaminogruppe. Die Einführung der Benzyloxycarbonylschutzgruppe (= Z-Gruppe) wird bevorzugt unter Verwendung von N-Benzylcarbonyloxysuccinimid (= Z-Osu) in dem Lösungsmittel Wasser/THF in dem schwach alkalischen Bereich, besonders bevorzugt bei einem pH von etwa 8,0 bis etwa 8,5 durchgeführt. Nachdem die Reaktion beendet war, wird das organische Lösungsmittel abdestilliert, ein leicht saurer pH, bevorzugt ein pH von etwa 5, wird erreicht und die ausgefällte Verbindung der Formel XXII wird abfiltriert oder zentrifugiert. Wenn gewünscht, kann die Reinheit der Verbindung der Formel XXII durch Umkristallisierung, beispielsweise aus Wasser, vor der Herstellung des Amids der Formel XXIII erhöht werden.

**[0040]** Wenn die Enantiomerenreinheit der Verbindungen der Formel XXI oder der Verbindung der Formel XXII, die durch das oben beschriebene Verfahren erhältlich ist, unzureichend ist, ist es vorteilhaft, die Acetylgruppe von der Aminogruppe in der Verbindung der Formel XXI nicht durch Verwendung von Salzsäure, aber enzymatisch und daher enantioselektiv, abzuspalten. Die enzymatische Deacetylierung wird bevorzugt analog zu der enzymatischen Deacetylierung des oben beschriebenen (RS)-N-Acetylcylohexylglycins unter Verwendung der Acylase „Amano“ 30.000 durchgeführt. In einer besonders bevorzugten Verfahrensweise wird das Salz der Formel XXI, das nach der Hydrierung isoliert wurde, anfänglich in Wasser gelöst und nach der Zugabe einer Base, beispielsweise Natriumhydroxid, in dem alkalischen Bereich, beispielsweise bei einem pH von etwa 10 bis etwa 11, gerührt, um den Methylester zu hydrolysieren. Nach der Zugabe von Kobalt(II)chlorid als Cokatalysator wird die Acylase bei einem pH von etwa 7,8 bis etwa 7,9 und bei einer Temperatur von etwa 38 bis etwa 40 °C, beispielsweise in einer Menge von etwa 5 bis etwa 6 g/kg der Verbindungen der Formel XXI zugegeben, und das Gemisch wird gerührt, bis das (S)-Isomer deacetyliert ist. Um das deacetylierte (S)-Isomer zu der geschützten Benzyloxycarbonylaminoverbindung umzuwandeln, wird dann bevorzugt, wie oben dargestellt, ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel, wie THF, zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, die Reaktion

mit Z-OSu wird bei einem pH von etwa 8,0 bis etwa 8,5 durchgeführt, das organische Lösungsmittel wird abdestilliert, das Gemisch wird auf einen pH von etwa 5 angesäuert, und das ausgefällte enantiomerenreine Produkt der Formel XXII wird dann isoliert.

**[0041]** Die Umwandlung der Z-geschützten Aminosäure der Formel XXII zu dem Z-geschützten Aminosäureamid der Formel XXIII kann unter Verwendung der Verfahren durchgeführt werden, die für diese Reaktionen üblich und dem Fachmann bekannt sind. Gemäß einem bevorzugten Verfahren wird die Säure der Formel XXII durch die Umwandlung in das gemischte Anhydrid unter Verwendung eines Alkylchlorformiats, besonders bevorzugt Isobutylchlorformiat, aktiviert. Diese Reaktion wird bevorzugt in Gegenwart eines tertiären Amins, beispielsweise N-Ethyldiisopropylamin, in einem Ether wie THF als Lösungsmittel bei Temperaturen von etwa –10 bis etwa 0 °C, bevorzugt etwa –10 bis etwa –5 °C, durchgeführt. Gemäß diesem wird Ammoniak bei einer Temperatur von etwa –10 bis etwa 0 °C, bevorzugt etwa –10 bis etwa –5 °C, in die Lösung des gemischten Anhydriids eingeführt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Kristallisierung aus einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethylacetat, wird die Verbindung der Formel XXIII in einer Ausbeute von etwa 87 %, mit einer chemischen Reinheit und Enantiomerenreinheit von in jedem Fall so gut wie 100 % erhalten.

**[0042]** Die Methylierung des Pyridinstickstoffatoms in der Verbindung der Formel XXIII unter Bildung des Pyridiniumsalzes der Formel XXIV kann glatt mit zahlreichen Methylierungsmitteln, beispielsweise Methyliodid, Methylbromid, Methylchlorid oder Methyltoluol-4-sulfonat, in einer Vielzahl von Lösungsmitteln, beispielsweise Alkoholen, wie Isopropanol, Amiden, wie DMF, N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff, Ketonen, wie Aceton, oder Ethern, wie THF, bevorzugt bei Temperaturen von etwa 40 bis etwa 60 °C durchgeführt werden. Bei der Reaktion der Verbindung der Formel XXIII mit Methylchlorid in DMF bei 45 °C wird beispielsweise die Verbindung der Formel XXIV, wo X = Cl, in quantitativer Ausbeute und einer Reinheit von etwa 98,4 % erhalten. Wenn die Methylierung im großen Maßstab durchgeführt wird, ist es bevorzugt, ein weniger flüchtiges Methylierungsmittel zu verwenden. Da ein zusätzlicher Anionenaustausch, beispielsweise durch Ionenaustauschchromatographie, wenn möglich vermieden werden soll, ist ein weiterer Aspekt bei der Wahl des Methylierungsmittels die Wirkung des Anions X, das in den Verbindungen der Formeln IV, IX und I enthalten ist und aus dem Methylierungsmittel stammt, auf die Eigenschaften dieser Verbindungen, beispielsweise auf die Löslichkeit der Verbindung der Formel IV oder ein Salz davon, was bei der Verknüpfungsreaktion der Verbindungen der Formeln III und IV von Wichtigkeit ist, oder auf die Löslichkeiten, die Ausfällungseigenschaften und die physiologische Verträglichkeit der Verbindung der Formel I. Insgesamt ist festgestellt worden, daß die Iodide und Toluol-4-sulfonate, basierend auf ihren Eigenschaften, besonders geeignet sind, daher sind bevorzugte Methylierungsmittel Methyliodid und Methyltoluol-4-sulfonat (= Methyltosylat). Die Toluol-4-sulfonate unterscheiden sich insbesondere in dem Fall der Verbindung der Formel IV oder dem Toluol-4-sulfonsäuresalz davon durch die Tatsache, daß sie leicht isoliert werden können, stark löslich sind und eine hohe Peptidverknüpfungsrate aufweisen, und in dem Fall der Verbindung der Formel I insbesondere durch die überraschend guten Ausfällungseigenschaften, Reinheit und Ausbeute. Ein besonders bevorzugtes Methylierungsmittel für die Umwandlung der Verbindung der Formel XXIII zu der Verbindung der Formel XXIV ist Methyltoluol-4-sulfonat.

**[0043]** Die Methylierung der Verbindung der Formel XXIII mit Methyltoluol-4-sulfonat wird bevorzugt in einem niederen Alkohol als Lösungsmittel, beispielsweise in Isopropanol, bei Temperaturen von etwa 40 bis etwa 60 °C, beispielsweise bei etwa 50 °C, durchgeführt. Das Methyltoluol-4-sulfonat wird bevorzugt in einem kleinen Überschuß, beispielsweise in etwa dem 1- bis etwa 1,2fachen der molaren Menge, basierend auf der Verbindung der Formel XXIII, eingesetzt. Die Methylierung der Verbindung der Formel XXIII und die anschließende Entfernung der Benzyloxycarbonylschutzgruppe in der Verbindung der Formel XXIV durch Hydrogenolyse kann separat durchgeführt werden. Bevorzugt werden die Methylierung und Hydrogenolyse in einer Eintopfreaktion durchgeführt, ohne Zwischenisolation der Verbindung der Formel XXIV. Zu diesem Zweck wird die Verbindung der Formel XXIV beispielsweise durch Zugeben von Wasser gelöst, wenn sie aus dem Reaktionsmedium der Methylierung ausfiel, und dann unter üblichen Bedingungen, beispielsweise in Gegenwart eines üblichen Edelmetallkatalysators, wie Palladium auf Kohlenstoff, bei Temperaturen von etwa 20 bis etwa 40 °C, bevorzugt etwa 20 bis etwa 30 °C, und bei einem Wasserstoffdruck von etwa 1 bis etwa 20 bar, bevorzugt etwa 1 bis etwa 5 bar, besonders bevorzugt bei etwa 1 bar, d. h. nicht unter Wasserstoffüberdruck, hydriert. Das Monokationsalz, umfassend das 3-(S)-2-Amino-2-carbamoylethyl)-1-methylpyridiniumkation (mit einer freien Aminogruppe NH<sub>2</sub> in der 2-Stellung) und ein Anion X, beispielsweise Tosylat, Iodid oder Chlorid, als Gegenion, d. h. die Verbindung der Formel IV, kann als solches isoliert werden. Bevorzugt wird das resultierende Pyridinoalaninamid in Form eines Salzes mit der Säure HX isoliert, d. h. in Form des Dikationsalzes der Formel IX, und zu diesem Zweck wird das Reaktionsgemisch der Hydrogenolyse mit etwa einem Äquivalent der Säure HX, d. h. etwa einem Äquivalent von Toluol-4-sulfinsäure, im Fall von Tosylat beigemischt. Der Hydrierungskatalysator wird abfiltriert, und das Produkt kann dann durch Konzentration und Kristallisierung des Restes, beispielsweise aus einem Alkohol, wie Isopropanol, isoliert werden.

**[0044]** Die vorliegende Erfindung stellt ebenso Verbindungen der Formel IV bereit, worin X<sup>-</sup> ein Anion oder Anionenäquivalent ist, insbesondere ein physiologisch akzeptables Anion, beispielsweise Chlorid, Bromid, Iodid oder Toluol-4-sulfonat, und ihre Salze mit der Säure HX (= Dikationsalze der Formel IX), an sich, das obige Verfahren zu deren Herstellung und Verfahren, wobei einer oder mehrere der obigen Schritte durchgeführt werden, und ihre Verwendung als Zwischenprodukte, insbesondere als Zwischenprodukte von pharmazeutisch aktiven Verbindungen, und die Verbindungen der Formeln XX, XXI, XXII und XXIV per se.

**[0045]** Die nachstehenden Beispiele dienen dazu, die vorliegende Erfindung zu veranschaulichen. Jedoch umfaßt die Erfindung ebenso Modifikationen der oben und nachstehend beschriebenen Ausführungsformen, beispielsweise Verfahren, bei denen Schritte in einem Eintopfverfahren kombiniert werden, oder umgekehrt, wo ein Verfahren in mehreren separaten Schritten durchgeführt wird, oder wo Schritte in einer anderen Reihenfolge durchgeführt werden, oder wo ähnliche Reagenzien oder Lösungsmittel verwendet werden, oder wo die Verhältnisse oder Aufarbeitungsverfahren modifiziert werden.

### Beispiele

#### Beispiel 1: 4-(2-Methyl-5-oxooxazol-4-ylidenmethyl)benzonitril

**[0046]** Aceton (80,0 l) wurde in ein Gemisch aus 4-Formylbenzonitril (15,0 kg, 114,5 mol), N-Acetylglycin (19,2 kg, 162,4 mol) und wasserfreiem Natriumacetat (9,4 kg, 114,5 mol) eingeführt, gefolgt von der Einführung unter Rühren von Essigsäureanhydrid (35,0 l, 370,5 mol). Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 1 h gerührt. Die resultierende dünne gelbe Suspension wurde auf 50 °C abgekühlt, und Eiswasser (200 l) wurde so schnell wie möglich unter Rühren und Abkühlen zugegeben. Das Gemisch wurde bei 20 °C für eine weitere Stunde gerührt. Um das Produkt zu isolieren, wurde die gelbe Suspension auf eine Zentrifuge gepreßt und mit deionisiertem Wasser (75 l), Isopropanol (40 l) und Methyl-tert-butylether (75 l) gewaschen. Das Produkt wurde unter reduziertem Druck bei 40 °C getrocknet. Ausbeute 18,17 kg (85,7 mol, 75,2 % Theorie). Smp.: 192 – 193 °C; MS (DCI): m/z = 213 [M+H<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,42 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,33 (d, 2H).

#### Beispiel 2: (R,S)-Cyclohexylglycin

**[0047]** Unter Stickstoff wurde (R,S)-Phenylglycin (10,0 kg, 66,2 mol) unter Rühren zu (78,5 l) und Salzsäure (30 % Stärke, 21,5 l) zugegeben. Rhodium auf Kohlenstoff (209,6 g, G 101 S/W 5 %, befeuchtet mit Wasser, Degussa AG) wurde dann unter Rühren und unter Stickstoff zugegeben. Ein Wasserstoffdruck von 18 bar wurde angelegt, und das Gemisch wurde auf eine Innentemperatur von 100 °C erhitzt und für 72 h gerührt. Das Gemisch wurde dann auf eine Innentemperatur von 50 °C abgekühlt. Eine DC-Probe wurde entnommen (Butanol/Eisessig/Wasser 2/1/1, R<sub>f</sub> [Phenylglycin] = 0,60, R<sub>f</sub> [Cyclohexylglycin] = 0,68). Nach der vollständigen Umwandlung wurde der Katalysator bei 50 °C abfiltriert, und der pH des Filtrats wurde bei 20 °C auf pH 4 unter Verwendung einer wässrigen Natriumhydroxidlösung (konzentriert, etwa 15 l) eingestellt. Das Gemisch wurde für 30 min gerührt, und das ausgefällte Produkt wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (35 l jeweils) gewaschen und bei 50 °C unter reduziertem Druck getrocknet. Ausbeute: 9,7 kg (93 % Theorie). Smp.: > 300 °C; MS (DCI): m/z (%) = 158 ([M<sup>+</sup> + H], 100); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, Trifluoressigsäure (TFA)): δ = 1,1 – 1,6 (m, 5H), 1,7 – 2,1 (m, 5H), 2,1 – 2,3 (m, 1H), 4,3 (d, J = 4 Hz, 1H), 11,6 (s, 1H); IR (KBr): ν = 2927,7, 1583,9, 1508,8 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 3: (R,S)-N-Acetyl-cyclohexylglycin

**[0048]** Bei Raumtemperatur wurde (R,S)-Cyclohexylglycin (9,41 kg, 61,7 mol) unter Rühren zu einer wässrigen Natriumhydroxidlösung (konzentriert, 30,2 l) in Wasser (134 l) zugegeben. Das Gemisch wurde auf eine Innentemperatur von 5 – 10 °C abgekühlt, und Essigsäureanhydrid (15,7 l, 17 kg, 166 mol) wurde bei dieser Innentemperatur über einen Zeitraum von 2 h zudosiert (exotherme Reaktion). Der pH wurde dann überprüft, und wenn erforderlich, auf mindestens pH = 11 unter Verwendung einer wässrigen Natriumhydroxidlösung eingestellt. Das Gemisch wurde bei einer Innentemperatur von 5 – 10 °C für 1 h gerührt. Die Innentemperatur wurde dann auf etwa 23 °C erhöht, und das Rühren wurde für weitere 2 h fortgesetzt. Jede Stunde wurde überprüft, daß der pH noch pH = 11 war. Nachdem die Reaktion beendet war (DC, Ethylacetat/Methanol/Eisessig/Wasser 70/30/5/5, R<sub>f</sub> [Acetylcylohexylglycin] = 0,83, R<sub>f</sub> [Cyclohexylglycin] = 0,55), wurde das Gemisch auf eine Innentemperatur von 5 – 10 °C abgekühlt. Der pH wurde auf pH = 3 durch langsame Zugabe von Salzsäure (30 Stärke, etwa 36 l) bei einer Innentemperatur von 5 – 10 °C eingestellt. Das Rühren wurde für 15 min fortgesetzt, und das Gemisch wurde dann filtriert. Der resultierende Feststoff wurde zweimal mit Wasser (45 l jeweils) gewaschen und bei 60 °C unter reduziertem Druck getrocknet. Ausbeute 11,52 kg (96,7 % der Theorie). Smp. 195 – 197 °C; MS (DCI): m/z (%) = 200,2 ([M<sup>+</sup> + H], 100); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,9 – 1,3 (m, 5H), 1,5 – 1,8 (m, 6H), 1,86 (s, 3H), 4,1 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 12,47 (s,

1H); IR (KBr):  $\nu = 3339,7, 2929,3, 1699,9, 1615,7, 1563,2 \text{ cm}^{-1}$ .

Beispiel 4: (S)-Cyclohexylglycin durch enzymatische Deacetylierung von (R,S)-N-Acetylcylohexylglycin

**[0049]** Bei Raumtemperatur wurde (R,S)-N-Acetylcylohexylglycin (7,95 kg, 39,9 mol) unter Röhren zu einer wässrigen Natriumhydroxidlösung (3,65 l, 33 % Stärke) in Wasser (143 l) zugegeben. Unter Röhren wurde der pH auf pH 7,8 unter Verwendung von Salzsäure (2N, etwa 0,8 l) eingestellt. Kobalt(II)chloridhexahydrat (13,8 g, 0,058 mol) wurde unter Röhren zugegeben. Das Gemisch wurde dann auf eine Innentemperatur von 38 – 40 °C erhitzt. Bei einer konstanten Innentemperatur wurde Acylase „Amano“ 30.000 (40 g, in 400 ml Wasser) unter langsamem Röhren zugegeben. Das Gemisch wurde langsam für 41 h gerührt, währenddessen das (S)-Cyclohexylglycin langsam ausfiel. Unter Verwendung von Salzsäure (30 % Stärke) wurde der pH vorsichtig auf pH 5,5 – 6,0 eingestellt. Das Gemisch wurde auf eine Innentemperatur von 2 – 5 °C abgekühlt und für 1 h gerührt. Das ausgefällte (S)-Cyclohexylglycin wurde abfiltriert, mit Wasser (etwa 16 l) gewaschen und unter reduziertem Druck bei 60 °C getrocknet. Ausbeute: 2,79 kg (44,5 %). Smp. > 300 °C;  $[\alpha]_D^{25} 32,1^\circ$  ( $c = 1, 1 \text{ N HCl}$ ); ee = 99,78 % (GC-Analyse auf Chirasil L-Val nach der Derivatisierung mit Propanol/HCl und Perfluorpropionsäureanhydrid); MS (DCI): m/z (%) = 158 ([M<sup>+</sup> + H], 100); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, TFA):  $\delta = 1,1 - 1,6 \text{ (m, 5H)}$ , 1,7 – 2,1 (m, 5H), 2,1 – 2,3 (m, 1H), 4,3 (d, J = 4 Hz, 1H), 11,6 (s, 1H); IR (KBr):  $\nu = 2927,7, 1583,9, 1508,8 \text{ cm}^{-1}$ .

**[0050]** Um nicht umgesetztes (R)-N-Acetylcylohexylglycin rückzugewinnen, wurde die Mutterlauge bei einer Innentemperatur von 2 – 5 °C auf pH = 1 unter Verwendung von Salzsäure (30 % Stärke, etwa 4,3 l) eingestellt und bei 2 – 5 °C für 1 h gerührt. Das ausgefällte (R)-N-Acetylcylohexylglycin wurde abfiltriert, mit Wasser (etwa 16 l) gewaschen und unter reduziertem Druck bei 60 °C getrocknet. Ausbeute: 3,76 kg (47,3 %). Smp. > 210 – 212 °C;  $[\alpha]_D^{25} -23,5$  ( $c = 1, \text{ Methanol}$ ); ee = 98,39 % (GC-Analyse von Chirasil L-Val nach der Derivatisierung mit Propanol/HCl oder Methanol/HCl). <sup>1</sup>H-NMR, MS- und IR-Daten stimmten mit den Daten des racemischen Ausgangsmaterials 4 überein.

Beispiel 5: (R,S)-N-Acetylcylohexylglycin durch Racemisierung von (R)-N-Acetylcylohexylglycin

**[0051]** Unter Stickstoff wurde (R)-N-Acetylcylohexylglycin (10,9 kg, 54,7 mol) unter Röhren mit Eisessig (24,5 l) und Essigsäureanhydrid (1,7 l) beigemischt. Die Innentemperatur wurde auf 115 °C erhöht, und das Gemisch wurde bei dieser Temperatur für 3,5 h gerührt. Die Innentemperatur wurde dann auf etwa 20 °C verringert, und Wasser (73 l) wurde zugegeben. Der pH des Reaktionsgemisches betrug pH 2. Das Gemisch wurde bei 0 – 3 °C für 1 h gerührt, der resultierende Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit Wasser (25 l jeweils) gewaschen, und die Substanz wurde bei 60 °C unter reduziertem Druck getrocknet. Ausbeute: 7,95 kg (73 % der Theorie) (R,S)-N-Acetylcylohexylglycin. Smp. 195 – 196 °C;  $[\alpha]_D^{25} 0^\circ$  ( $c = 1, \text{ Methanol}$ ). <sup>1</sup>H-NMR, MS- und IR-Daten stimmten mit den Daten des Produktes, das in Beispiel 3 erhalten wurde, überein. Die Mutterlauge enthielt etwa weitere 2 kg (R,S)-N-Acetylcylohexylglycin.

Beispiel 6: (S)-Cyclohexylglycin durch racemisierungsfreie Hydrierung von (S)-Phenylglycin

**[0052]** In einer Hydrierungsvorrichtung aus Emaille oder Hastelloy wurde (S)-Phenylglycin (90 g, 0,53 mol; Gehalt an R-Isomer < 1 %) bei 50 °C unter Stickstoff und unter Röhren zu einer Lösung aus konzentrierter Schwefelsäure (97 % Stärke, 60 g) in deionisiertem Wasser (0,70 l) zugegeben. Nachdem alles an Phenylglycin gelöst war (wenn erforderlich, wurde zusätzliche Schwefelsäure (etwa 5 ml) zugegeben), wurde Rhodium auf Kohlenstoff (6,3 g, 5 %, befeuchtet mit Wasser (50 % Wasser), vom Engelhard-Typ 5 % RH Carb Polcere Escat 30 M, Engelhard Code 8000) zugegeben. Die Hydrierungsvorrichtung wurde geschlossen und unter Verwendung von Stickstoff inert gemacht. Das Gemisch wurde auf eine Innentemperatur von 80 °C erhitzt, und 20 bar Wasserstoff wurden angelegt. Die gesamte Hydrierungszeit betrug 5 bis 6 h, die Wasserstoffaufnahme betrug etwa 37 l. Nachdem die Aufnahme von Wasserstoff beendet war, konnte das Gemisch weiter bei 20 bar für weitere 30 – 60 min hydriert werden. Das Gemisch wurde dann auf eine Innentemperatur von 50 °C abgekühlt, und der Katalysator wurde bei 50 °C unter Verwendung eines Druckfilters abfiltriert. Der Katalysator wurde mit deionisiertem Wasser (0,30 l) gewaschen, und das Filtrat wurde bei 20 °C auf pH = 4 durch die Zugabe von konzentrierter wässriger Natriumhydroxidlösung (33 % Stärke, etwa 90 ml) eingestellt. Das Röhren wurde für 30 min fortgesetzt, und das ausgefällte Produkt wurde unter Saugung abfiltriert und mit deionisiertem Wasser (insgesamt etwa 0,85 l) gewaschen, bis die Waschung frei von Sulfationen war. Das feuchte Produkt (etwa 150 g) wurde bei 50 °C unter reduziertem Druck getrocknet. Ausbeute: 80 – 84 g (86 – 90 % der Theorie) (S)-Cyclohexylglycin. Optische Reinheit: 99,3 % ee.

## Beispiel 7: (S)-2-[2-Acetylamino-3-(4-cyanophenyl)acryloylamino]-2-cyclohexylessigsäure

**[0053]** (S)-Cyclohexylglycin (3,14 kg, 20 mol) in Aceton (70 l) wurde unter Rühren auf 35 °C erhitzt. Unter Rühren wurde 1N wässrige Natriumhydroxidlösung (20 l) über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Das Gemisch wurde auf 40 °C erhitzt, und bei einer Innentemperatur von 40 °C wurde der Feststoff 4-(2-Methyl-5-oxooazol-4-ylidenmethyl)benzonitril (4,66 kg, 22 mol) in Teilen unter kräftigem Rühren über 20 min zudosiert. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde das Reaktionsgemisch bei einer Innentemperatur von 40 °C für 1 h gerührt.

**[0054]** Die Reaktionslösung wurde dann durch eine Drucknutsche, bedeckt mit einem Seitz-Filter K1000 und Aktivkohle (1 kg), filtriert, und der Filterrest wurde mit 10 l Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde dann auf 14 °C abgekühlt. Unter Rühren wurden 2N Salzsäure (etwa 10 l) dann über einen Zeitraum von 10 min zugegeben, bis ein pH von 2,3 erreicht worden ist. Das Rühren wurde für 15 min fortgesetzt, und der pH wurde erneut unter Verwendung von 2N HCl eingestellt. Über einen Zeitraum von 20 min wurde die Lösung dann unter Rühren mit deionisiertem Wasser (160 l) gemischt, woraufhin die Titelverbindung ausfiel. Unter Rühren wurde das Gemisch auf 0 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur für 1 h gerührt. Zur Isolation wurde das Produkt in eine Zentrifuge gepumpt, dreimal mit Wasser (10 l jeweils) gewaschen, trommelgetrocknet und bei 40 °C unter reduziertem Druck getrocknet. Ausbeute: 4,21 kg (11,4 mol, 57 % der Theorie). Smp.: 196 – 198 °C; MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 370,2 [M+H<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,98 – 1,35 (m, 5H), 1,48 – 1,90 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 4,20 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 9,58 (s, 1H), 12,65 (br s, 1H).

## Beispiel 8: (S)-2-[(S)-2-Acetylamino-3-(4-cyanophenyl)propionylamino]-2-cyclohexylessigsäure

**[0055]** In einem Autoklaven wurde (S)-2-[2-Acetylamino-3-(4-cyanophenyl)acryloylamino]-2-cyclohexylessigsäure (7,94 kg, 21,5 mol) anfänglich in Methanol (100,0 l) beschickt und der Autoklav wurde vorsichtig unter Verwendung von Stickstoff inert gemacht. Die Katalysatorlösung wurde folgendermaßen hergestellt: Methanol (3,0 l) wurde in einem Ultraschallbad für 15 min behandelt, währenddessen wurde Argon eingeführt. Unter Ausschluß von Sauerstoff wurden (+)-BPPM (10,92 g, 19,65 mmol) und [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (4,88 g, 9,75 mmol) dann nacheinander zugegeben, und das Gemisch wurde in dem Ultraschallbad für weitere 30 min stehengelassen. Die gelb-orange Katalysatorlösung wurde dann in den Autoklaven unter Ausschluß von Sauerstoff gepumpt.

**[0056]** Etwa 3 bar Wasserstoff wurden dreimal angelegt, und der Autoklav wurde sofort wieder entlüftet. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine Innentemperatur von 40 °C erhitzt, 10 bar Wasserstoff wurden angelegt, und das Gemisch wurde dann unter Rühren bei 40 °C für 20 h hydriert. Der Autoklav wurde dann mit Stickstoff gespült. Die Hydrierungslösung wurde anschließend durch einen Seitz-Filter filtriert. Das Filtrat wurde auf 50 °C erhitzt, deionisiertes Wasser (110 l) wurde über einen Zeitraum von 30 min zugegeben, und das Rühren bei 50 °C wurde für 1 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde dann auf 15 °C abgekühlt und bei 15 °C für 1 h gerührt. Das ausgefälltte Produkt wurde durch Filtration durch eine Drucknutsche filtriert, mit deionisiertem Wasser (20 l) gewaschen und unter reduziertem Druck bei 40 °C getrocknet. Ausbeute: 7,73 kg (20,81 mol, 96,7 % der Theorie). Smp.: 209 – 211 °C; MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 372,2 [M+H<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,95 – 1,38 (m, 5H), 1,47 – 1,80 (m, 6H), 1,72 (s, 3H), 3,10 (2x dd, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,70 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 12,60 (br s, 1H).

## Beispiel 9: (S)-2-[(S)-2-Acetylamino-3-(4-amidinophenyl)propionylamino]-2-cyclohexylessigsäurebetaein

**[0057]** Unter Rühren wurde Methanol (20 l) zu (S)-2-[(S)-2-Acetylamino-3-(4-cyanophenyl)propionylamino]-2-cyclohexylessigsäure (3,77 kg, 10,1 mol) und Hydroxylaminhydrochlorid (1,06 kg, 15,2 mol) zugegeben. Das Gemisch wurde für 10 min gerührt, und Natriumhydrogencarbonat (2,52 kg, 30 mol) wurde dann zugegeben. Über einen Zeitraum von 1 h wurde das Reaktionsgemisch langsam (Entwicklung von Kohlendioxid) auf eine Innentemperatur von 55 °C erhitzt und dann bei 55 °C für 6 h gerührt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das ausgefälltte Natriumchlorid wurde unter Saugung unter Verwendung eines Seitz-Filters abfiltriert und mit Methanol (4 l) gewaschen. Die Methanollösung wurde auf etwa 10 l unter Verwendung eines Rotationsverdampfers bei einer Badtemperatur von etwa 40 °C konzentriert, tropfenweise unter kräftigem Rühren zu Isopropanol (60 l) zugegeben. Dies führte zur Ausfällung des Natriumsalzes des N-Hydroxyamidins. Um die Ausfällung zum Ende zu bringen, wurde das Gemisch unter reduziertem Druck bei etwa 40 °C und unter kräftigem Rühren auf ein Volumen von etwa 50 l konzentriert. Das Rühren wurde dann bei 15 °C für 1 h fortgesetzt, und das Produkt wurde durch eine Drucknutsche abfiltriert. Der Niederschlag wurde mit Isopropanol (10 l) gewaschen und auf der Filternutsche über Nacht in einem Strom aus Stickstoff getrocknet.

**[0058]** Das resultierende Natriumsalz von N-Hydroxyamidin wurde dann direkt für die anschließende Hydrie-

rung eingesetzt. Für diesen Zweck wurde Eisessig (26 l) anfänglich in einen Autoklaven beschickt, und das Natriumsalz des N-Hydroxyamidins (etwa 6,2 kg, feuchtes Rohprodukt aus der obigen Reaktion) wurde in Teilen unter Rühren zugegeben. Die Lösung wurde mit einer Suspension aus Palladium auf Kohlenstoff (10 %, 50 % Wasser; 0,40 kg) in Eisessig (1 l) beigemischt. Der Autoklav wurde zunächst mit Stickstoff und dann mit Wasserstoff gespült, und das Gemisch wurde dann bei 50 °C und einem Wasserstoffdruck von 18 bar für 72 h hydriert. Das Reaktionsgemisch konnte auf Raumtemperatur abkühlen und wurde unter Stickstoff durch einen Klärschicht-Seitz-Filter, bedeckt mit Aktivkohle, filtriert, und der Filterrest wurde mit Eisessig (2 l) gewaschen. Das Filtrat wurde auf einem Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 50 °C konzentriert, bis kein Eisessig mehr abdestilliert wurde und die Kristallisierung begann. Das Gemisch wurde dann auf etwa 25 °C abgekühlt, und während das Gemisch noch rotierte, wurde Ethylacetat (20 l) in den Kolben des Rotationsverdampfers getränkt, woraufhin das Amidin als Essigsäuresalz ausfiel. Nach 0,5 h weiterem Rühren wurde der Niederschlag unter Saugung mittels eines Papierfilters abfiltriert und gründlich unter Saugung getrocknet.

**[0059]** Das rohe Amidiniumacetat, das wie oben beschrieben erhalten wurde, wurde unter kräftigem Rühren in deionisiertes Wasser (20 l) eingeführt, das auf 40 °C erhitzt worden ist, und das Gemisch wurde auf 80 °C erhitzt, bis eine klare Lösung gebildet wurde. Unter kräftigem Rühren wurde das Gemisch dann auf 15 °C innerhalb eines Zeitraums von 30 min abgekühlt, dies führte zur Ausfällung der Titelverbindung (als Betain). Das Rühren wurde bei 15 °C für 1 h fortgesetzt, und das ausgefälltene Produkt wurde durch eine Drucknutsche abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit Eiswasser (6 l) gewaschen, gründlich in einem Strom aus Stickstoff getrocknet, in ein Gefäß übertragen und bei Raumtemperatur und unter Stickstoff mit 40 l Aceton für 1 h gerührt. Das ausgefälltene Produkt wurde durch eine Drucknutsche abfiltriert, mit Aceton (etwa 10 l) gewaschen und unter reduziertem Druck bei 40 °C getrocknet. Ausbeute: 2,58 kg (6,64 mol, 65,7 % der Theorie) der Titelverbindung. MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389,3 [M + H<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 0,98 – 1,38 (m, 5H), 1,58 – 1,78 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 3,10 (2x dd, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,61 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,68 (d, 2H).

#### Beispiel 10: 2-Methyl-4-[pyridin-3-yl-(Z)-methylen]-4H-oxazol-5-on

**[0060]** Unter Stickstoff wurde Aceton (40,0 l), gefolgt von Pyridin-3-carbaldehyd (20,0 kg, 186,9 mol) zu N-Acetylglycin (32,7 kg, 280,0 mol) und Natriumacetat (15,3 kg, 186,9 mol) zugegeben. Unter Rühren wurde Essigsäureanhydrid (40,0 l, 429,0 mol) zugegeben. Innerhalb von 30 min wurde das Reaktionsgemisch auf Rückflußtemperatur erhitzt und dann unter Rückfluß für 1,5 h gerührt. Dies ergab eine dünne rötliche Suspension. Die Suspension wurde auf 50 °C abgekühlt, und Methyl-tert-butylether (80,0 l) wurde dann zugegeben. Eiswasser (< 2 °C, 200,0 l) wurde so schnell wie möglich (< 5 min) unter Rühren und Abkühlen zugegeben, und das Gemisch wurde dann bei 5 – 10 °C für 1 h gerührt. Die beigefarbene Suspension wurde in eine Zentrifuge eingeführt, die mit Stickstoff inert gemacht worden ist. Der Niederschlag wurde zentrifugiert, mit deionisiertem Wasser (80,0 l) gewaschen und unter reduziertem Druck bei 40 °C getrocknet. Ausbeute: 24,8 kg (131,9 mol, 70,6 % der Theorie). Smp.: 173 °C; MS(DCl): m/z (%) = 189 ([M + H<sup>+</sup>], 100); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,40 (s, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,61 (d, 2H), 9,18 (br s, 1H); IR (KBr): ν = 1799,9, 1777,4, 898,0 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 11: 3-(2-Acetylamino-2-methoxycarbonylvinyl)pyridiniumtetrafluorborat

**[0061]** Unter Stickstoff wurde eine Suspension aus 2-Methyl-4-[pyridin-3-yl-(Z)-methylen]-4H-oxazol-5-on (12,0 kg, 63,83 mol) in Methanol (120,0 l) auf 60 °C erhitzt. Triethylamin (0,5 l) wurde hineingepumpt, und die Vorrichtung wurde mit Methanol (0,5 l) gespült (der pH einer entnommenen Probe, gemessen unter Verwendung einer Glaselektrode, betrug pH 8,15). Innerhalb eines Zeitraums von 30 min wurde die Reaktionslösung auf 30 °C abgekühlt.

**[0062]** Tetrafluorborsäurelösung (48 % Stärke in Wasser, 11,8 kg, 64,5 mol) wurde über einen Zeitraum von 30 min zugegeben. Innerhalb 1 h wurde das Gemisch auf eine Innentemperatur von 10 °C abgekühlt und (wenn nach dem Impfen erforderlich) wurde die Suspension dann bei 10 °C für weitere 3 h gerührt. Methyl-tert-butylether (40,0 l) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde bei 10 °C für 1 h gerührt. Die Suspension wurde in eine Zentrifuge eingeführt, die mit Stickstoff inert gemacht worden ist, zentrifugiert, und das Produkt mit Methyl-tert-butylether (20,0 l) gewaschen und bei 40 °C unter reduziertem Druck getrocknet. Ausbeute: 18,7 kg (60,71 mol, 95,1 % der Theorie). Smp.: 179,4 °C; MS(ESI<sup>+</sup>): m/z (%) = 221 ([M + H<sup>+</sup>] der freien Base, 100); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,01 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,92 (s, 1H); IR (KBr): ν = 1726,9, 1670,1, 1091,5 cm<sup>-1</sup>.

## Beispiel 12: (S)-3-(2-Acetylamino-2-methoxycarbonylethyl)pyridiniumtetrafluorborat

**[0063]** In einem Autoklaven wurde 3-(2-Acetylamino-2-methoxycarbonylvinyl)pyridinium-tetrafluorborat (10,3 kg, 33,44 mol) in Methanol (120,0 l) gelöst. Eine Tetrafluorborsäurelösung (50 % in Wasser, 1,018 kg, 5,8 mol) wurde zugegeben, und der Autoklav wurde geschlossen und vorsichtig unter Verwendung von Stickstoff inert gemacht. Die Katalysatorlösung wurde durch Behandeln von Methanol (3,0 l) in einem Ultraschallbad für 15 min hergestellt, während Argon eingeführt wurde. Unter Ausschluß von Luft wurde das Methanol, das in dieser Weise entgast wurde, mit (+)-Phenyl-CAPP (12,5 g, 20,83 mmol) und  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (5,0 g, 10,10 mmol) beigemischt, und die gelb-orange Katalysatorlösung wurde unter Argon für 30 min mit Ultraschall behandelt. Unter Ausschluß von Sauerstoff wurde die Katalysatorlösung in den Autoklaven eingeführt. Innerhalb eines Zeitraums von 1 h wurden die Inhalte des Autoklaven auf 40 °C erhitzt. In jedem Fall wurden etwa 3 bar Wasserstoff dreimal angelegt, und der Autoklav wurde sofort wieder entlüftet. 1,5 bar Wasserstoff wurden dann angelegt, und das Gemisch wurde bei 50 °C unter kräftigem Röhren hydriert. Nach 7 h wurde die Hydrierung gestoppt. Die HPLC-Analyse einer entnommenen Probe zeigte, daß zu diesem Zeitpunkt 99,1 % der Titelverbindung vorlagen, und die GC-Analyse (30 m Quarzkapillarsäule Chirasil Val, isotherm 160 °C, Injektor 220 °C, Detektor (FID) 260 °C, Trägergas 0,8 bar Wasserstoff,  $t_{\text{ret}}$  [(R)-Enantiomer] 12,64 min,  $t_{\text{ret}}$  [(S)-Enantiomer] 13,64 min) zeigte, daß die Enantiomerenreinheit 86 % ee (S)-Isomer betrug. Der Autoklav wurde mit Stickstoff gespült, und unter Verwendung von Stickstoff wurden die Inhalte des Autoklaven durch einen Seitz-Filter in ein Gefäß gedrückt, wo das Filtrat bei +5 °C unter Stickstoff gelagert wurde.

**[0064]** Unter Verwendung der obigen Verfahrensweise wurden vier weitere asymmetrische Hydrierungen durchgeführt (Chargengröße 8,0 kg (25,97 mol) – 10,3 kg (33,44 mol); Wasserstoffdruck 2 – 10 bar; Temperatur 40 °C; Hydrierungszeit 4 – 6 h; Produktgehalt 98,0 – 99,8 % (HPLC); Enantiomerenreinheit des Rohprodukts in der Hydrierungslösung 62,0 – 84,5 % ee S-Isomer (GC)).

**[0065]** Die Filtrate der fünf Chargen wurden vereinigt, und bei einer Manteltemperatur von 40 °C unter reduziertem Druck auf das Restvolumen von 150 l konzentriert. Isopropanol (200 l) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde bei einer Manteltemperatur von 40 °C und unter reduziertem Druck auf ein Restvolumen von 250 l konzentriert. Noch zweimal wurde Isopropanol (100 l jeweils) zugegeben, und das Gemisch wurde bei einer Manteltemperatur von 40 °C auf ein Restvolumen von 250 l konzentriert. Dies führte zur Kristallisierung der Titelverbindung. Die weiße Suspension wurde bei 10 °C unter Stickstoff für 1 h gerührt. Das Produkt wurde unter Verwendung einer Zentrifuge zentrifugiert, welche mit Stickstoff inert gemacht worden ist, und mit Isopropanol (100 l) und mit Methyl-tert-butylether (150 l) gewaschen. Dies ergab 45,0 kg (144,7 mol, 90,6 % der Theorie) der Titelverbindung mit 71 % ee (S)-Isomer (GC). Smp.: 126,2 °C (gemäß DSC); MS (ESI<sup>+</sup>): m/z (%) = 223 [(M + H<sup>+</sup>] der freien Base, 100); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,78 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 9,5 und 7 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 9,5 und 4 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 5,0 und 4,5 Hz, 1H), 8,42 (t oder 2 d, J etwa 6 Hz, 2H), 8,80 (d, J etwa 5 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H); IR (KBr): ν = 1740,9, 1654,3 cm<sup>-1</sup>.

## Beispiel 13: (S)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(pyridin-3-yl)propionsäure

**[0066]** Eine Lösung aus (S)-3-(2-Acetylamino-2-methoxycarbonylethyl)pyridiniumtetrafluorborat (71 % ee; 6,70 kg, 21,6 mol) in Wasser (88 l) wurde durch eine Drucknutsche, bedeckt mit Aktivkohle (0,5 kg), filtriert. Unter Verwendung der konzentrierten wässrigen Natriumhydroxidlösung (33 % Stärke, etwa 3,0 l) wurde der pH des Filtrats auf pH 10 bis 11 eingestellt, und die Lösung wurde dann bei 20 bis 25 °C für 2 h gerührt, währenddessen der pH unter Verwendung konzentrierter wässriger Natriumhydroxidlösung konstant gehalten wurde. DC (mobile Phase Ethylacetat/Methanol/Wasser/Essigsäure 70/30/5/5) zeigte, daß der Methylester vollständig hydrolysiert worden ist, wodurch die Carbonsäure erhalten wurde. Unter Verwendung konzentrierter Salzsäure (etwa 150 ml) wurde der pH auf pH 8,0 eingestellt. Kobalt(II)chloridhexahydrat (11,7 g, 0,049 mol) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde auf eine Innentemperatur von 40 °C erhitzt und bei einer konstanten Temperatur von 39 °C für 1 h gerührt. Unter sehr langsamem Röhren wurde Acylase „Amano“ 30.000 (38,0 g) in deionisiertem Wasser (400 ml) bei 39 °C zugegeben, und das Gemisch wurde dann bei einem konstanten pH von 7,9 und einer konstanten Temperatur von 39 °C für 40 h gerührt. DC (mobile Phase wie oben) bestätigte, daß etwa 85 % der Carbonsäure (entsprechend dem Gehalt an (S)-Isomer in dem verwendeten 3-(2-Acetylamino-2-methoxycarbonylethyl)pyridiniumtetrafluorborat) deacetyliert worden sind. Das Gefäß wurde mit Stickstoff inert gemacht, und Tetrahydrofuran (22,0 l) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 1 h auf eine Innentemperatur von 10 °C abgekühlt. Innerhalb von 45 min wurde eine Lösung aus N-(Benzylloxycarbonyloxy)succinimid (4,63 kg, 18,6 mol) in Tetrahydrofuran (23,0 l) zugegeben, währenddessen der pH bei 8,0 bis 8,5 durch kontinuierliche Zugabe von konzentrierter wässriger Natriumhydroxidlösung (33 % Stärke) gehalten wurde. Das Gemisch wurde dann bei 20 °C für 1,5 h gerührt. DC (mobile Phase wie oben) zeigte vollständige Acylierung der freien Aminosäure. Ethylacetat (60 l) wur-

de zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, das dann kräftig für 15 min gerührt wurde. Nach der gründlichen Phasentrennung wurde die Ethylacetatphase abgetrennt und verworfen. Die wässrige Phase wurde auf pH 5,0 unter Verwendung konzentrierter Salzsäure (etwa 3,7 l) eingestellt, Keimkristalle der enantiomerenreinen Titelverbindung wurden zugegeben und die Suspension wurde dann bei 5 °C über Nacht gerührt. Unter Stickstoff wurde die Kristalle durch eine Drucknutsche abfiltriert, mit deionisiertem Wasser (20 l) gewaschen und bei 48 °C unter reduziertem Druck getrocknet. Ausbeute: 2,86 kg (9,52 mol, 51,9 % der Theorie) der Titelverbindung mit 100 % ee (CSP Chiralpak AD 250 × 4,6 mm Daicel; mobile Phase: Isopropanol/Ethanol/n-Hexan 12/4/84 + 0,1 % Diethylamin;  $t_{\text{ret}}$  14,16 min),  $[\alpha]_D^{20} -9,95^\circ$  (c = 1,0, Methanol). Smp.: 173 – 174 °C (durch DSC); MS (ESI $^+$ ): m/z (%) = 301 ([M + H $^+$ ], 100);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO-d $_6$ ):  $\delta$  = 2,85 (dd, J = 9,5 und 7,5 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 9,5 und 3,5 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 7,15 – 7,40 (m, 6H), 7,62 – 7,78 (m, 2H), 8,38 – 8,50 (m, 2H), 12,80 (br s, 1H); IR (KBr): v = 3369,7, 1707,4, 1504,7, 1046,9, 699,2 cm $^{-1}$ .

#### Beispiel 14: Benzyl-(S)-[1-carbamoyl-2-(pyridin-3-yl)-ethyl]carbamat

**[0067]** Eine Suspension aus (S)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(pyridin-3-yl)propionsäure (2,60 kg, 8,65 mol) in Tetrahydrofuran (60 l) wurde auf –9 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde N-Ethyldiisopropylamin (1,33 kg, 10,29 mol) über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Bei –9 °C wurde dann Isobutylchlorformiat (1,36 kg, 9,96 mol) innerhalb von 20 min zugegeben, wobei sich die Innentemperatur am Ende auf –6 °C erhöhte. Nach 10 min des kräftigen Röhrens wurde Ammoniakgas (2,1 kg, etwa 123 mol) bei einer konstanten Temperatur von (–5) bis (–6) °C in die resultierende dünne Suspension im Verlauf von 3 h eingeführt. Die Reaktion war anfänglich stark exotherm (erfordert anfänglich geringere Einführung), später weniger exotherm. Über einen Zeitraum von 30 min wurde das Reaktionsgemisch auf 16 °C erwärmt, was eine dicke, aber noch rührbare Kri-  
stallaufschlammung ergab. Bei einer Manteltemperatur von 30 °C wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der weiße fettige Rest wurde in Ethylacetat (125 l) suspendiert. Eine Lösung aus Natriumhy-  
drogencarbonat (3,0 kg) in Wasser (50 l) wurde zugegeben und das Gemisch wurde kräftig für 30 min gerührt, wonach der gesamte Feststoff gelöst wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat (1,0 kg) getrocknet, das Trocknungsmittel wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck bei einer Badtemperatur von 30 °C auf ein Volumen von etwa 6 l konzentriert. Der resultierende Niederschlag wurde unter Saugung abfiltriert, mit Ethylacetat (1,5 l) gewaschen und bei 30 °C unter reduziertem Druck getrocknet. Ausbeute: 2,26 kg (7,55 mol, 87,3 % der Theorie). Die chemische Reinheit betrug 99,9 % (HPLC: 125 × 4,0 mm RP18 Purospher, 40 °C, Detektion 210 nm); die Enantiomerenreinheit betrug 100 % ee (HPLC: 250 × 4,6 mm CSP Chiralpak AD Daicel, 40 °C; Detektion 248 nm; mobile Phase: n-Hexan/Isopropanol/Ethanol 84/12/4 + 0,1 % Diethylamin;  $t_{\text{ret}}$  [(S)-Isomer] 14,93 min). Smp.: 152,8 °C (durch DSC); MS (ESI $^+$ ): m/z (%): 300 ([M + H $^+$ ], 100);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO-d $_6$ ):  $\delta$  = 2,77 (dd, J = 9,5 und 7,0 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 9,5 und 3,5 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,96 (s, 3H), 7,00 – 7,40 (m, 7H), 7,40 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,76 (m, 1H), 8,36 – 8,53 (m, 2H); IR (KBr): v = 3306,8, 1674,9, 1537,7, 1424,0, 1271,6, 1251,3 cm $^{-1}$ .

#### Beispiel 15: 3-((S)-2-Ammonio-2-carbamoylethyl)-1-methylpyridiniumditosylat

**[0068]** In einem Autoklaven wurde Isopropanol (1,7 l) zu Benzyl-(S)-[1-carbamoyl-2-(pyridin-3-yl)-ethyl]carbamat (1,00 kg, 3,33 mol) und Methyltoluol-4-sulfonat (0,67 kg, 3,6 mol) zugegeben, der Rührer wurde gestartet und das Reaktionsgemisch wurde in dem geschlossenen Autoklaven bei 50 °C und unter Stickstoff für 5 h ge-  
röhrt. Das Reaktionsgemisch konnte bei Raumtemperatur über Nacht stehen bleiben, was zur Sedimentation der methylierten N-Benzyl-oxy carbonylverbindung als viskoser Schleim führte. Die Reaktionslösung wurde mit deionisiertem Wasser (0,33 l) verdünnt, und Palladium/Kohlenstoff (10 %, 50 % Wasser; 50 g) wurde dann zu-  
gegeben. Die Hydrierung wurde unter Atmosphärendruck mittels Führen durch Wasserstoff (etwa 10 l/min) un-  
ter kontinuierlicher dosierter Zugabe von einer Lösung aus Toluol-4-sulfonsäuremonohydrat (0,63 kg, 3,33 mol)  
in deionisiertem Wasser (1,0 l) bei 20 bis 25 °C über einen Zeitraum von etwa 3 h durchgeführt. Nachdem die  
Hydrierung beendet war, wurde der Autoklav mit Stickstoff gespült und die Hydrierungslösung wurde durch ei-  
nen Seitz-Filter filtriert und mit deionisiertem Wasser (0,5 l) gewaschen. Das Filtrat wurde in einen Rotations-  
verdampfer überführt und unter Dampfstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 40 °C auf etwa 2,5 l konzen-  
triert. Unter kräftigem Röhren wurde Isopropanol (10 l) dann eingetaucht und das Gemisch wurde unter Röhren  
unter reduziertem Druck bei einer Badtemperatur von 40 °C auf etwa 5 l konzentriert, woraufhin die Titelver-  
bindung begann zu kristallisieren. Unter Röhren wurde die Kristallsuspension bei 15 °C für 0,5 h abgekühlt und  
das Produkt wurde unter Saugung durch einen Papierfilter abfiltriert, mit 1 l Isopropanol gewaschen, gründlich  
unter Saugung getrocknet und getrocknet. Ausbeute: 1,57 kg (3,0 mol, 90 % der Theorie). Smp.: 219 – 220 °C;  
MS (ESI $^+$ ): m/z (%) = 180,1 ([M + H $^+$ ], 100);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d $_6$ ):  $\delta$  = 2,30 (s, 3H), 3,10 – 3,40 (m, 2H), 4,08 (dd, 1H), 4,35 (s, 3H), 7,12 (d, 4H), 7,48 (d, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,05 – 8,22 (m, 4H), 8,42 (m, 1H), 8,95 (m, 1H).

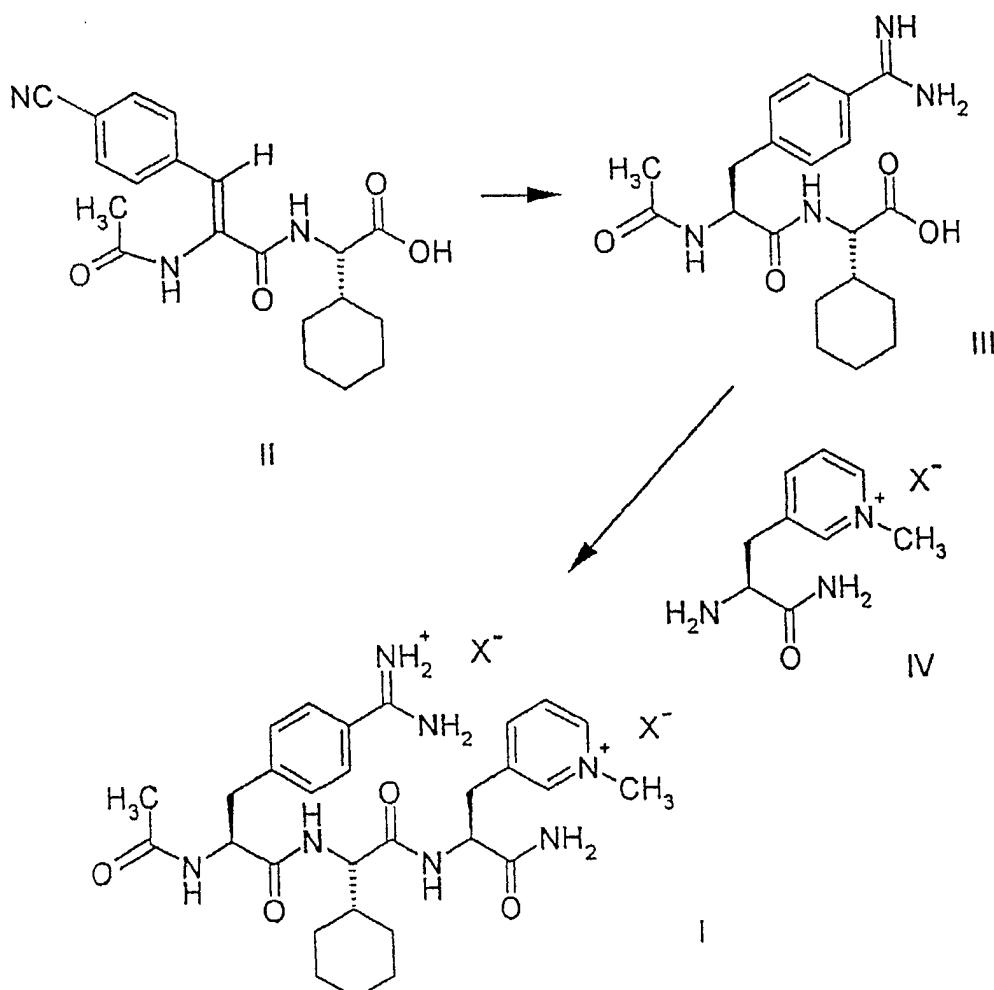
## Beispiel 16:

3-{(S)-2-[(S)-2-((S)-2-Acetylamino-3-(4-amidinophenyl)propionylamino)-2-cyclohexylacetylamino]-2-carbamoyethyl}-1-methylpyridiniumditosylat

**[0069]** Unter Stickstoff wurde 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (1,306 kg, 30,0 % auf Dicalite®, 2,40 mol) zu einer Suspension aus 3-((S)-2-Ammonio-2-carbamoylethyl)-1-methylpyridiniumditosylat (5,43 kg, 10,36 mol) und (S)-2-[(S)-2-Acetylamino-3-(4-amidinophenyl)propionylamino]-2-cyclohexylessigsäurebetain (4,00 kg, 93,15 % rein, Wassergehalt 6,85 %, 9,591 mol) in N,N-Dimethylformamid (45,0 l) zugegeben, und die Suspension wurde auf 10 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde bei einer einheitlichen Rate eine Lösung aus Dicyclohexylcarbodiimid (2,56 kg, 99 % rein, 12,28 mol) in N,N-Dimethylformamid (3,4 l) über einem Zeitraum von 7 h mittels einer Pumpe zugegeben, und die Pumpe und Rohre wurden dann mit N,N-Dimethylformamid (0,5 l) gespült. Das Gemisch wurde bei 10 °C für 1 h und dann unter Erwärmung auf Raumtemperatur (23,5 °C) für weitere 14 h gerührt. Die Suspension wurde durch eine Seitz-Schicht filtriert und mit einem Gemisch aus N,N-Dimethylformamid (2,2 l) und Toluol (0,2 l) gewaschen. Über einen Zeitraum von 30 min wurde das Filtrat in ein Gefäß gepumpt, das anfänglich mit Aceton (1200 l) beschickt worden ist, das kräftig unter Stickstoff bei 18 °C gerührt wurde. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 10 min gerührt, und die Suspension wurde dann mit Stickstoff durch eine Drucknutsche gepreßt, die mit einem Filtergewebe aus Polypropylen und einem Seitz-Filter bedeckt war. Der Rest wurde mit Aceton (3 × 100 l) gewaschen, der Feststoff auf der Drucknutsche wurde über Nacht unter Verwendung von Stickstoff getrocknet, und die Ausfällung des Produktes aus Aceton wurde dann wiederholt. Zu diesem Zweck wurde der Feststoff unter Rühren in N,N-Dimethylformamid (25 l) gelöst, und die Lösung wurde mit Toluol (2,5 l) gemischt, und über einen Zeitraum von 15 min in ein Gefäß gepumpt, das anfänglich mit Aceton (1200 l) beschickt worden ist, das kräftig unter Stickstoff bei 18 °C gerührt wurde. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur für 10 min gerührt und dann mit Stickstoff durch eine Drucknutsche gepreßt. Der Rest wurde mit Aceton (3 × 100 l) gewaschen. Der Feststoff wurde gründlich in einem Strom aus Stickstoff getrocknet und dann anfänglich bei 20 °C unter reduziertem Druck und dann bei 43 °C unter Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 7,83 kg (8,76 mol, 91,3 % der Theorie). Die Enantiomerenreinheit betrug > 99 % ee (HPLC: CSP Chiral AGP 100 × 4,0 mm 5 µm; 40 °C, 0,7 ml/min wässrige Natriumacetatlösung (100 mM);  $t_{\text{ret}}$  6,20 min,  $t_{\text{ret}}$  [Enantiomer] 4,26 min,  $t_{\text{ret}}$  [Diastereomer] 4,97 min);  $[\alpha]D^{25} -6,5^\circ$  (c = 1,0, Wasser). Die chemische Reinheit betrug 97 %, der Gehalt an Diastereomer betrug 2,4 % (HPLC: Superspher 60 RPselect B 250 × 4,0 mm; 25 °C; Detektion 210 nm; 1,0 ml/min; mobile Phase A : 950 ml Wasser + 50 ml Acetonitril + 7 ml Orthophosphorsäure, eingestellt auf pH 3 mit etwa 8 ml Triethylamin, mobile Phase B: 600 ml Wasser + 400 ml Acetonitril + 7 ml Orthophosphorsäure, eingestellt auf pH 3 mit etwa 8 ml Triethylamin; Elutionsprogramm: 15 min von 100 % mobile Phase A, dann über einen Zeitraum von 10 min linear bis 50 % mobile Phase A + 50 % mobile Phase B, dann für weitere 15 min isokratisch dieses 50 : 50-Gemisch der mobilen Phasen:  $t_{\text{ret}}$  [Titelkation] 13,44 min,  $t_{\text{ret}}$  [Tosylatlonion] 26,88 min). MS (FAB, NBA): m/z (%) = 722 ([M<sup>+</sup>] des Monotosylats, 15 %), 550 ([M<sup>+</sup>] des Tosylat-freien Monokations (N-Methylpyridiniumamidin), 100 %); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,80 – 1,25 (m, 6H), 1,40 – 1,70 (m, 5H), 1,72 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,71 (d, 1H), 2,98 – 3,07 (m, 3H), 3,18 (dd, 1H), 4,05 (t, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,55 – 4,65 (m, 2H), 7,11 (d, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,47 (d, 4H), 7,51 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,88 (m, 4H), 9,25 (s, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (75,43 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, {<sup>1</sup>H}-Breitband entkoppelt): δ = 20,67 (2C), 22,31 (1C), 25,51 (2C), 25,65 (1C), 28,32 (1C), 28,89 (1C), 34,21 (1C), 36,95 (1C), 47,79 (1C), 52,19 (1C), 53,30 (1C), 57,67 (1C), 125,36 (4C), 125,80 (1C), 126,82 (1C), 127,70 (1C), 128,03 (4C), 129,59 (1C), 137,74 (2C), 138,13 (1C), 143,36 (1C), 144,68 (1C), 145,25 (2C), 145,37 (1C), 145,63 (1C), 165,16 (1C), 169,26 (1C), 170,58 (1C), 171,35 (2C); IR (KBr): ν = 3286, 1663, 1184, 1124, 1035, 1011, 683, 569 cm<sup>-1</sup>.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, umfassend das Umwandeln der Verbindung der Formel II durch katalytische Hydrierung und Umwandlung der Cyanogruppe in die Amidinogruppe in die Verbindung der Formel III oder ihr Salz mit der Säure HX, gefolgt von der Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IV oder ihrem Salz mit der Säure HX unter Bildung einer Verbindung der Formel I, wobei die Anionen X physiologisch akzeptable Anionen sind.



2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Hydrierung unter Verwendung eines chiralen Rhodium(I)-Komplexes als Katalysator durchgeführt wird.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, wobei die Hydrierung unter Verwendung eines Rhodium(I)-(+)-(2R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-diphenylphosphino-2-(diphenylphosphinomethyl)pyrrolidin-Komplexes als Katalysator durchgeführt wird.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Umwandlung der Cyanogruppe in die Amidinogruppe durch Umsetzung mit Hydroxylamin oder einem Hydroxylammoniumsalz und Hydrogenolyse des resultierenden N-Hydroxyamidins durchgeführt wird.

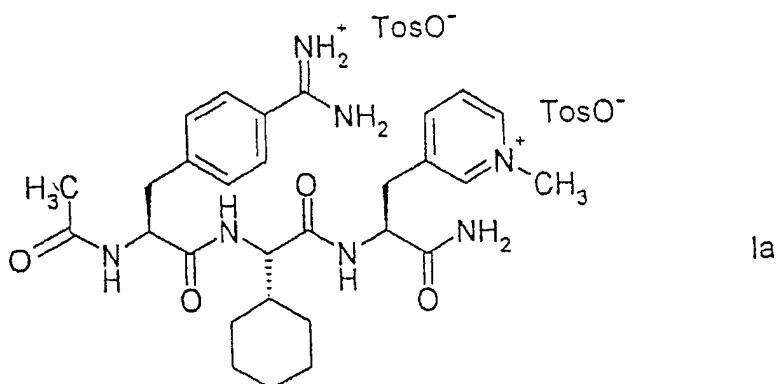
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Umsetzung der Verbindungen der Formeln III und IV oder von Salzen davon in Gegenwart eines Carbodiimids durchgeführt wird.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Umsetzung der Verbindungen der Formeln III und IV oder von Salzen davon in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin durchgeführt wird.

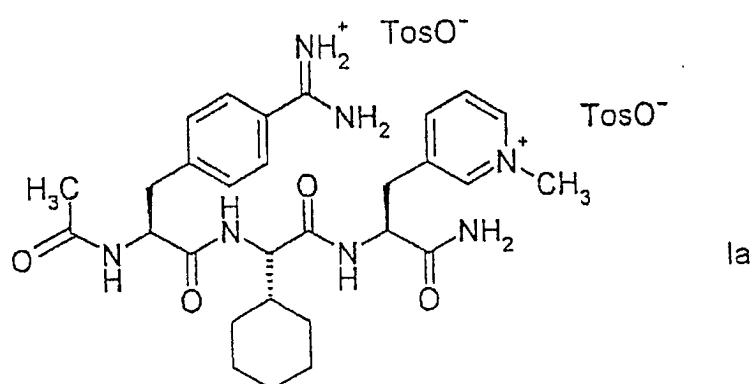
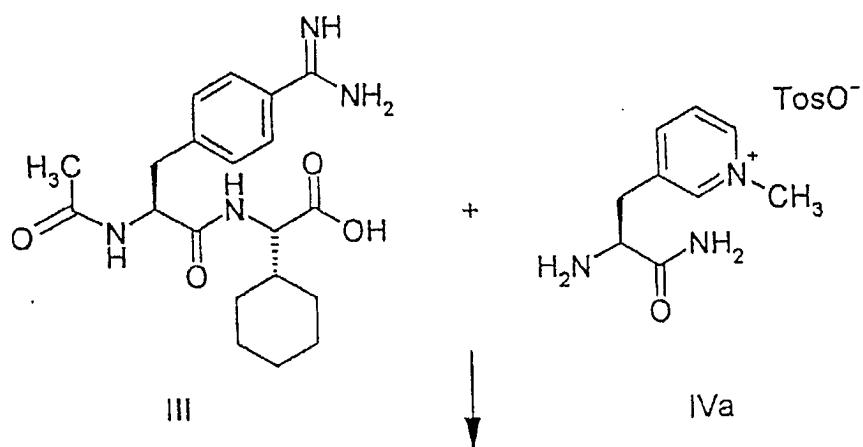
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, wobei bei der Umsetzung der Verbindungen der Formeln III und IV die Verbindung der Formel IV in Form des Salzes mit der Säure HX eingesetzt wird, und die Verbindung der Formel III als solche, d. h. als Betain, eingesetzt wird.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, wobei das Anion X<sup>-</sup> Toluol-4-sulfonat ist.

9. Verbindung der Formel Ia, worin das Anion TosO<sup>-</sup> Toluol-4-sulfonat ist.

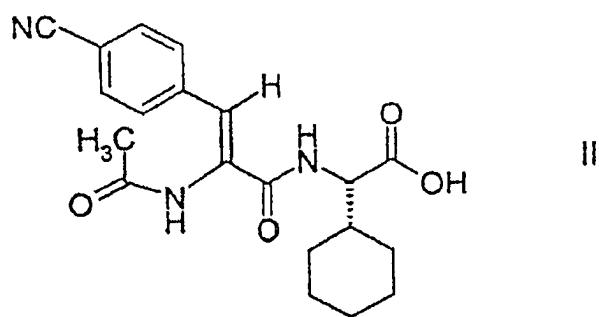


10. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel Ia, worin das Anion TosO<sup>-</sup> Toluol-4-sulfonat ist, umfassend das Umsetzen der Verbindung der Formel III oder des Toluol-4-sulfonsäuresalzes davon mit der Verbindung der Formel IVa oder des Toluol-4-sulfonsäuresalzes davon unter Bildung der Verbindung der Formel Ia.

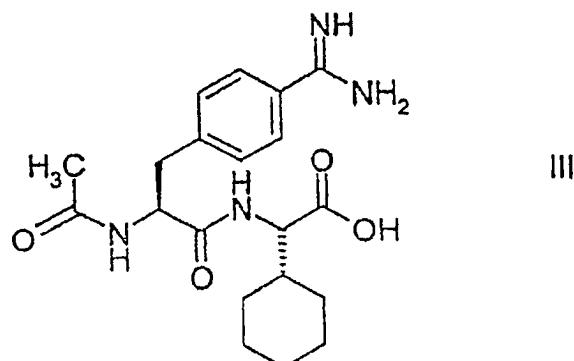


11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei die Verbindung der Formel IVa in Form ihres Salzes mit Toluol-4-sulfonsäure eingesetzt wird, und die Verbindung der Formel III als solche, d. h. als Betain, eingesetzt wird, und die Reaktion in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin durchgeführt wird.

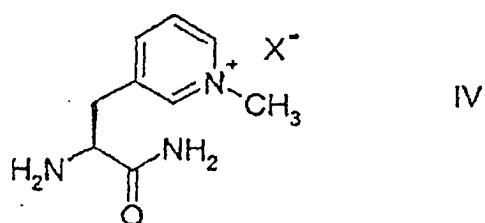
12. Verbindung der Formel II und ihre Salze.



13. Verbindung der Formel III und ihre Salze.



14. Verbindung der Formel IV und ihre Salze mit der Säure HX, wobei das Anion X ein physiologisch akzeptables Anion ist.



Es folgt kein Blatt Zeichnungen