



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 25 862 T2** 2006.05.04

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 137 634 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 205/08** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 25 862.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/27914**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 963 973.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/34240**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.12.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **15.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.05.2006**

(30) Unionspriorität:

206931 **07.12.1998** **US**

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Thiruvengadam, Tiruvettipuram K., Kendall Park,
US; Fu, Xiaoyong, Edison, US; Tann, Chou-Hong,
Berkeley Heights, US; McAllister, Timothy L.,
Westfield, New Jersey 07090, US; Chiu, John S.,
Parsippany, US; Colon, Cesar, Rahway, US**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AZETIDINONEN**

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

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

Beschreibung

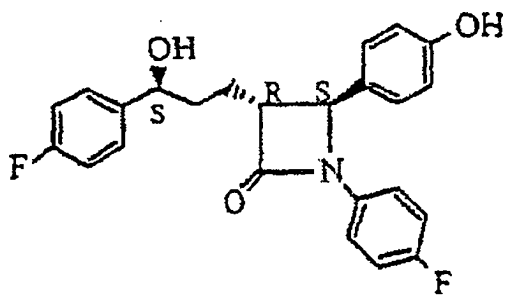
Hintergrund

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein enantioselektives Verfahren zur Herstellung von hydroxyalkyl-substituierten Azetidinonen, die zur Verwendung als Hypcholesterinämika geeignet sind, insbesondere zur Herstellung von 1-(4-Fluorphenyl)-3(R)-[3(S)-hydroxy-3-(4-fluorphenyl)propyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon, das in der US-PS 5,767,115 beansprucht wurde.

[0002] Verfahren zur Herstellung des entsprechenden Azetidinons ohne den 3-Hydroxysubstituenten werden in den US-Patentschriften 5,728,827 und 5,561,227 beschrieben. Andere Verfahren zur Herstellung von 1-(4-Fluorphenyl)-3(R)-[3(S)-hydroxy-3-(4-fluorphenyl)-propyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon werden in den US-Patentschriften 5,631,365 und 5,739,321 beschrieben.

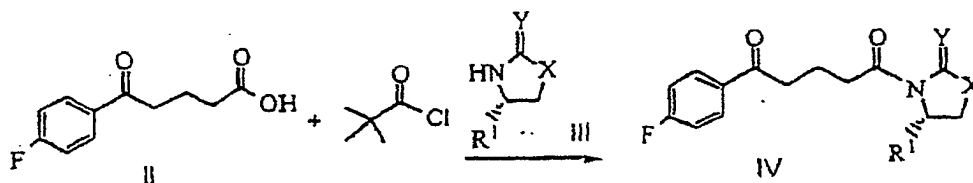
Kurze Darstellung der Erfindung

[0003] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein verbessertes, eine hohe Ausbeute lieferndes Verfahren unter Anwendung von neutralen Bedingungen zur Herstellung des hypocholesterinämischen Azetidinons mit der Formel I



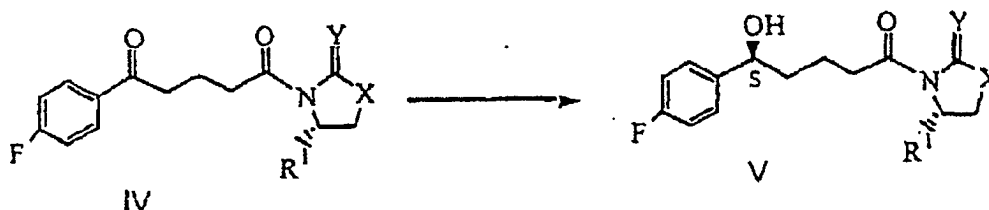
bei dem man:

(a) p-Fluorbenzoylbuttersäure der Formel II mit Pivaloylchlorid umsetzt und das Produkt mit einem chiralen Hilfstoff der Formel III zu einem Keton der Formel IV acyliert:

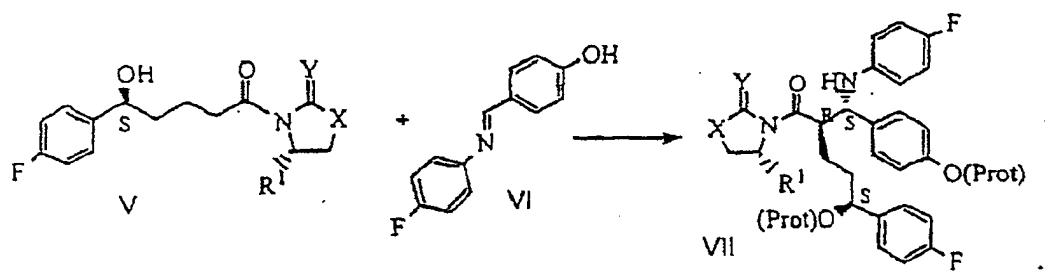


wobei X -O-, -S- oder -N(C₁-C₆-Alkyl) ist; Y =O oder =S ist und R¹ C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Naphthyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl oder Benzyl ist, wobei die Substituenten des Phenyls und Naphthyls 1-3 Substituenten aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, Phenyl und Benzyl sind;

(b) das Keton der Formel IV in Anwesenheit eines chiralen Katalysators zu einem Alkohol der Formel V reduziert:



(c) den chiralen Alkohol der Formel V, ein Imin der Formel VI und ein Silyl-Schutzagens umsetzt und dann die silylgeschützten Verbindungen kondensiert, wobei man ein β-(substituiertes Amino)amid der Formel VII erhält, wobei Prot eine Silyl-Schutzgruppe ist:

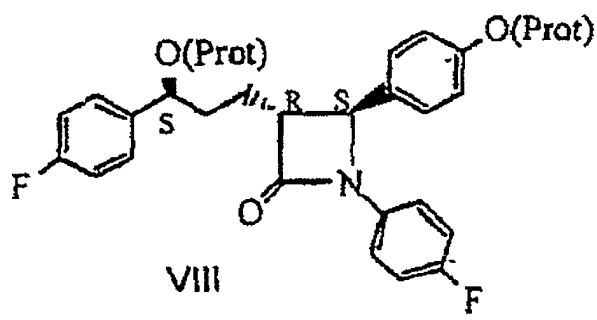


(d) das β -(substituierte Amino)amid der Formel VII mit

(i) einem silylierenden Agens (Silylierungsmittel) und einem Fluoridionenkatalysator-Ringschlußmittel;

(ii) einem silylierenden Agens und einem quaternären Ammoniumsalz eines chiralen Hilfsstoffs der Formel III oder

(iii) einer starken nichtnucleophilen Base zu einer Verbindung der Formel VIII cyclisiert:



und

(e) die Silyl-Schutzgruppen entfernt.

[0004] Beansprucht sind auch das Verfahren mit den Schritten (c), (d) und (e); das Verfahren gemäß den Schritten (d) und (e); das Verfahren gemäß Schritt (c) und das Verfahren gemäß Schritt (d), insbesondere die Cyclisierung gemäß Schritt (d)(i).

[0005] Beansprucht sind gemäß noch einer anderen Ausgestaltung die Zwischenprodukte der Formel VII und VIII.

[0006] Das oben beschriebene Verfahren richtet sich auf die Herstellung des Enantiomers 1-(4-Fluorphenyl)-3(R)-[3(S)-hydroxy-3-(4-fluorphenyl)propyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon, aber es versteht sich, daß durch Ersatz durch geeignete Ausgangsstoffe andere Enantiomere hergestellt werden können.

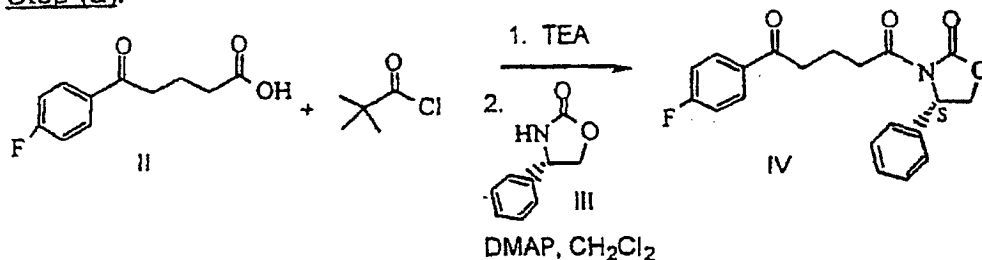
Nähere Beschreibung

[0007] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren handelt es sich um ein Hochdurchsatzverfahren, das das gewünschte Azetidinon in hoher Gesamtausbeute in einem kurzen Zeitzyklus (d.h. etwa zwei Wochen) liefert.

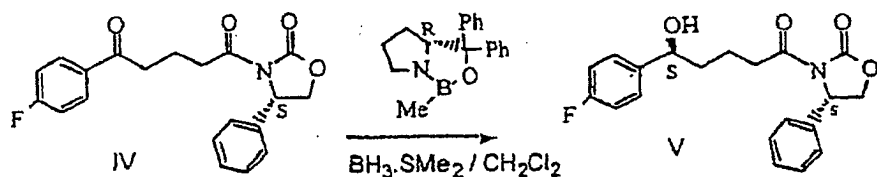
[0008] Bevorzugte Reaktionsbedingungen sind im folgenden Schema gezeigt:

Schritt (a):

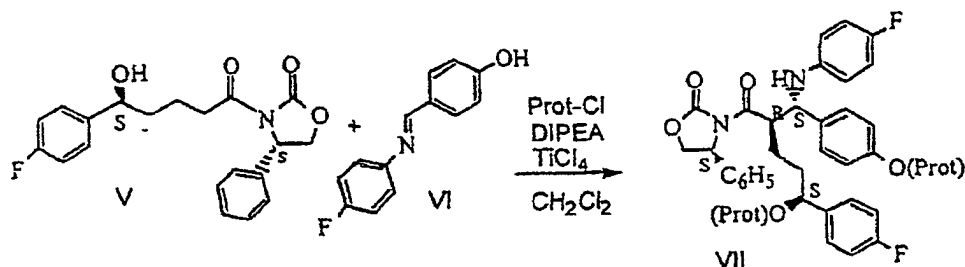
Step (a):



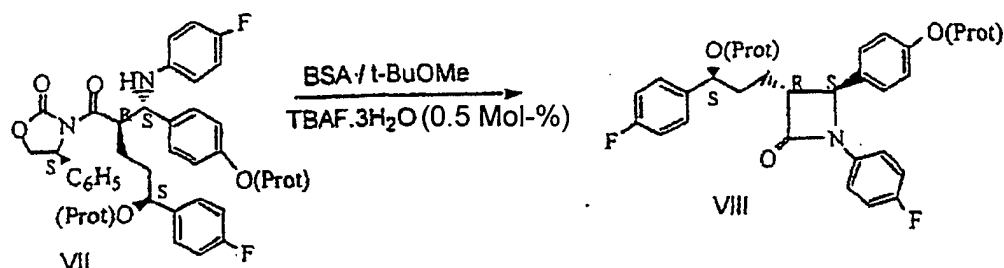
Schritt (b):



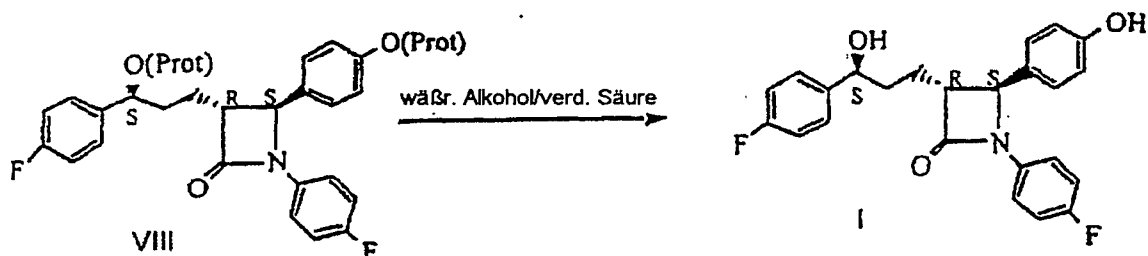
Schritt (c):



Schritt (d):

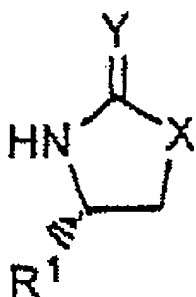


Schritt (e):

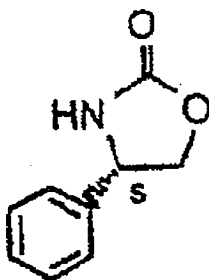


[0009] In dem Reaktionsschema steht TEA für Triethylamin, DMAP für 4-Dimethylaminopyridin, BSA für Bis-trimethylsilylacetamid, TBAF für Tetra-n-butylammoniumfluorid, t-BuOMe für t-Butylmethylether und Prot für eine Silyl-Schutzgruppe gemäß obiger Definition.

[0010] Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind an sich bekannt, und die Verfahrensweise von Schritt (a) zur Umsetzung von Verbindungen der Formel II und III ist an sich bekannt. Vorzugsweise wird der chirale Hilfsstoff der Formel III durch die folgende Formel exemplifiziert:



worin Y = O ist, X = O- ist und R¹ Phenyl, Benzyl oder C₁-C₆-Alkyl ist. Ein bevorzugter chiraler Hilfsstoff ist



[0011] Siehe das nachstehende Beispiel für typische Reaktionsbedingungen.

[0012] Ganz analog ist die Verfahrensweise von Schritt (b) zur Reduktion eines Ketons zu einer Hydroxylgruppe mit einem Boran-Reduktionsmittel, wie $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$, in Gegenwart eines chiralen Katalysators, wie (R)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo(1,2-c)(1,3,2)oxazaborolidin, bekannt: siehe US-PS 5,767,115.

[0013] In Schritt (c) werden der chirale Alkohol V und das Imin VI mit einer geeigneten Hydroxylschutzgruppe geschützt, vorzugsweise mit einer Silyl-Schutzgruppe, die sich von Chlorteimethylsilan (TMSCl) oder t-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) ableitet. Der Alkohol (1 Äquivalent) und das Imin (vorzugsweise 1–3 Äquivalente) werden zu einem wasserfreien Lösungsmittel, wie CH_2Cl_2 , gegeben, wonach die Reaktionsmischung auf -10 bis -15°C abgekühlt und mit einer tertiären Aminbase, wie DIPEA (vorzugsweise 2–4 Äquivalente) und genug Silylierungsreagens zur Reaktion mit sowohl dem Alkohol als auch dem Imin (z.B. 2–4 Äquivalente) versetzt wird. Nach Abschluß der Silylierung kondensiert man den Alkohol und das Imin durch Umsetzung bei -20 bis -35°C mit mindestens einem Äquivalent einer Lewis-Säure, wie TiCl_4 , in Gegenwart einer tertiären Aminbase (vorzugsweise 1–3 Äquivalente), wie DIPEA, über einen Zeitraum von 2–4 Stunden. Der Ansatz wird gequenchet, beispielsweise durch Behandlung mit einer Säure, wie Eisessig, gefolgt von wäßriger Weinsäurelösung; das erhaltene Produkt wird nach herkömmlichen Verfahrensweisen extrahiert und kristallisiert.

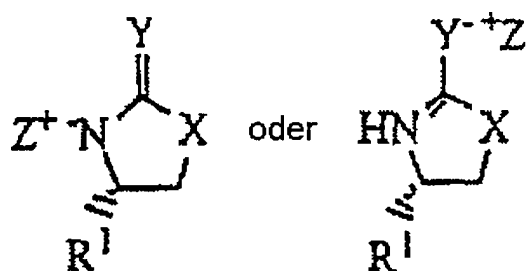
[0014] Die Silylierung in Schritt (d) erfolgt durch Umsetzung der Verbindung der Formel VII mit einem Silylenolether-Silylierungsmittel, wie Bistrimethylsilylacetamid (BSA), N-Methyl-O-trimethylsilylacetamid oder Isopropenyloxytrimethylsilan, vorzugsweise BSA, in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel bei -20 bis 110°C , vorzugsweise bei etwa 0°C bis 25°C . Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in trockener, inerter Atmosphäre, z.B. wird das Lösungsmittel getrocknet, in der Regel mit Molekularsieben, und die Umsetzung unter Stickstoff durchgeführt.

[0015] Die Zugabereihenfolge der Komponenten dieses Verfahrens in Schritt (d) ist für die Herstellung des Azetidinonprodukts nicht kritisch. So kann man beispielsweise das β -(substituierte Amino)amid zuerst mit dem Silylierungsmittel und dann mit dem Ringschlußmittel umsetzen oder die Verbindung der Formel VII zu einer Mischung aus dem Silylierungsmittel und dem Ringschlußmittel geben. Wenn die Silylierung und Cyclisierung sequentiell durchgeführt werden, d.h. das Silylierungsmittel zuerst mit dem Ausgangsstoff umgesetzt wird, kann die Silylierungsreaktion bis zu etwa zwei Stunden weiterlaufen gelassen werden, aber vorzugsweise wird der Cyclisierungsschritt unmittelbar nach der Silylierung durchgeführt, oder das Silylierungsmittel und das Ringschlußmittel werden gleichzeitig zugegeben.

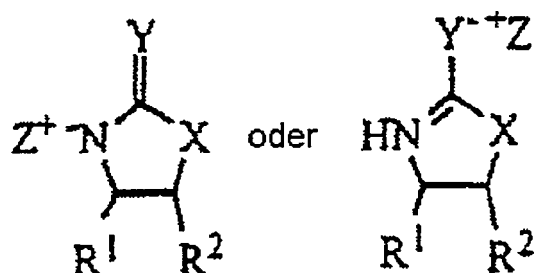
[0016] Bei der zur Katalyse der intramolekularen Cyclisierung der Verbindung der Formel VII verwendeten Fluoridionenquelle handelt es sich in der Regel um ein quaternäres Alkyl-, Aryl-alkyl- oder Arylalkyl-alkylammoniumfluoridsalz oder ein Hydrat davon oder ein Gemisch davon oder ein Alkalimetallfluoridsalz oder ein Hydrat davon, wie Cäsiumfluorid oder Kaliumfluorid. Beispiele für Arylalkyl-alkylammoniumgruppen sind Benzyltriethylammonium und Benzyltrimethylammonium; Beispiele für Arylalkylammonium sind Phenyltriethylammonium und Phenyltrimethylammonium; typische Alkylammoniumgruppen enthalten Alkylgruppen mit 1–6 Kohlenstoffatomen, z.B. Tetra-n-butylammonium. Bei Verwendung eines hydratisierten quaternären Ammoniumfluoridsalzes wird das Reagens in katalytischer Menge, d.h. etwa 0,1 bis etwa 20 Molprozent, vorzugsweise etwa 0,5 bis 5 Molprozent, zugegeben, und bei Verwendung eines wasserfreien quaternären Ammoniumfluorids kann dieses in katalytischer bis stöchiometrischer Menge zugegeben werden. Bei Verwendung eines Alkalimetallfluoridsalzes wird dieses je nach der Löslichkeit des Reagens in dem verwendeten Lösungsmittel in katalytischer bis stöchiometrischer Menge in Bezug auf die β -Amino-Ausgangsverbindung zugegeben (bei höherer Löslichkeit ist weniger Reagens erforderlich). Wenn das Fluoridreagens nach dem Silylierungsmittel zur Reaktionsmischung gegeben wird, so wird es direkt zu der bei der Silylierung anfallenden Reaktionsmischung gegeben und bei etwa 0 bis 110°C , vorzugsweise etwa 0 bis 50°C , über einen Zeitraum von etwa 0,5 bis etwa 6 Stunden, vorzugsweise etwa 2 Stunden, umgesetzt. Bei gleichzeitiger Zugabe des Silylierungsmittels und des Fluoridreagens wird die Umsetzung unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt. Ein bevorzugtes Fluoridi-

onenkatalysator-Ringschlußmittel ist Tetra-n-butylammoniumfluorid-trihydrat.

[0017] Alternativ dazu kann man die Cyclisierung gemäß Schritt (d) durch Zugabe eines einwertigen Ammoniumsalzes des in Schritt (a) verwendeten chiralen Hilfsstoffs der Formel III, d.h. einer Verbindung der Formel



worin X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzen und Z ein quaternäres Ammoniumkation aus der Gruppe bestehend aus Arylalkyl-alkylammonium, Aryl-alkylammonium und Tetraalkylammonium oder einem Gemisch davon und Alkalimetallen ist, durchführen. Beispiele für Arylalkyl-alkylammoniumgruppen sind Benzyltriethylammonium und Benzyltrimethylammonium; Beispiele für Arylalkylammonium sind Phenyltriethylammonium und Phenyltrimethylammonium; typische Alkylammoniumgruppen enthalten Alkylgruppen mit 1–6 Kohlenstoffatomen, z.B. Tetra-n-butylammonium; und typische Alkalimetalle sind Natrium, Kalium, Cäsium und Lithium. Zur Cyclisierung des β-(substituierten Amino)amids der Formel VII kann man auch andere chirale oder nichtchirale Hilfsstoffe verwenden, beispielsweise können auch Verbindungen der Formeln



worin X, Y, Z und R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzen und R² die gleiche Bedeutung wie R¹ hat, verwendet werden. Das β-(substituierte Amino)amid der Formel VII wird mit einem Silylierungsmittel gemäß obiger Beschreibung behandelt, wobei das Salz des chiralen (oder nichtchiralen) Hilfsstoffs entweder gleichzeitig oder sequentiell in katalytischer oder stöchiometrischer Menge in Bezug auf die β-Aminoverbindung unter ähnlichen Bedingungen wie bei der Umsetzung mit Fluoridion zugegeben wird.

[0018] Bei einer dritten Methode zur Cyclisierung des β-(substituierten Amino)amids der Formel VII verwendet man eine starke nichtnucleophile Base. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine nichtnucleophile Base definiert als eine nichtwässrige Base, die dank ihrer sterischen Ausdehnung nicht als Nucleophil wirkt, z.B. Natriumbis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdisisopropylamid. Die Base wird mit der β-Aminoverbindung in einem inerten Lösungsmittel, wie CH₂Cl₂, bei einer Temperatur von etwa –100°C bis 10°C umgesetzt.

[0019] Die Abspaltung der Schutzgruppen nach der Cyclisierung erfolgt nach herkömmlichen Methoden, beispielsweise durch Behandlung mit einer verdünnten Säure, wie Schwefelsäure, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. Isopropanol.

[0020] Die Zwischenprodukte IV und VII können während des Reaktionsprozesses isoliert werden, oder die Reaktion kann bis zur Bildung der Verbindung der Formel I fortschreiten, bevor das Produkt isoliert wird.

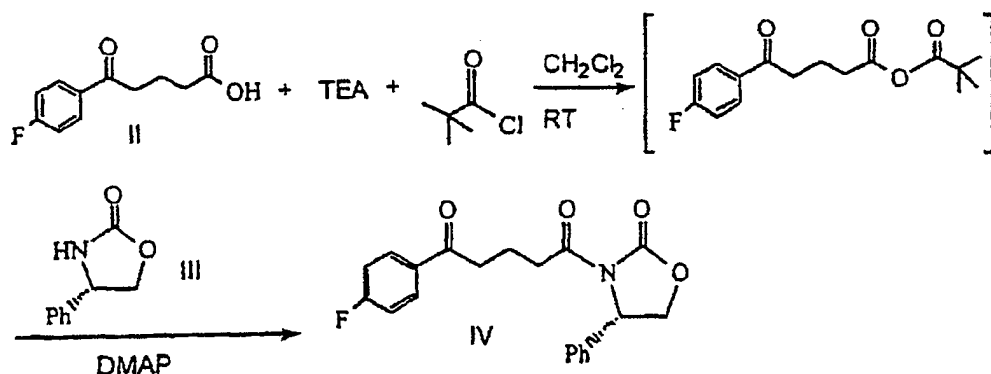
[0021] Das bei der Cyclisierung anfallende Azetidinon kann nach geeigneten Standardmethoden, wie Kristallisation oder Säulenchromatographie, gereinigt werden.

[0022] Der Begriff „geeignetes inertes organisches Lösungsmittel“ gemäß obiger Verwendung bedeutet jedes organische Lösungsmittel oder jede Kombination von Lösungsmitteln, das bzw. die bei der durchzuführenden Umsetzung nicht reaktiv ist und ein Lösungsmittel für die Reaktanten ist. Typische geeignete Lösungsmittel sind halogenierte Verbindungen, wie CH₂Cl₂; heterocyclische Verbindungen, wie Tetrahydrofuran (THF); DM-SO; Dimethylformamid (DMF); Acetonitril; carbocyclische Aromaten, wie Toluol; und t-BuOMe. Bevorzugt sind t-BuOMe, CH₂Cl₂, Toluol und THF.

[0023] Wie für den Fachmann ersichtlich ist, müssen für das Ablaufen der Cyclisierung gemäß Schritt (d) in der gewünschten Art und Weise die in den in Schritt (c) verwendeten Zwischenprodukten der Formeln V und VI vorhandenen OH-Substituenten vor der Cyclisierung geschützt werden; deshalb die Behandlung mit einer Hydroxylschutzgruppe in Schritt (c). Ein Schlüsselmerkmal dieses Verfahrens ist die überraschende Stabilität der Silylschutzgruppen an den Carbinol- und Phenolgruppierungen sowohl in Schritt (c) als auch in Schritt (d). In Schritt (c) wird der Ansatz nach der Umsetzung der Zwischenprodukte V und VI mit Säure, vorzugsweise Essigsäure und wäßriger Weinsäure, gequenchet: die resultierende Lösung hat einen pH-Wert < 1 . Unter diesen Bedingungen würde man nicht vorhersagen, daß die disilylierte Verbindung der Formel VII (mit einer silylierten Phenolgruppe) stabil wäre, aber überraschenderweise ist die Verbindung stabil und kann zur Verwendung im nächsten Schritt des Verfahrens isoliert werden. Außerdem wird in Schritt (d) des erfindungsgemäßen Verfahrens von den drei silylierten Gruppen (d.h. den beiden in Schritt (c) silylierten Hydroxylgruppen und der im ersten Teil von Schritt (d) silylierten -NH-Gruppe) die -NSi-Gruppe selektiv desilyliert, so daß die intramolekulare Cyclisierung effizient ablaufen kann. Dies war nicht vorherzusehen, insbesondere angesichts des Vorliegens einer silylierten Phenolgruppe.

[0024] Das erfindungsgemäße Verfahren wird anhand des folgenden Beispiels erläutert.

Schritt (a):

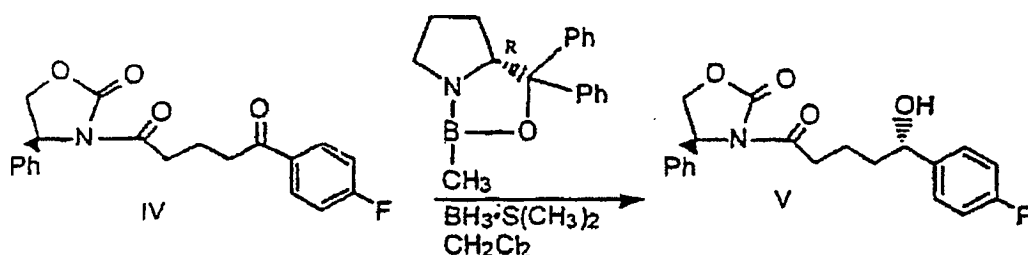


[0025] Ein 500-mL-Dreihalsrundkolben wird mit einem Thermometer, einem Tropftrichter und einer Stickstoffeinleitung versehen. Nach Zugabe von p-Fluorbenzoylbuttersäure (20 g, 95,15 mmol), CH_2Cl_2 (100 mL) und TEA (23 mL, 165 mmol) wird die Mischung 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird über einen Zeitraum von 30 min langsam Trimethylacetylchlorid (11,3 mL, 91,75 mmol) zugegeben. Die vollständige Bildung von gemischtem Anhydrid wird mittels NMR überprüft.

[0026] Man gibt die Verbindung der Formel III (10 g, 61,3 mmol), DMAP (1,6 g, 13 mmol) und trockenes DMF (10 mL) zu und erhitzt die Mischung etwa 7 h oder bis zur vollständigen Umsetzung ($< 3\%$ Verbindung III) gemäß NMR am Rückfluß. Dann wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt, unter Rühren langsam in einen Kolben mit 2 N H_2SO_4 (80 mL) überführt und noch etwa 30 min gerührt. Nach Trennung der Schichten wird die wäßrige Schicht mit 5%igem NaHCO_3 (80 ml) gewaschen.

[0027] Die organische Schicht wird aufkonzentriert, wonach das Produkt aus Isopropylalkohol (100 mL) kristallisiert, abfiltriert und getrocknet wird. Ausbeute: 20 g (92% auf Molbasis), Fp. 92–94°C.

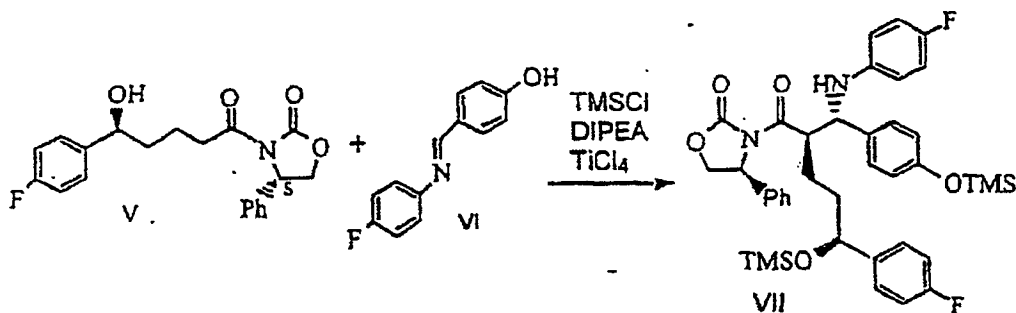
Schritt (b):



[0028] Ein 250-mL-Dreihalsrundkolben wird mit einem Thermometer, einem Tropftrichter und einer Stickstoffeinleitung versehen. Nach Zugabe von trockenem CH_2Cl_2 (20 mL) und unverdünntem Boran-Dimethylsulfid (2,82 mL, 28,2 mmol) wird die Mischung auf -5 bis 0°C abgekühlt. Nach Zugabe einer vorher hergestellten Lö-

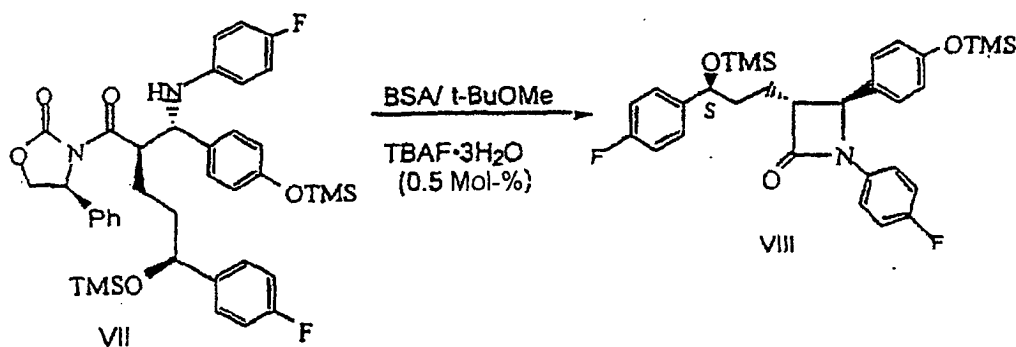
sung von (R)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo(1,2-c)(1,3,2)oxazaborolidin (1,4 mL, 1,4 mmol, 5 Mol-%) zu der Mischung wird 15 min bei $< 0^{\circ}\text{C}$ gerührt. Man gibt über einen Zeitraum von 3–4 h langsam eine Lösung von Verbindung IV (10 g, 28,1 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) zu und hält die Reaktionstemperatur zwischen -5 und 0°C . Es wird noch 1 oder 2 h oder bis zur vollständigen Umsetzung ($< 0,1\%$ Verbindung IV) gemäß NMR gerührt. Der Ansatz wird durch langsame Zugabe von CH_3OH gequenchet, wobei die Temperatur $< 0^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Dann gibt man 5%iges Wasserstoffperoxid (20 mL) gefolgt von 4 N H_2SO_4 (1,5 mL) zu. Die Mischung wird 15 min gerührt, wonach die organische Schicht abgetrennt und mit 2 N H_2SO_4 (20 mL), 5%igem Na_2SO_3 (50 mL) und 10%igem NaCl (50 mL) gewaschen wird. Die organische Schicht wird auf ein kleines Volumen eingeeengt, bis der Wassergehalt $< 0,05\%$ ist. Das Produkt wird direkt im nächsten Schritt verwendet. Lösungsausbeute: $> 95\%$; de: 98%.

Schritt (c)



[0029] Ein 500-mL-Dreihalsrundkolben wird mit einem Thermometer, einem Tropftrichter und einer Stickstoffeinleitung versehen. Nach Zugabe der CH_2Cl_2 -Lösung von Verbindung V (10 g Äquivalent von Verbindung IV, 28,1 mmol) aus Schritt (b) und Verbindung VI (12,05 g) wird das Gesamtvolumen der Reaktionsmischung mit trockenem CH_2Cl_2 auf 150 mL eingestellt. Die Mischung wird auf -10°C abgekühlt und langsam mit DIPEA (25,7 mL, 147,5 mmol) versetzt, wobei die Temperatur bei $< -5^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Dann wird über einen Zeitraum von 30 min TMSCl (13,5 mL, 92,3 mmol) zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur $< -5^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Dann wird der Ansatz 1 h oder bis zur vollständigen Silylierung gemäß NMR gerührt. Nach Senkung der Reaktionstemperatur auf -25 bis -30°C wird langsam TiCl_4 (3,4 mL, 30,8 mmol) zugegeben, wobei die Temperatur $< -25^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Der Ansatz wird 2 h bei $< -25^{\circ}\text{C}$ gerührt, wonach mittels NMR auf vollständige Umsetzung geprüft wird. Man gibt langsam Eisessig (8 mL) zur Reaktionsmischung, wobei man die Reaktionstemperatur zwischen -25 und -30°C hält. Die Reaktionsmischung wird in 7%ige wässrige Weinsäurelösung (140 mL) bei 0°C gegossen und dann langsam auf Raumtemperatur kommen gelassen. Nach Zugabe von 20%iger wässriger NaHSO_3 -Lösung (50 mL) wird noch 2 h weiter gerührt. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit Wasser (120 mL) gewaschen. Dann wird die organische Schicht auf ein kleines Volumen eingeeengt und mit Bistrimethylsilylacetamid (8,4 mL) versetzt, wonach die Mischung 30 min zum Rückfluß erhitzt wird. Die Mischung wird zur Entfernung von CH_2Cl_2 aufkonzentriert, wonach das Produkt aus einer Mischung aus Essigsäureethylester und Heptan kristallisiert, abfiltriert, gewaschen und getrocknet wird, was 13 g (65%) Ausbeute auf Molbasis, bezogen auf Verbindung IV) Verbindung VII ergibt.

Schritt (d):



[0030] Ein 500-mL-Dreihalsrundkolben wird mit einem Thermometer, einem Tropftrichter und einer Stickstoffeinleitung versehen. Nach Zugabe von Verbindung VII (50 g, 69,7 mmol), Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat (0,1 g, 0,32 mmol), Bistrimethylacetamid (30 mL) und t-Butylmethylether (500 mL) wird die Mischung 2 h oder bis zur vollständigen Umsetzung gemäß NMR bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Eisessig (2,5

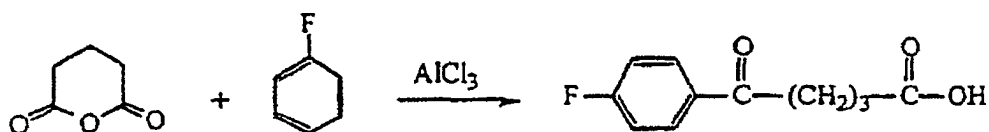
mL) wird die Reaktionsmischung unter Vakuum zu einem Öl aufkonzentriert.

Schritt (e):

[0031] Eine vorgemischte Lösung von Isopropylalkohol (250 mL) und 2 N H_2SO_4 (25 mL) wird zu dem Produkt aus Schritt (d) gegeben, wonach die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Verbindung I wird aus wässrigem Isopropylalkohol kristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert und mit verdünntem wässrigem Isopropylalkohol gefolgt von Wasser gewaschen, bis der pH-Wert der Waschflüssigkeit < 5 ist. Das Produkt wird bei 60°C in einem Umluftofen oder unter Vakuum getrocknet, was 26,14 g (91,5% Ausbeute auf Molbasis) Verbindung I ergibt.

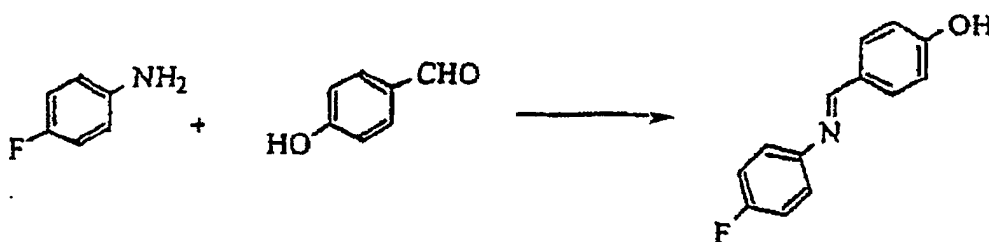
[0032] Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren wurden nach den folgenden typischen Verfahrensweisen hergestellt.

Herstellung von 4-(4-Fluorbenzoyl)buttersäure



[0033] In einem 2-L-Dreihalsrundkolben werden 250 g wasserfreies AlCl_3 (1,87 mol) vorgelegt und mit 300 mL Fluorbenzol (307,5 g; 3,2 mol) versetzt, wonach die Mischung in einem Eisbad auf 5°C abgekühlt wird. Dann wird über einen Tropftrichter eine trübe Suspension von 100 g Glutarsäureanhydrid (0,86 mol) in 400 mL Fluorbenzol (4,3 mol) über einen Zeitraum von 45 min zugegeben und die Temperatur unter 12°C gehalten. Die Reaktionsmischung wird allmählich auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und bei RT etwa 90 min gerührt; danach wird mittels NMR auf Vollständigkeit geprüft. Die Reaktionsmischung wird auf 0 bis 5°C abgekühlt und dann zur Zerstörung von nicht umgesetztem AlCl_3 mit einer kalten wässrigen Lösung (700 mL) von 1 N HCl versetzt, wobei die Temperatur der Mischung während des frühen Teils der Säurezugabe unter 20°C und über den Rest der Zeit unter 40°C gehalten wird. Die ganze Mischung wird zur Ausfällung von Rohprodukten in 2 L einer 1:1-Mischung aus Wasser und Eis (v/w) gegossen, wonach die weiße Suspension filtriert und gut mit Wasser gewaschen wird. Der weiße Rückstand wird zu 3 L gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (~5%ig) gegeben, wonach die basische Mischung auf einem Dampfbad eine Stunde erhitzt und der Ansatz heiß über eine dünne Schicht Celite filtriert wurde. Das Filtrat wird auf RT abgekühlt und zum Auskristallisieren von Rohprodukten durch Zutropfen von etwa 320 mL konzentrierter HCl auf pH 1 eingestellt, wonach die weiße Suspension 30 min in einem Eisbad gerührt wurde. Der Ansatz wird filtriert, wonach der feuchte Kuchen mit eiskaltem Wasser gewaschen und im Vakuumofen 16 h bei 50°C getrocknet wird, was 143,2 g 4-(4-Fluorbenzoyl)buttersäure; Fp. 141 bis 142°C , isolierte Ausbeute: 79,3; ergab.

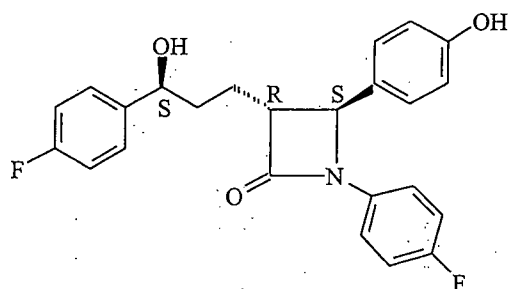
Herstellung von Imin



[0034] Ein 1-L-Dreihalskolben wird mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und einem Tropftrichter versehen. Nach Zugabe von 480 mL Isopropanol und 144 g (1,18 mol) p-Hydroxybenzaldehyd (endotherm) wird die Mischung unter Erhitzen auf eine Temperatur von 50°C gerührt. Die Mischung wird 15 min bei 50°C gerührt (wobei man sich vergewissert, daß die gesamte Substanz in Lösung ist) und dann über den Tropftrichter langsam mit 114 mL (1,2 mol) p-Fluoranilin versetzt (endotherme Reaktion). Nach vollständiger Zugabe wird die dicke Aufschlämmung 1 h bei 50°C gerührt, auf RT abgekühlt und 30 min gerührt. Das Produkt wird abfiltriert, wonach der Kuchen mit 150 mL Isopropanol gewaschen und der feuchte Kuchen in einem Umluftofen 24 h oder bis zur Trockne bei 50°C getrocknet wird, was 222 g des Imins (88%); Fp. 180 – 182°C ; ergab.

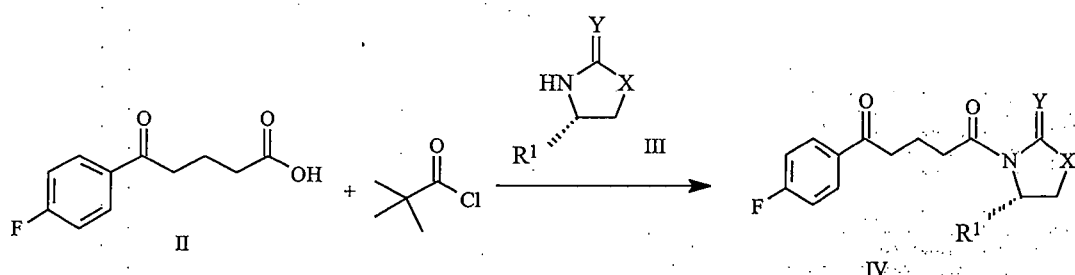
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, dargestellt durch die Formel



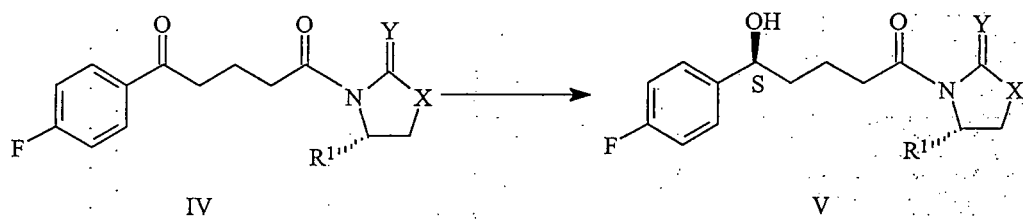
Schritte umfassend, bei denen man:

a) p-Fluorobenzoyl-Buttersäure der Formel II mit Pivaloyl-Chlorid umsetzt und das Produkt mit einem chiralen Hilfsstoff der Formel III acyliert, um ein Keton der Formel IV zu erhalten:

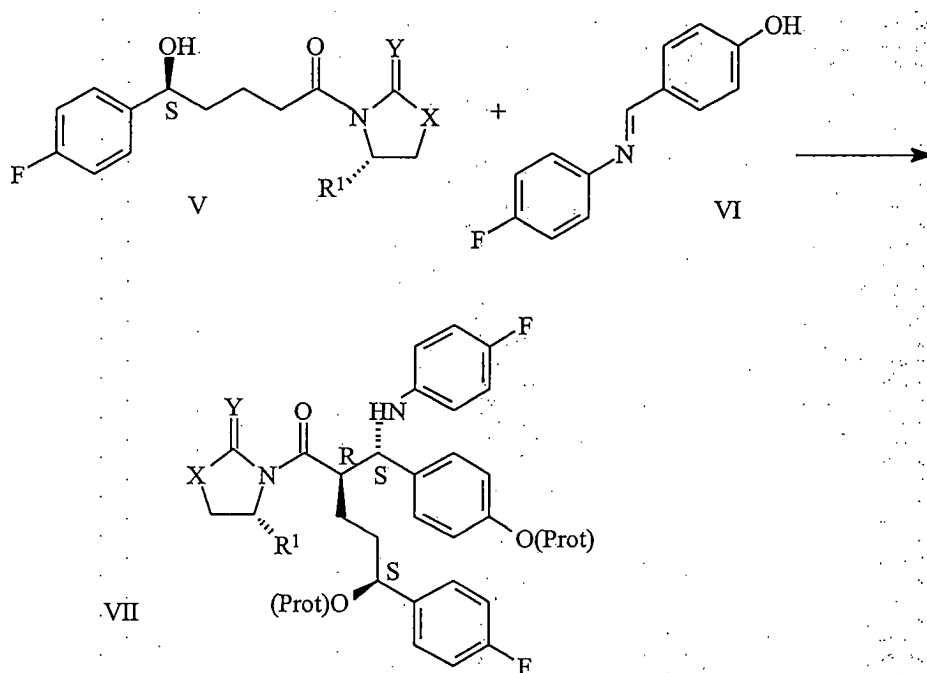


wobei X -O-, -S- oder -N(C₁-C₆ Alkyl) ist; Y =O oder =S ist; und R¹ C₁-C₆ Alkyl, Phenyl, Naphtyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Naphtyl, C₁-C₆ Alkoxycarbonyl oder Benzyl ist, wobei die Substituenten des Phenyls und Naphtyls 1-3 Substituenten sind, die aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆ Alkyl, Phenyl und Benzyl ausgewählt sind;

b) das Keton der Formel IV in der Anwesenheit eines chiralen Katalysators zu einem Alkohol der Formel V reduziert:



c) den chiralen Alkohol der Formel V, ein Imin der Formel VI und ein Silyl-Schutzagens umsetzt, dann die mit Silyl geschützten Verbindungen kondensiert, um ein β-(substituiertes Amino) Amid der Formel VII zu erhalten, wobei Prot eine Silyl-Schutzgruppe ist.

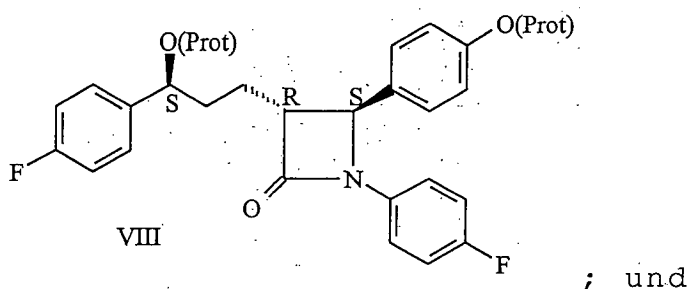


d) das β -(substituierte Amino) Amid der Formel VII mit

i) einem silylierenden Agens und einem Fluoridion Katalysator Ringschlußmittel;

ii) einem silylierenden Agens und einem quarternären Ammoniumsalz eines chiralen-Hilfsstoffes der Formel III oder

iii) einer starken, nicht-nukleophilen Base; zyklisiert, um die Verbindung der Formel VIII zu erhalten

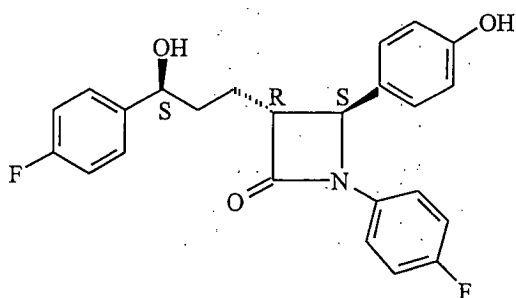


; und

e) die Silyl-Schutzgruppen entfernt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei in Schritt (a) der chirale Hilfsstoff (4S)-4-Phenyl-2-Oxazolidinon ist in Schritt (b) der chirale Katalysator (R)-Tetrahydro-1-Methyl-3,3-Diphenyl-1H,3H-Pyrrolo[1,2-c]-1,3,2-Oxazabolidin ist; in Schritt (c) das Silyl-Schutzagens, Chlorotrimethylsilan ist, die Lewisäure TiCl_4 ist, und das tertiäre Amin Diisopropylethylamin ist, und in Schritt (d) das silylierende Agens Bistrimethylsilyl-Acetamid ist, und das Fluoridion Katalysator Ringschlußmittel Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat ist.

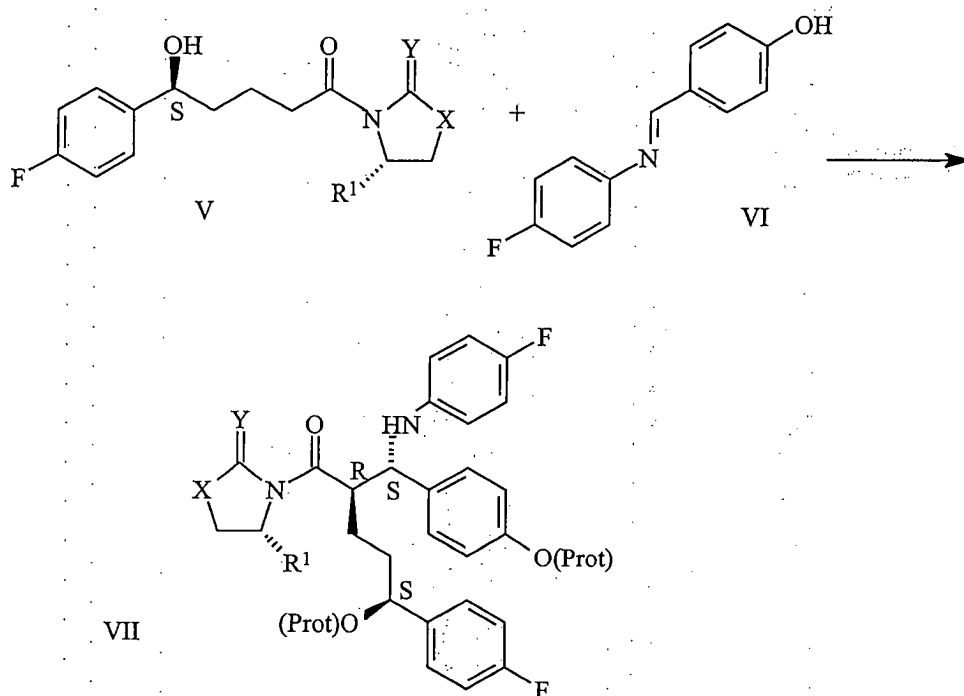
3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, dargestellt durch die Formel



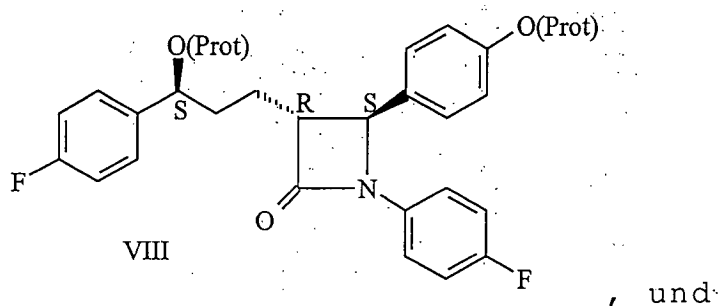
I

Schritte umfassend, bei denen man:

– einen chiralen Alkohol der Formel V, ein Imin der Formel VI und ein Silyl-Schutzagens umsetzt, dann die Silyl-geschützten Verbindungen kondensiert, um ein β -(substituiertes Amino)amid der Formel VII zu erhalten, wobei X -O-, -S- oder -N(C₁-C₆ Alkyl) ist; Y =O oder =S ist; und R¹ C₁-C₆ Alkyl, Phenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Naphthyl, C₁-C₆ Alkoxy-carbonyl oder Benzyl ist, wobei die Substituenten des Phenyls und Naphthyls 1–3 Substituenten sind; die aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆ Alkyl, Phenyl und Benzyl ausgewählt sind; und wobei Prot eine Silyl-Schutzgruppe, ist:



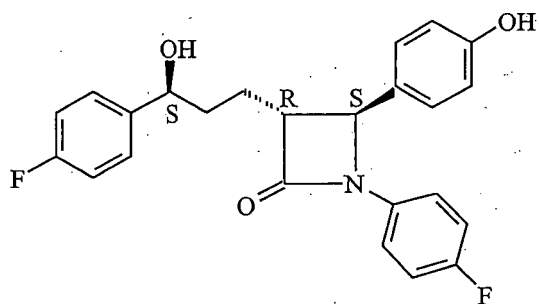
– das β -(substituierte Amino)amid der Formel VII mit einem silylierenden Agens und einem Fluoridionen Katalysator Ringschlußmittel zyklisiert, um die Verbindung der Formel VIII zu erhalten;



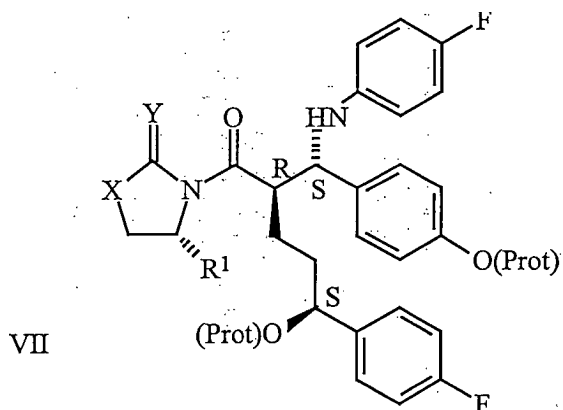
– die Silyl-Schutzgruppen entfernt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das Silyl-Schutzagens Chlorotrimethylsilan ist, die Kondensierung mit einer Lewisäure in der Anwesenheit eines tertiären Amins bewirkt wird und das silylierende Agens Bistri-methylsilyl-Acetamid ist, und das Fluoridion Katalysator Ringschlußmittel Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat ist.

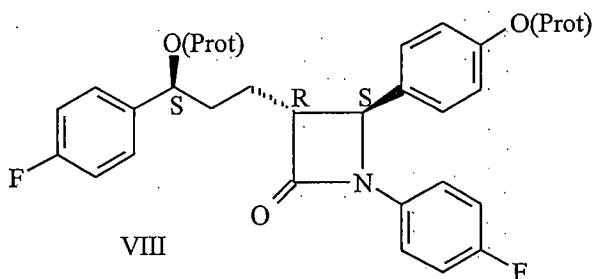
5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, dargestellt durch die Formel



Schritte umfassend, bei denen man ein β -(substituiertes Amino)amid der Formel VII,



wobei X -O-, -S- oder -N(C₁₋₆ Alkyl) ist; Y =O oder =S ist; und R¹ C₁-C₆ Alkyl, Phenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Naphthyl, C₁-C₆ Alkoxy-carbonyl oder Benzyl ist, wobei die Substituenten des Phenyls und Naphthyls 1-3 Substituenten sind, die aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆ Alkyl, Phenyl und Benzyl ausgewählt sind; und wobei Prot eine Silyl-Schutzgruppe ist, mit einem silylierenden Agens und einem Fluoridion Katalysator Ringschlußmittel zyklisiert, um die Verbindung der Formel VIII zu erhalten

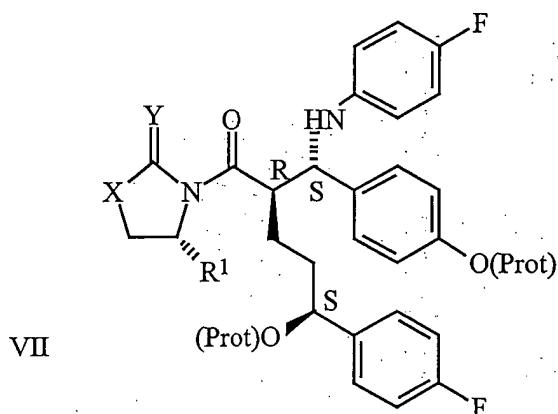


, und

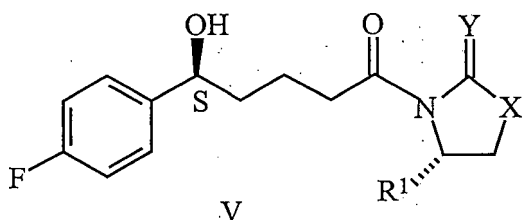
(e) die Silyl-Schutzgruppen entfernt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das silylierende Agens Bistrimethylsilyl-Acetamid ist, und das Fluoridion Katalysator Ringschlußmittel Tetrabutylammoniumfluorid

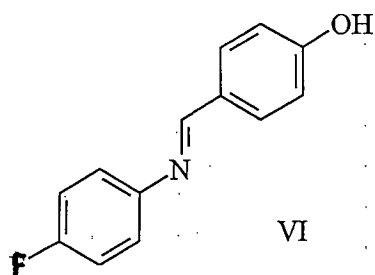
7. Verfahren zur Herstellung eines β -(substituierten Amino)amids der Formel



wobei X -O-, -S- oder -N(C₁-C₆ Alkyl) ist; Y =O oder =S ist; und R¹ C₁-C₆ Alkyl, Phenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Naphthyl, C₁-C₆ Alkoxycarbonyl. oder Benzyl ist, wobei die Substituenten des Phenyls und Naphthyls 1-3 Substituenten sind, die aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆ Alkyl, Phenyl und Benzyl ausgewählt sind; und wobei Prot eine Silylschutzgruppe ist, Schritte umfassend, bei denen man einen chiralen Alkohol der Formel V,



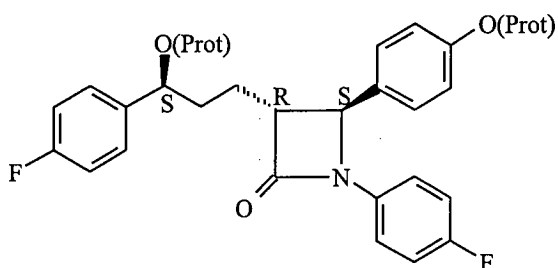
ein Imin der Formel VI



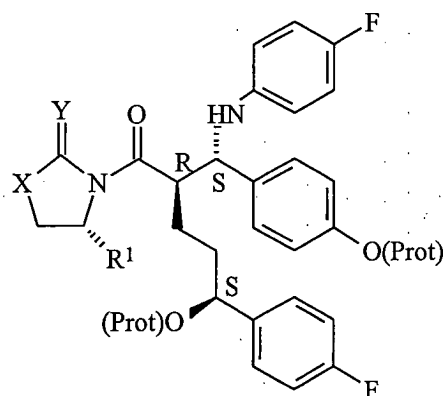
und ein Silyl-Schutzagens umsetzt, dann die Silyl-geschützten Verbindungen kondensiert, um das β-(substituierte Amino)amid zu erhalten.

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei das Silyl-Schutzagens Chlorotrimethylsilan ist und die Kondensierung mit einer Lewissäure in der Anwesenheit eines tertiären Amins bewirkt wird.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



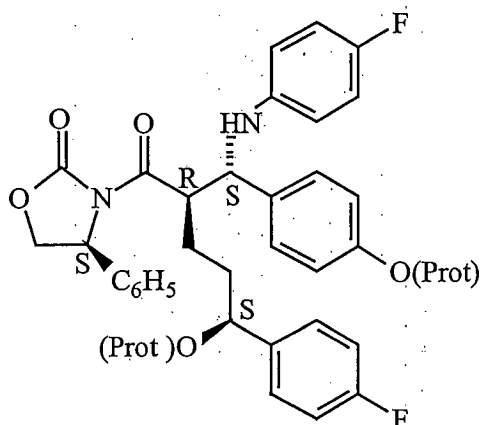
wobei Prot eine Silyl-Schutzgruppe ist, Schritte umfassend, bei denen man ein β-(substituiertes Amino)amid der Formel



wobei X -O-, -S- oder -N(C₁-C₆ Alkyl) ist; Y =O oder =S ist; und R¹ C₁-C₆ Alkyl, Phenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Naphthyl, C₁-C₆ Alkoxy-carbonyl oder Benzyl ist, wobei die Substituenten des Phenyls und Naphthyls 1-3 Substituenten sind, die aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆ Alkyl, Phenyl und Benzyl ausgewählt sind; und wobei Prot wie oben definiert ist, mit einem silylierenden Agens und einem Fluoridion Katalysator Ringschlußmittel zyklisiert.

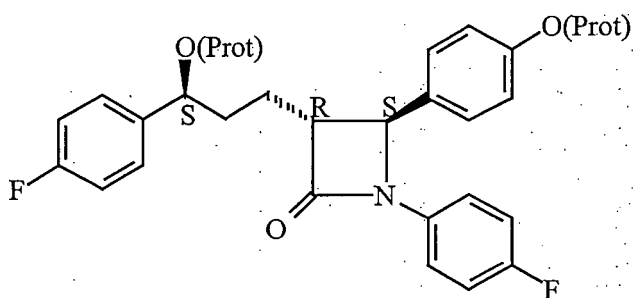
10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das silylierende Agens Bistrimethylsilyl-Acetamid ist, und das Fluoridion Katalysator Ringschlußmittel Tetraäthylammoniumfluorid Trihydrat ist.

11. Eine Verbindung der Formel,



wobei Prot eine Silyl-Schutzgruppe ist:

12. Eine Verbindung der Formel,



wobei Prot eine Silyl-Schutzgruppe ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen