



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 15 023 T2** 2008.04.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 509 537 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 15 023.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/12901**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 747 326.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/090690**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.04.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.11.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.03.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **18.07.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07F 9/40** (2006.01)

C07F 9/02 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

375665 P	26.04.2002	US
375834 P	26.04.2002	US
375779 P	26.04.2002	US
375622 P	26.04.2002	US

(73) Patentinhaber:

Gilead Sciences, Inc., Foster City, Calif., US

(74) Vertreter:

Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

ARIMILLI, Murty N., Greensboro, NC 27409, US;
BECKER, Mark W., Redwood City, CA 94065, US;
BRYANT, Clifford, Millbrae, CA 94030, US; CHEN,
James M., San Ramon, CA 94583, US; CHEN,
Xiaowu, San Mateo, CA 94403, US; DASTGAH,

Azar, Sunnyvale, CA 94085, US; FARDIS, Maria,
San Carlos, CA 94070, US; HE, Gong-Xin, Fremont,
CA 94555, US; JIN, Haolun, Foster City, CA 94404,
US; KIM, Choung U., San Carlos, CA 94070, US;
LEE, William A., Los Altos, CA 94024, US; LEE,
Christopher P., San Francisco, CA 94102, US; LIN,
Kuei-Ying, Fremont, CA 94555, US; LIU, Hongtao,
Foster City, CA 94404, US; MACKMAN, Richard L.,
Millbrae, CA 94030, US; MITCHELL, Michael L.,
Foster City, CA 94404, US; NELSON, Peter H., Los
Altos, CA 94022, US; PYUN, Hyung-Jung,
Fremont, CA 94536, US; ROWE, Tanisha D.,
Modesto, CA 95355, US; SWAMINATHAN,
Sundaramoorthi, Burlingame, CA 94010, US;
TARIO, James D., San Mateo, CA 94401, US;
ZHANG, Lijun, Palo Alto, CA 94303, US;
SPARACINO, Mark, Morgan Hill, CA 95037, US;
WANG, Jianying, Foster City, CA 94404, US;
WILLIAMS, Matthew A., San Mateo, CA 94402, US;
XU, Lianhong, San Mateo, CA 94402, US; YANG,
Zheng-Yu, Foster City, CA 94404, US; YU, Richard
H., San Francisco, CA 94116, US; ZHANG, Jiancun,
Oakland, CA 94618, US

(54) Bezeichnung: **ANREICHERUNG IN DER ZELLE AN PHOSPHONAT ANALOGA VON HIV PROTEASE INHIBITOR VERBINDUNGEN UND DIE VERBINDUNGEN SELBST**

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

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

Beschreibung

[0001] Diese nicht-vorläufige Anmeldung nimmt die vorläufige Anmeldung 60/375,622, eingereicht am 26. April 2002; die vorläufige Anmeldung Nr. 60/375,779, am 26. April 2002 eingereicht; die vorläufige Anmeldung Nr. 60/375,834, am 26. April 2002 eingereicht, und die vorläufige Anmeldung Nr. 60/375,665, am 26. April 2002 eingereicht, in Anspruch, wobei alle hier durch Bezugnahme eingeschlossen werden. Weiterhin werden auch die gleichzeitig mit dieser Anmeldung eingereichten anhängigen Anmeldungen mit den patentanwaltlichen Aktenzeichen Nrn. 259.PC und 260.PC in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen.

Gebiet der Erfindung

[0002] Die Erfindung betrifft allgemein Verbindungen mit antiviraler Aktivität und insbesondere mit anti-HIV-Protease-Eigenschaften.

Hintergrund der Erfindung

[0003] AIDS ist weltweit ein erhebliches öffentliches Gesundheitsproblem. Obwohl Pharmaka, die gegen HIV-Viren gerichtet sind, in großem Umfang verwendet werden und Wirksamkeit gezeigt haben, haben ihre Toxizität und die Entwicklung resistenter Stämme ihre Verwendbarkeit begrenzt. Zur Bestimmung der Anwesenheit, Abwesenheit oder der Mengen an HIV-Viren geeignete Assay-Verfahren sind bei der Suche nach Inhibitoren ebenso wie zur Diagnose der Anwesenheit von HIV von praktischer Anwendbarkeit.

[0004] Infektionen mit dem menschlichen Immundefizienz-Virus (HIV) und die im Zusammenhang damit stehende Krankheit sind weltweit ein bedeutendes öffentliches Gesundheitsproblem. Das retrovirale menschliche Immundefizienz-Virus vom Typ 1 (HIV-1), eine Mitglied der Primaten-Lentivirus-Familie (DeClercq E (1994) *Annals of the New York Academy of Sciences*, 724:438–456; Barre-Sinoussi F (1996) *Lancet*, 348:31–35), ist allgemein als der Krankheitserreger beim erworbenen Immundefizienz-Syndrom (AIDS) anerkannt (Tarrago et al. *FASEB Journal* 1994, 8:497–503). AIDS ist das Ergebnis der wiederholten Replikation von HIV-1 und einer Verringerung der Immunkapazität, insbesondere eines Abfallens der Anzahl von CD4+-Lymphozyten. Das reife Virus hat ein einzelsträngiges RNA-Genom, das 15 Proteine codiert ((Frankel et al (1998) *Annual Review of Biochemistry*, 67:1–25; Katz et al (1994) *Annual Review of Biochemistry*, 63:133–173), darunter drei Schlüsselenzyme: (i) Protease (Prt) (von der Helm K (1996) *Biological Chemistry*, 377:765–774); (ii) reverse Transkriptase (RT) (Hottiger et al (1996) *Biological Chemistry Hoppe-Segler*, 377:97–120), ein bei Retroviren einzigartiges Enzym; und (iii) Integrase (Asante et al (1999) *Advances in Virus Research* 52:351–369; Wlodawer A (1999) *Advances in Virus Research* 52:335–350; Esposito et al (1999) *Advances in Virus Research* 52:319–333). Die Protease ist verantwortlich für die Prozessierung der viralen Vorläufer-Proteine, die Integrase ist verantwortlich für Integration der doppelsträngigen DNA-Form des viralen Genoms in die Wirt-DNA, und die RT ist das Schlüsselenzym bei der Replikation des viralen Genoms. Bei der viralen Replikation wirkt die RT sowohl als RNA-Polymerase als auch als DNA-abhängige DNA-Polymerase und wandelt das einzelsträngige RNA-Genom in doppelsträngige DNA um. Da die viral codierte Reverse-Transkriptase (RT) während der natürlichen Reproduktion des Virus spezifische Reaktionen vermittelt, ist die Inhibition der HIV-RT ein wichtiges therapeutisches Ziel bei der Behandlung von HIV-Infektionen und damit im Zusammenhang stehender Krankheit.

[0005] Die Sequenzanalyse der vollständigen Genome mehrerer infektiöser und nicht-infektiöser HIV-Isolate hat ein beträchtliches Licht auf die Struktur des Virus und die Typen von Molekülen geworfen, die für seine Replikation und Reifung zu einer infektiösen Spezies essentiell sind. Die HIV-Protease ist essentiell für die Prozessierung der viralen Polypeptide gag und gag-pol zu reifen Virion-Proteinen (L. Ratner, et al., *Nature*, 313:277–284 (1985); L. H. Pearl and W. R. Taylor, *Nature*, 329:351 (1987)). HIV zeigt die gleiche gag/pol/env-Organisation, die auch in anderen Retroviren zu finden ist (L. Ratner, et al., above; S. Wain-Hobson, et al., *Cell*, 40:9–17 (1985); R. Sanchez-Pescador, et al., *Science*, 227:484–492 (1985); and M. A. Muesing, et al., *Nature*, 313:450–458 (1985)).

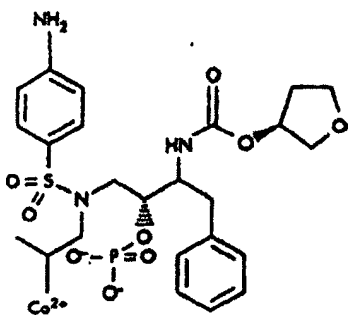
[0006] Ein therapeutisches Ziel bei AIDS umfasst die Inhibition der viralen Protease (oder Proteinase), die für die Prozessierung von HIV-Fusionspolypeptid-Vorläufern essentiell ist. Bei HIV und mehreren anderen Retroviren wurde gezeigt, dass die proteolytische Reifung der gag- und gag/pol-Fusionspolypeptide (ein zur Erzeugung infektiöser Viruspartikel unverzichtbarer Prozess) durch eine Protease vermittelt wird, die ihrerseits von der pol-Region des viralen Genoms vermittelt wird (Y. Yoshinaka, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:1618–1622 (1985); Y. Yoshinaka, et al., *J. Virol.*, 55:870–873 (1985); Y. Yoshinaka, et al., *J. Virol.*, 57:826–832 (1986); and K. von der Helm, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 74:911–915 (1977)). Es wurde gezeigt,

dass Inhibition der Protease die Prozessierung des HIV-p55 in Säugerzellen und die HIV-Replikation in T-Lymphozyten inhibiert (T.J. McQuade, et al., Science, 247:454 (1990)).

[0007] In den Vereinigten Staaten zur AIDS-Therapie zugelassene Pharmaka umfassen Nukleosid-Inhibitoren der RT (Smith et al. (1994) Clinical Investigator, 17:226–243), Protease-Inhibitoren und nicht-Nukleosid-RT-Inhibitoren (NNRTI) (Johnson et al (2000) Advances in Internal Medicine, 45 (1–40; Porche DJ (1999) Nursing Clinics of North America, 34:95–112).

[0008] Die Protease (oder Proteinase), die aus nur 99 Aminosäuren besteht, gehört zu den kleinsten bekannten Enzymen, und ihre demonstrierte Homologie mit Aspartyl-Proteasen wie Pepsin und Renin (L. H. Pearl and W. R. Taylor, Nature, 329:351–354 (1987); and I. Katoh, et al., Nature, 329:654–656 (1987)), führt zu der Schlussfolgerung im Hinblick auf die dreidimensionale Struktur des Mechanismus des Enzyms (L.H. Pearl and W.R. Taylor), die seitdem experimentell bestätigt wurden. Die aktive HIV-Protease wurde in Bakterien exprimiert (siehe z. B., P. L. Darke, et al., J. Biol. Chem., 264:2307–2312 (1989)) und chemisch synthetisiert (J. Schneider and S. B. Kent, Cell, 54:363–368 (1988); and R. F. Nutt, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85:7129–7133 (1988)). Ortsgerichtete Mutagenese (P. L. Darke, et al., above); and N. E. Kohl, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85:4686–4690 (1988)) und Pepstatin-Inhibition (P. L. Darke, et al., J. Biol. Chem., 264:2307–2312 (1989); S. Seelmeier, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85:6612–6616 (1988); C.-Z. Giam and I. Borsos, J. Biol. Chem., 263:14617–14720 (1988); and J. Hansen, et al., EMBO J., 7:1785–1791 (1988)) haben den Beweis für die mechanistische Funktion der HIV-Protease als Aspartyl-Protease erbracht. Eine Untersuchung hat gezeigt, dass die Protease an denjenigen Stellen schneidet, die in Peptiden erwartet wurden, die nach den Regionen modelliert wurden, die tatsächlich von den Enzymen in den gag- und pol-Vorläufer-Proteinen während der Virusreifung gespalten wurden (P. L. Darke, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 156:297–303 (1988)). Die kristallographische Analyse der HIV-Protease (M. A. Navia, et al., Nature, 337:615–620 (1989)) und eines verwandten retroviralen Enzyms aus dem Rous-Sarkom-Virus (M. Miller, et al., Nature, 337:576–579 (1989)) zeigen eine aktive Stelle in dem Protease-Dimer, die mit der identisch ist, die bei anderen Aspartyl-Proteasen gefunden wird, was den Vorschlag unterstützt (L.H. Pearl and W.R. Taylor), dass das HIV-Enzym als Dimer wirkt. Siehe auch Joseph A. Martin, "Recent Advances in the Design of HIV Proteinase Inhibitors," Antiviral Research, 17 (1992) 265–278.

[0009] In J. HIV Ther. 2001, 6(4) 96–99 wird GW 433 908 offenbart, das ein Phosphat-Derivat des HIV-Protease-Inhibitors Amprenavir ist und die Formel



hat.

[0010] Der Medline-Auszug NLM 11968788 (April 2002) (Japanese Journal of Clinical Medicine) bezieht sich auf HIV-Protease-Inhibitoren im Allgemeinen und erwähnt spezifisch Atazanavir, GW 43398, L-756, 423, Mozenavir (DMP-450) und Tipranavir.

[0011] Inhibitoren der HIV-Protease sind verwendbar, um die Etablierung und den Fortschritt der Infektion durch therapeutische Verabreichung zu begrenzen, ebenso wie in diagnostischen Assays für HIV. Zu von der FDA zugelassenen Protease-Inhibitor-Pharmaka gehören:

- Saquinavir (Invirase®, Fortovase®, Hoffman-La Roche, EP-00432695 and EP-00432694)
- Ritonavir (Norvir®, Abbott Laboratories)
- Indinavir (Crixivan®, Merck & Co.)
- Nelfinavir (Viracept®, Pfizer)
- Amprenavir (Agenerase®, GlaxoSmithKline, Vertex Pharmaceuticals)
- Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®, Abbott Laboratories)

[0012] Zu experimentellen Protease-Inhibitor-Pharmaka gehören:

- Fosamprenavir (GlaxoSmithKline, Vertex Pharmaceuticals)
- Tipranavir (Boehringer Ingelheim)
- Atazanavir (Bristol-Myers Squibb).

[0013] Es gibt ein Bedürfnis nach therapeutischen Mitteln gegen HIV, d. h. Pharmaka mit verbesserten anti-viralen und pharmakokinetischen Eigenschaften und gesteigerter Aktivität gegen die Entwicklung von HIV-Resistenz, verbesserter oraler Bioverfügbarkeit, größerer Wirksamkeit und verlängerter effektiver biologischer Halbwertszeit. Neue HIV-Protease-Inhibitoren (PI) sollten gegen mutierte HIV-Stämme aktiv sein, verschiedene Resistenzprofile, geringere Nebenwirkung, weniger komplizierte Dosierungsregime haben und oral aktiv sein. Insbesondere existiert ein Bedürfnis nach einem weniger lästigen Dosierungsregime, wie z. B. eine Tablette pro Tag. Auch wenn auf die HIV-Protease zielende Pharmaka weit verwendet werden und Wirksamkeit gezeigt haben, insbesondere wenn sie in Kombinationen verwendet werden, haben ihre Toxizität und die Entwicklung resistenter Stämme ihrer Verwendbarkeit begrenzt (Palella, et al N. Engl. J. Med. (1998) 338:853–860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995–1001).

[0014] Die Kombinationstherapie mit PI- und RT-Inhibitoren hat sich als hocheffizient zur Unterdrückung der Virus-Replikation zu nicht messbaren Niveaus über einen verlängerten Zeitraum hinweg erwiesen. Auch die Kombinationstherapie mit RT- und Protease-Inhibitoren hat synergistische Wirkungen bei der Unterdrückung der HIV-Replikation gezeigt. Leider versagt die Kombinationstherapie gegenwärtig bei vielen Patienten in Folge der Entwicklung von Pharmakon-Resistenz, Nicht-Einhalten komplizierter Dosierungsregimen, pharmakokinetischen Interaktionen, Toxizität und mangelnder Wirksamkeit. Daher besteht ein Bedürfnis nach neuen HIV-Protease-Inhibitoren, die synergistisch in Kombination mit anderen HIV-Inhibitoren sind.

[0015] Seit vielen Jahren ist das Ziel erheblicher Forschungsanstrengungen die Verbesserung der Abgabe von Pharmaka und anderen Mittel an Zielzellen und -gewebe. Zwar wurden viele Versuche unternommen, wirksame Verfahren zum Einführen biologisch aktiver Moleküle sowohl in vivo als auch in vitro in Zellen zu entwickeln, jedoch erwies sich keiner als vollständig befriedigend. Die Optimierung der Assoziation des inhibitorischen Pharmakons mit seinem intrazellulären Ziel bei gleichzeitiger Verringerung der intrazellulären Re-Distribution des Pharmakons, z. B. an benachbarten Zellen, ist oftmals schwierig oder ineffizient.

[0016] Die meisten gegenwärtig parenteral einem Patienten verabreichten Mittel sind nicht zielgerichtet, was zu systemischer Abgabe des Mittels an die Zellen und Gewebe des Körpers führt, wo sie unnötig und oftmals unerwünscht ist, führt. Dies kann zu unerwünschten Nebenwirkungen des Pharmakons führen und begrenzt oftmals die Dosis eines Pharmakons (z. B. cytotoxischen Mitteln und anderen Pharmaka gegen Krebs oder Viren), die verabreicht werden kann. Im Vergleich hierzu kann, obwohl die orale Verabreichung von Pharmaka allgemein als bequemes und wirtschaftliches Verfahren der Verabreichung anerkannt ist, die orale Verabreichung zu (a) Aufnahme des Pharmakons durch die zellulären und Gewebsbarrieren, z. B. Blut/Hirn, Epithelien- und Zellmembranen, was zu unerwünschter systemischer Verteilung führt, oder (b) zeitweiligem Aufenthalt des Pharmakons im Magen-Darm-Trakt führt. Dementsprechend ist es das hauptsächliche Ziel, Methoden zum spezifischen Targeting von Mitteln an Zellen und Gewebe zu entwickeln. Zu den Vorzügen einer solchen Behandlung gehört die Vermeidung der allgemeinen physiologischen Wirkung der unangemessenen Übertragung solcher Mittel in andere Zellen und Gewebe, wie z. B. nicht infizierte Zellen. Ein intrazelluläres Targeting kann durch Verfahren und Zusammensetzungen erreicht werden, die die Akkumulation oder Retention biologisch aktiver Mittel im Zellinneren erlauben.

Zusammenfassung der Erfindung

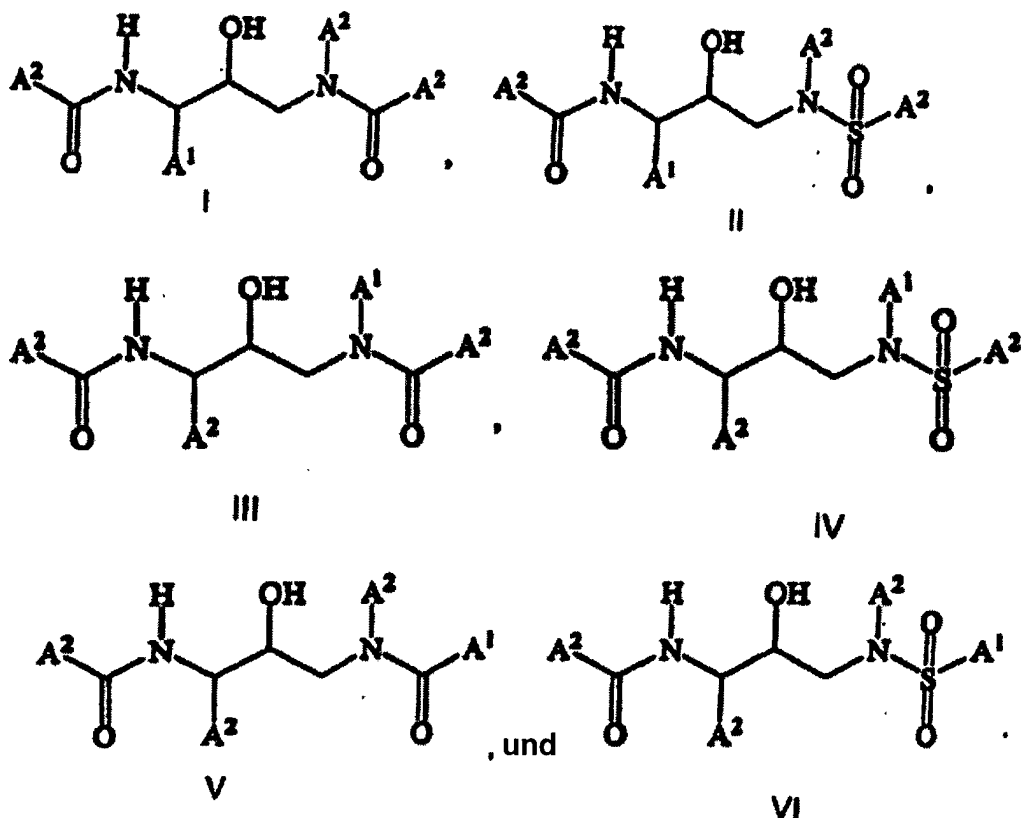
[0017] Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen mit HIV-Protease-Aktivität, d. h. neue Inhibitoren der Protease menschlicher Retroviren, bereit. Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen retrovirale Proteasen inhibieren und somit die Replikation des Virus inhibieren. Sie sind verwendbar zur Behandlung von mit einem menschlichen Retrovirus, wie z. B. dem menschlichen Immundefizienz-Virus (Stämme von HIV-1 oder HIV-2) oder menschlichen T-Zell-Leukämie-Viren (HTLV-I oder HTLV-II), wie zu dem erworbenen Immundefizienz-Syndrom (AIDS) und/oder im Zusammenhang damit stehenden Krankheiten führen, infizierten menschlichen Patienten. Die vorliegende Erfindung umfasst neue HIV-Protease-Inhibitor (PI) Phosphonat-Verbindungen und Phosphonat-Analoga bekannter zugelassener und experimenteller Protease-Inhibitoren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen ergeben optional eine zelluläre Akkumulation, wie nachfolgend dargestellt.

[0018] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein die Akkumulation oder Retention therapeutischer Mittel im Zellinneren. Die Erfindung betrifft insbesondere die Erzielung hoher Konzentrationen Phosphonat-haltiger Moleküle in HIV-infizierten Zellen. Eine intrazelluläres Targeting kann durch Verfahren und Zusammensetzungen

erreicht werden, die die Akkumulation oder Retention biologisch aktiver Mittel im Zellinneren erlauben. Eine solches effektives Targeting kann auf eine Vielzahl von therapeutischen Formulierungen und Verfahren anwendbar sein.

[0019] Zu den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen gehören neue PI-Verbindungen mit mindestens einer Phosphonat-Gruppe. Die Erfindung schließt alle bekannten zugelassenen experimentellen Protease-Inhibitoren mit mindestens einer Phosphonat-Gruppe ein.

[0020] In einem Aspekt umfasst die Erfindung Verbindungen mit den Formeln I, II, III, IV, V und VI:



[0021] Die Formeln I–VI sind mit einen oder mehreren kovalent angehängten Gruppen substituiert, worunter mindestens eine Phosphonat-Gruppe ist. Die Formeln I–VIII sind "Gerüste", d. h. Substrukturen, die den davon umfassten spezifischen Verbindungen gemeinsam sind.

[0022] Ein anderer Aspekt der Erfindung stellt eine pharmazeutische Kombination bereit, die eine effektive Menge einer unter den Formeln I–VIII ausgewählten Verbindung und eine zweite Verbindung mit Anti-HIV-Eigenschaften umfasst.

[0023] Ein anderer Aspekt der Verbindung stellt die Verwendung der Verbindungen der Formeln I–VI zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Vorbeugung der Symptome oder Wirkungen einer HIV-Infektion bereit.

[0024] Die Erfindung stellt eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine wirksame Menge einer unter den Formeln I–VI ausgewählten Verbindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger enthält, bereit.

[0025] Die Erfindung betrifft die Steigerung der zellulären Akkumulation und Retention von Pharmakon-Verbindungen zur Verbesserung ihres therapeutischen und diagnostischen Werts.

[0026] Die Erfindung stellt auch die Verwendung der Verbindungen der Formeln I–VI zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung der Inhibition von HIV bereit. Die Verbindungen der Formeln I–VIII sind wirksam zur Inhibition des Wachstums an HIV-infizierten Zellen.

[0027] Die Erfindung stellt auch eine unter den Formeln I–VIII ausgewählte Verbindung zur Verwendung bei

der medizinischen Therapie (vorzugsweise zur Verwendung zur Behandlung von Krebs, z. B. soliden Tumoren), ebenso wie die Verwendung einer Verbindung der Formeln I–VIII zur Herstellung eines Medikaments, das zur Behandlung von Krebs, z. B. soliden Tumoren, verwendet werden kann, bereit.

[0028] Die Erfindung stellt auch hier offenbarte Verfahren und neue Zwischenprodukte bereit, die zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen verwendbar sind. Einige der Verbindungen der Formeln I–VI sind verwendbar zur Herstellung anderer Verbindungen der Formeln I–VI.

[0029] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung wird die Aktivität der HIV-Protease durch ein Verfahren inhibiert, das den Schritt umfasst, eine Probe, die in Verdacht steht, HIV-Virus zu enthalten, mit einer erfindungsgemäßen Verbindung oder Zusammensetzung zu behandeln.

[0030] Ein anderer Aspekt der Erfindung stellt ein Verfahren zur Inhibition der Aktivität der HIV-Protease bereit, das den Schritt umfasst, eine Probe, die in Verdacht steht, HIV-Virus zu enthalten, mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Kontakt zu bringen.

[0031] In anderen Aspekten werden neue Verfahren zur Synthese, Analyse, Trennung, Isolation, Reinigung, Charakterisierung und Überprüfung der erfindungsgemäßen Verbindung bereitgestellt.

Detaillierte Beschreibung beispielhafter Ausführungsformen

[0032] Es wird jetzt detaillierter Bezug auf bestimmte Ausführungsformen der Erfindung genommen, von denen in der anschließenden Beschreibung, den Strukturen und Formeln illustriert sind. Während die Erfindung mit den aufgezählten Ausführungsformen beschrieben wird, versteht es sich, dass sie die Erfindung nicht auf diese Ausführungsform beschränken sollen. Im Gegenteil soll die Erfindung alle Alternativen, Modifikationen und Äquivalente umfassen, die in den Bereich der vorliegenden, durch die Ansprüche definierten Erfindung eingeschlossen werden können.

Definitionen

[0033] Sofern nichts anderes angegeben, sollen die folgenden Ausdrücke und Formulierungen hier die folgenden Bedeutungen haben:

Die Begriffe "Phosphonat" und "Phosphonat-Gruppe" bezeichnen eine funktionale Gruppe oder einen Rest innerhalb eines Moleküls, die mindestens eine Phosphor-Kohlenstoff-Bindung und mindestens eine Phosphor-Sauerstoff-Doppelbindung enthält. Das Phosphoratom ist weiter substituiert mit Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff-Substituenten. Diese Substituenten können ein Teil eines Propharmakon-Rests sein. Wie hier definiert, umfassen die Begriffe "Phosphonat" und "Phosphonat-Gruppe" Moleküle mit funktionellen Phosphonsäure-, Phosphonsäuremonoester-, Phosphonsäurediester-, Phosphonamidat-, Phosphondiamidat- und Phosphonthioat-Gruppen.

[0034] Der Begriff "Propharmakon" bezeichnet hier jede Verbindung, die, wenn einem biologischen System verabreicht, die Pharmakonsubstanz hervorbringt, d. h. den aktiven Inhaltsstoff, als Ergebnis einer spontanen chemischen Reaktion oder mehrerer spontaner chemischer Reaktionen, einer Enzym-katalysierten chemischen Reaktion oder mehrerer Enzym-katalysierter chemischer Reaktionen, Photolyse, und/oder einer metabolischen chemischen Reaktion oder mehrerer metabolischer chemischer Reaktionen. Ein Propharmakon ist somit ein kovalent modifiziertes Analogon oder eine latente Form einer therapeutisch aktiven Verbindung.

[0035] Den Begriff "pharmazeutisch akzeptables Propharmakon" bezeichnet eine Verbindung, die in dem Wirt entweder durch enzymatische Wirkung oder durch allgemeine saure oder basischen Solvolyse metabolisiert, z. B. hydrolysiert oder oxidiert wird und einen aktiven Inhaltsstoff bildet. Typische Beispiele für Propharmaka der erfindungsgemäßen Verbindungen haben biologisch labile Schutzgruppen an einer funktionellen Gruppe der Verbindung. Zu Propharmaka gehören Verbindungen, die oxidiert, reduziert, aminiert, deaminiert, verestert, verseift, alkyliert, dealkyliert, acyliert, deacyliert, phosphoryliert, dephosphoryliert, photolysiert, hydrolysiert oder einer anderen Änderung oder Umwandlung einer funktionellen Gruppe, die die Bildung oder Lösung chemischer Bindungen in dem Propharmakon umfasst, unterzogen werden können.

[0036] "Propharmakon-Gruppe" bezeichnet eine labile funktionelle Gruppe, die sich während des Metabolismus, systemisch, im Zellinneren, durch Hydrolyse, enzymatische Spaltung oder einem anderen Vorgang von der aktiven inhibitorischen Verbindung trennt (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Aca-

demic Publishers, pp. 113–191).

[0037] Zu Enzymen, die zu einem enzymatischen Aktivierungsmechanismus mit den Phosphonat-Propharmaka-Verbindungen der Erfindung im Stande sind, gehören ohne Beschränkung darauf, Amidasen, Esterasen, mikrobielle Enzyme, Phospholipasen, Cholinesterasen und Phosphasen. Propharmakon-Gruppen können dazu dienen, die Löslichkeit, Absorption und Lipophilität zur Verbesserung von Pharmakonabgabe, Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit zu verbessern.

[0038] Zu beispielhaften Propharmakon-Gruppen gehören die hydrolytisch sensitiven oder labilen Acyloxymethylester $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ und Acyloxymethylcarbonate $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$, worin R^9 für C_1 - C_6 -Alkyl, substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_6 - C_{20} -Aryl oder substituiertes C_6 - C_{20} -Aryl steht. Der Acyloxyalkylester wurde zuerst als Propharmakon-Strategie für Carbonsäuren verwendet und dann von Farquhar et al (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324 auf Phosphate und Phosphonate angewandt; auch US Patente Nrn. 4816570, 4968788, 5663159 und 5792756. Bei bestimmten erfindungsgemäßen Verbindungen ist eine Propharmakon-Gruppe ein Teil einer Phosphonat-Gruppe. Später wurde der Acyloxyalkylester verwendet, um Phosphonsäuren über Zellmembranen hinweg abzugeben und die orale Bioverfügbarkeit zu verbessern. Ein naher Verwandter des Acyloxyalkylesters, der Alkoxy-carbonyloxyalkylester (Carbonat), kann ebenfalls als Propharmakon-Gruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen oder Kombinationen die orale Bioverfügbarkeit verbessern. Ein beispielhafter Acyloxymethylester ist Pivaloyloxymethoxy, (POM)- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Eine beispielhafte Acyloxymethylcarbonat-Propharmakon-Gruppe ist Pivaloyloxymethylcarbonat (POC)- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

[0039] Die Phosphonat-Gruppe kann eine Phosphonat-Propharmakon-Gruppe sein. Die Propharmakon-Gruppe kann Hydrolyse-empfindlich sein, wie z. B. ohne Beschränkung darauf eine Pivaloyloxymethylcarbonat-(POC) oder POM-Gruppe. Alternativ kann die Propharmakon-Gruppe gegen enzymatisch potenzierte Spaltung empfindlich sein, wie z. B. ein Lactatester oder eine Phosphonamidatester-Gruppe.

[0040] Es wurde beschrieben, dass Arylester von Phosphorgruppen, insbesondere Phenylester, die orale Bioverfügbarkeit steigern (DeLambert et al (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Ein Carboxylester in ortho-Stellung zum Phosphat enthaltende Phenylester wurden ebenfalls beschrieben (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109–4115). Es wurde berichtet, dass Benzylester die ursprüngliche Phosphonsäure erzeugen. In einigen Fällen können Substituenten in der ortho- oder para-Position die Hydrolyse beschleunigen. Benzyl-Analoga mit einem acylierten Phenol oder einem alkylierten Phenol können durch Wirkung von Enzymen, z. B. Esterasen, Oxidasen, etc. die phenolische Verbindung erzeugen, die wiederum eine Spaltung an der benzyllischen C-O-Bindung durchläuft und die Phosphonsäure und das Chinonmethid-Zwischenprodukt erzeugt. Beispiele dieser Klasse von Propharmaka sind in Mitchell et al (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345; Brook et al WO 91/19721 beschrieben. Es wurden noch weitere benzyllische Propharmaka beschrieben, die eine Carbonsäureester enthaltende Gruppe an das benzyllische Methylen gebunden enthalten (Glazier et al. WO91/19721). Thio-enthaltende Propharmaka wurden als zur intrazellulären Abgabe von Phosphonat-Pharmaka verwendbar beschrieben. Diese Proester enthalten eine Ethylthio-Gruppe, in der die Thiolgruppe entweder mit einer Acylgruppe verestert oder mit einer anderen Thiolgruppe zu einem Disulfid kombiniert ist. Verseifung oder Reduktion des Disulfids erzeugt das freie Thio-Zwischenprodukt, das anschließend in die Phosphorsäure und das Episulfid zerfällt (Puech et al (1993) Antiviral Res., 22: 155–174; Benzaria et al (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Auch cyclische Phosphonatester wurden als Propharmaka Phosphor-haltiger Verbindungen beschrieben (Erion et al., US Patent Nr. 6312662).

[0041] Der Begriff "Schutzgruppe" bezeichnet eine Gruppe einer Verbindung, die die Eigenschaften einer funktionellen Gruppe oder die Eigenschaften der Verbindung insgesamt maskiert oder verändert. Die chemische Substruktur einer Schutzgruppe variiert vielfältig. Eine Funktion einer Schutzgruppe ist es, als Zwischenprodukt in der Synthese der Ausgangspharmakon-Substanz zu dienen. Chemische Schutzgruppen und Strategien zum Schutz und zur Entschützung sind im Stand der Technik wohl bekannt. Siehe "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodors W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Schutzgruppen werden oftmals verwendet, um die Reaktivität bestimmter funktioneller Gruppen zu maskieren, die Wirksamkeit gewünschter chemischer Reaktionen zu unterstützen, z. B. chemische Bindungen auf geordnete und in geplante Weise zu knüpfen und zu lösen. Der Schutz funktioneller Gruppen einer Verbindung verändert außer der Reaktivität der geschützten funktionellen Gruppe auch andere physikalische Eigenschaften wie z. B. Polarität, Lipophilität (Hydrophobität) und andere Eigenschaften, die durch übliche analytische Werkzeuge gemessen werden können. Chemisch geschützte Zwischenprodukte können ihrerseits biologisch aktiv oder inaktiv sein.

[0042] Geschützte Verbindungen können auch veränderte und in einigen Fällen optimierte Eigenschaften in vitro und in vivo zeigen, wie z. B. Durchgänge durch zelluläre Membranen und Widerstandsfähigkeit gegenüber

enzymatischem Abbau oder Sequestration. In dieser Rolle können geschützte Verbindungen mit beabsichtigten therapeutischen Wirkungen als Propharmaka bezeichnet werden. Eine andere Funktion einer Schutzgruppe ist es, das Ausgangspharmakon in ein Propharmakon umzuwandeln, wobei das Ausgangspharmakon bei Umwandlung des Propharmakons in vivo freigesetzt wird. Da aktive Propharmaka wirksamer als das Ausgangspharmakon absorbiert werden können, können Propharmaka in vivo größere Wirksamkeit als das Ausgangspharmakon besitzen. Schutzgruppen werden entweder im Fall von chemischen Zwischenprodukten in vitro oder im Fall von Propharmaka in vivo entfernt. Bei chemischen Zwischenprodukten ist es nicht besonders wichtig, dass die resultierenden Produkte nach der Entschützung, z. B. Alkohole, physiologisch akzeptabel sind, obwohl es im Allgemeinen wünschenswerter ist, wenn die Produkte pharmakologisch unschädlich sind.

[0043] Jeder Bezug auf eine der erfindungsgemäßen Verbindungen umfasst auch einen Bezug auf ein physiologisch akzeptables Salz davon. Zu Beispielen physiologisch akzeptabler Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören Salze, die von einer geeigneten Base wie z. B. einem Alkalimetall (z. B. Natrium), einem Erdalkalimetall (z. B. Magnesium), Ammonium und NX_4^+ (wobei X für C_1 - C_4 -Alkyl steht) abgeleitet sind. Zu physiologisch akzeptablen Salzen eines Wasserstoffatoms oder einer Aminogruppe gehören Salze organischer Carbonsäuren wie z. B. Essigsäure, Benzoesäure, Milchsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Apfelsäure, Isethionsäure, Laktobionsäure und Bernsteinsäure; organische Sulfonäuren, wie z. B. Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure; und anorganische Säuren wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Sulfamsäuren. Zu physiologisch akzeptablen Salzen einer Verbindung einer Hydroxygruppe gehören das Anion dieser Verbindung in Kombination mit einem geeigneten Kation wie Na^+ und NX_4^+ (wobei X unabhängig unter H oder einer C_1 - C_4 -Alkylgruppe ausgewählt ist).

[0044] Zur therapeutischen Verwendung sind Salze aktiver Inhaltsstoffe der erfindungsgemäßen Verbindung physiologisch akzeptabel, d. h. sie sind von einer physiologisch akzeptablen Säure oder Base abgeleitete Salze. Jedoch können auch Salze von Säuren oder Basen, die nicht physiologisch akzeptabel sind, Verwendung finden, z. B. bei der Herstellung oder Reinigung einer physiologisch akzeptablen Verbindung. Alle Salze, ob von einer physiologisch akzeptablen Säure oder Base abgeleitet oder nicht, sind im Bereich der vorliegenden Erfindung.

[0045] Der Begriff "Alkyl" steht für ein C_1 - C_{18} -Kohlenwasserstoff mit normalen, sekundären, tertiären oder cyclischen Kohlenstoffatomen. Zu Beispielen gehören Methyl (Me, $-CH_3$), Ethyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-Propyl (n-Pr, n-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-Propyl (i-Pr, i-propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-Butyl (n-Bu, n-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-Methyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-Butyl (s-Bu, s-butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-Methyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-Pentyl (n-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-Pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-Methyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-Methyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-Methyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-Methyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-Hexyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-Hexyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-Hexyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-Methyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-Methyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-Methyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-Methyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-Methyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-Dimethyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-Dimethyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$).

[0046] Der Begriff "Alkenyl" bezeichnet einen C_2 - C_{18} -Kohlenwasserstoff mit normalen, sekundären, tertiären oder cyclischen Kohlenstoffatomen mit mindestens einer ungesättigten Stelle, d. h. einer Kohlenstoff-Kohlenstoff- sp^2 -Doppelbindung. Zu Beispielen gehören ohne Beschränkung darauf: Ethylen oder Vinyl ($-CH=CH_2$), Allyl ($-CH_2CH=CH_2$), Cyclopentenyl ($-C_5H_7$), und 5-Hexenyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

[0047] Der Begriff "Alkynyl" bezeichnet einen C_2 - C_{18} -Kohlenwasserstoff mit normalen, sekundären, tertiären oder cyclischen Kohlenstoffatomen mit mindestens einer ungesättigten Stelle, d. h. einer Kohlenstoff-Kohlenstoff- sp^2 -Dreifachbindung. Zu Beispielen gehören ohne Beschränkung darauf: Acetylen ($-C\equiv CH$) und Propargyl ($-CH_2C\equiv CH$).

[0048] Der Begriff "Alkylen" bezeichnet einen gesättigten, verzweigten oder geradkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen und zwei monovalenten Radikalzentren, die durch Entfernung von zwei Wasserstoffatomen von dem gleichen oder zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen eines Ausgangsalkans abgeleitet sind. Zu typischen Alkylenresten gehören ohne Beschränkung darauf: Methylene ($-CH_2-$), 1,2-Ethyl ($-CH_2CH_2-$), 1,3-Propyl ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-Butyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), und dergleichen.

[0049] Der Begriff "Alkenylen" bezeichnet einen ungesättigten, verzweigten oder geradkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 2-18 Kohlenstoffatomen und zwei monovalenten Radikalzentren, die durch Entfernung von zwei Wasserstoffatomen von dem gleichen oder zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen eines

Ausgangsalkens abgeleitet sind. Zu typischen Alkylresten gehören ohne Beschränkung darauf: 2,2-Ethylen (-CH=CH-).

[0050] Der Begriff "Alkinylen" bezeichnet einen ungesättigten, verzweigten oder geradkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffradikal mit 2-18 Kohlenstoffatomen und zwei monovalenten Radikalzentren, die durch Entfernung von zwei Wasserstoffatomen von dem gleichen oder zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen eines Ausgangsalkins abgeleitet sind. Zu typischen Alkinylenresten gehören ohne Beschränkung darauf: Acetylen (-C≡C-), Propargyl (-CH₂C≡C-), und 4-Pentynyl (-CH₂CH₂CH₂C≡CH-).

[0051] Der Begriff "Aryl" bezeichnet einen monovalenten aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6-20 Kohlenstoffatomen, abgeleitet durch Entfernung eines Wasserstoffatoms von einem einzelnen Kohlenstoffatom eines aromatischen Ringsystems. Zu typischen Arylgruppen gehören ohne Beschränkung darauf von Benzol, substituiertem Benzol, Naphthalin, Anthracen, Biphenyl und dergleichen abgeleitete Reste.

[0052] Der Begriff "Arylalkyl" bezeichnet einen acyclischen Alkylrest, in dem eines der Wasserstoffatome, die an ein Kohlenstoffatom, typischerweise ein terminales oder sp³-Kohlenstoffatom, gebunden sind, durch einen Arylrest ersetzt ist. Zu typischen Arylalkylgruppen gehören ohne Beschränkung darauf Benzyl, 2-Phenylethan-1-yl, 2-Phenylethen-1-yl, Naphthylmethyl, 2-Naphthylethan-1-yl, 2-naphthylethen-1-yl, Naphthobenzyl, 2-Naphthophenylethan-1-yl und dergleichen. Die Arylalkylgruppe umfasst 6 bis 20 Kohlenstoffatome, z. B. den Alkylrest einschließlich von Alkanyl, Alkenyl oder Alkynylgruppen, wobei die Arylalkylgruppe 1 bis 6 Kohlenstoffe und die Arylgruppe 5 bis 14 Kohlenstoffatome umfasst.

[0053] Die Begriffe "substituiertes Alkyl", "substituiertes Aryl", und "substituiertes Arylalkyl" bezeichnen Alkyl, Aryl bzw. Arylalkyl, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome jeweils unabhängig voneinander durch einen Substituenten ersetzt sind. Zu typischen Substituenten gehören ohne Beschränkung darauf -X, -R, -O-, -OR, -SR, -S⁻, -NR₂, -NR₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, NC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(O)R, -OP(=O)O₂RR, -P(=O)O₂RR, -P(=O)(O)₂, -P(=O)(O)₂, -C(=O)R, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(NR)NRR, wobei jedes X unabhängig für ein Halogen steht: F, Cl, Br, oder I; und jedes R unabhängig für -H, Alkyl, Aryl, einen Heterocyclen, eine Schutzgruppe oder eine Propharmakon-Gruppe steht. Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen können ebenfalls auf ähnliche Weise substituiert sein.

[0054] Der Begriff "Heterocyclen" wird hier verwendet, um exemplarisch und nicht beschränkend die von Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), besonders Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), besonders Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566 beschriebenen Heterocyclen einzuschließen.

[0055] Zu Beispielen für Heterocyclen gehören exemplarisch und ohne Beschränkung darauf Pyridyl, Dihydropyridyl, Tetrahydropyridyl (Piperidyl), Thiazolyl, Tetrahydrothiophenyl, Schwefel-oxidiertes Tetrahydrothiophenyl, Pyrimidinyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Benzofuranyl, Thianaphthalenyl, Indolyl, Indolenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzimidazolyl, Piperidinyl, 4-Piperidonyl, Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolidonyl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranlyl, bis-Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl, bis-Tetrahydropyranlyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Decahydrochinolinyl, Octahydroisochinolinyl, Azocinyl, Triazinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Thienyl, Thianthrenyl, Pyranyl, Isobenzofuranyl, Chromenyl, Xanthenyl, Phenoxathinyl, 2H-Pyrrolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolizinyl, Isoindolyl, 3H-Indolyl, 1H-Indazolyl, Purinyl, 4H-Chinolizinyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxalyl, Chinazolyl, Cinnolinyl, Pteridinyl, 4aH-Carbazolyl, Carbazolyl, β-Carbolinyl, Phenanthridinyl, Acridinyl, Pyrimidinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Furazanyl, Phenoxazinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolyl, Piperazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinuclidinyl, Morpholinyl, Oxazolidinyl, Benzotriazolyl, Benzisoxazolyl, Oxindolyl, Benzoxazolyl, und Isatinoyl.

[0056] Eine Ausführungsform der bis-Tetrahydrofuranlyl-Gruppe ist:



[0057] Exemplarisch und ohne Beschränkung darauf sind kohlenstoffgebundene Heterocyclen an Position 2,

3, 4, 5, oder 6 eines Pyridins, Position 3, 4, 5, oder 6 eines Pyridazins, Position 2, 4, 5, oder 6 eines Pyrimidins, Position 2, 3, 5, oder 6 eines Pyrazins, Position 2, 3, 4, oder 5 eines Furans, Tetrahydrofuran, Thiofuran, Thiophene, Pyrrol oder Tetrahydropyrrol, Position 2, 4, oder 5 eines Oxazols, Imidazol oder Thiazol, Position 3, 4, oder 5 eines Isoxazols, Pyrazol, oder Isothiazol, Position 2 oder 3 eines Aziridins, Position 2, 3, oder 4 eines Azetidins, Position 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 eines Chinolins oder Position 1, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 eines Isoquinolins gebunden. Typischer umfassen kohlenstoffgebundene Heterocyclen 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 5-Pyridyl, 6-Pyridyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 5-Pyrimidinyl, 6-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 3-Pyrazinyl, 5-Pyrazinyl, 6-Pyrazinyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, oder 5-Thiazolyl.

[0058] Exemplarisch und ohne Beschränkung darauf sind Stickstoff-gebundene Heterocyclen an Position 1 eines Aziridins, Azetidin, Pyrrol, Pyrrolidin, 2-Pyrrolin, 3-Pyrrolin, Imidazol, Imidazolidin, 2-Imidazolin, 3-Imidazolin, Pyrazol, Pyrazolin, 2-Pyrazolin, 3-Pyrazoline, Piperidine, Piperazin, Indol, Indoline, 1H-Indazole, Position 2 eines Isoindole, oder Isoindolins, Position 4 eines Morpholins, und Position 9 eines Carbazols, oder β -Carbolins gebunden. Typischerweise umfassen Stickstoff-gebundene Heterocyclen 1-Aziridyl, 1-Azetetyl, 1-Pyrrolyl, 1-Imidazolyl, 1-Pyrazolyl, und 1-Piperidinyl.

Detaillierte Beschreibung beispielhafter Ausführungsformen

[0059] Es wird jetzt detaillierter Bezug auf bestimmte Ausführungsformen der Erfindung genommen, Beispiele derer in der beigelegten Beschreibung, den Strukturen und Formeln illustriert sind. Während die Erfindung mit den aufgezählten Ausführungsformen beschrieben wird, versteht es sich, dass sie die Erfindung nicht auf diese Ausführungsform beschränken sollen. Im Gegenteil soll die Erfindung alle Alternativen, Modifikationen und Äquivalente abdecken, die in den Bereich der vorliegenden Erfindung eingeschlossen werden können, wie durch die Ansprüche definiert.

Definitionen

[0060] Sofern nichts anderes gesagt wird, sollen die folgenden Ausdrücke und Formulierungen hier die folgenden Bedeutungen haben:

Die Begriffe "Phosphonat" und "Phosphonat-Gruppe" bezeichnen eine funktionale Gruppe oder einen Rest innerhalb eines Moleküls, die mindestens eine Phosphor-Kohlenstoff-Bindung und mindestens eine Phosphor-Sauerstoff-Doppelbindung enthält. Das Phosphoratom ist weiter substituiert mit Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff-Substituenten. Diese Substituenten können einen Teil eines Propharmakon-Rests sein. Wie hier definiert, umfassen die Begriffe "Phosphonat" und "Phosphonat-Gruppe" Moleküle mit Phosphonsäure-, Phosphonsäuremonoester-, Phosphonsäurediester-, Phosphonamidat-, Phosphondiamidat- und Phosphonthioat-Gruppen.

[0061] Der Begriff "Propharmakon" bezeichnet hier jede Verbindung, die, wenn einem biologischen System verabreicht, die Pharmakonsubstanz hervorbringt, d. h. den aktiven Inhaltsstoff, als Ergebnis einer spontanen chemischen Reaktion oder mehrerer spontaner chemischer Reaktionen, einer Enzym-katalysierten chemischen Reaktion oder mehrerer Enzym-katalysierter chemischer Reaktionen, Photolyse, und/oder einer metabolischen chemischen Reaktion oder mehrerer metabolischer chemischer Reaktionen. Ein Propharmakon ist somit ein kovalent modifiziertes Analogon oder eine latente Form einer therapeutisch aktiven Verbindung.

[0062] Den Begriff "pharmazeutisch akzeptables Propharmakon" bezeichnet eine Verbindung, die in dem Wirt entweder durch enzymatische Wirkung oder durch allgemeine saure oder basischen Solvolyse metabolisiert, z. B. hydrolysiert oder oxidiert wird und einen aktiven Inhaltsstoff bildet. Typische Beispiele für Propharmaka der erfindungsgemäßen Verbindungen haben biologisch labile Schutzgruppen an einer funktionalen Gruppe der Verbindung. Zu Propharmaka gehören Verbindungen, die oxidiert, reduziert, aminiert, deaminiert, esterifiziert, verseift, alkyliert, dealkyliert, acyliert, deacyliert, phosphoryliert, dephosphoryliert, photolysiert, hydrolysiert oder einer anderen Änderung oder Umwandlung einer funktionalen Gruppe, die die Bildung oder Lösung chemischer Bindungen in dem Propharmakon umfasst, unterzogen werden können.

[0063] "Propharmakon-Gruppe" bezeichnet eine labile funktionelle Gruppe, die sich während de Metabolismus, systemisch, im Zellinneren, durch Hydrolyse, Enzymate-Spaltung oder einem anderen Vorgang von der aktiven inhibitorischen Verbindung trennt (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113–191).

[0064] Zu Enzymen, die zu einem enzymatischen Aktivierungsmechanismus mit den Phosphonat-Prophar-

maka-Verbindungen der Erfindung im Stande sind, gehören ohne Beschränkung darauf, Amidasen, Esterasen, mikrobielle Enzyme, Phospholipasen, Cholinesterasen und Phosphasen. Propharmakon-Gruppen können dazu dienen, die Löslichkeit, Absorption und Lipophilität zur Verbesserung von Pharmakonabgabe, Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit zu verbessern.

[0065] Zu beispielhaften Propharmakon-Gruppen gehören die hydrolytisch sensitive oder labile Acyloxymethylester $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ und Acyloxymethylcarbonate $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ worin R^9 für $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_6\text{-O}_{20}$ -Aryl oder substituiertes $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ -Aryl steht. Der Acyloxyalkylester wurde zuerst als Propharmakon-Strategie für Carboxylsäuren verwendet und dann von Farquhar et al (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324 auf Phosphate und Phosphonate angewandt; auch US Patente Nrn. 4816570, 4968788, 5663159 und 5792756. Bei bestimmten erfindungsgemäßen Verbindungen ist eine Propharmakon-Gruppe ein Teil einer Phosphonat-Gruppe. Später wurde der Acyloxyalkylester verwendet, um Phosphonsäuren über Zellmembranen hinweg abzugeben und die orale Bioverfügbarkeit zu verbessern. Ein naher Verwandter des Acyloxyalkylesters, der Alkoxycarbonyloxyalkylester (Carbonat), kann ebenfalls als Propharmakon-Gruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen oder Kombinationen die orale Bioverfügbarkeit verbessern. Ein beispielhafter Acyloxymethylester ist Pivaloyloxymethoxy, $(\text{POM})\text{-CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Eine beispielhafte Acyloxymethylcarbonat-Propharmakon-Gruppe ist Pivaloyloxymethylcarbonat $(\text{POC})\text{-CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

[0066] Die Phosphonat-Gruppe kann eine Phosphonat-Propharmakon-Gruppe sein. Die Propharmakon-Gruppe kann Hydrolyse-empfindlich sein, wie z. B. ohne Beschränkung darauf eine Pivaloyloxymethylcarbonat-(POC) oder POM-Gruppe. Alternativ kann die Propharmakon-Gruppe gegen enzymatisch potenzierte Spaltung empfindlich sein, wie z. B. ein Lactatester oder eine Phosphonamidatester-Gruppe.

[0067] Es wurde beschrieben, dass Arylester von Phosphorgruppen, insbesondere Phenylester, die orale Bioverfügbarkeit steigern (DeLambert et al (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Ein Carboxylester mit ortho-Stellung zum Phosphat enthaltende Phenylester wurden ebenfalls beschrieben (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109–4115). Es wurde berichtet, dass Benzylester die ursprüngliche Phosphonsäure erzeugen. In einigen Fällen können Substituenten in der ortho- oder para-Position die Hydrolyse beschleunigen. Benzyl-Analoga mit einem acylierten Phenol oder einem alkylierten Phenol können durch Wirkung von Enzymen, z. B. Esterasen, Oxidasen, etc. die phenolische Verbindung erzeugen, die wiederum Spaltung an der benzyli-schen C-O-Bindung durchläuft und die Phosphonsäure und das Chinolmethid-Zwischenprodukt erzeugt. Beispiele dieser Klasse von Propharmaka sind in Mitchell et al (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345; Brook et al WO 91/19721 beschrieben. Es wurden noch weiter benzyllische Propharmaka beschrieben, die eine Carbonsäureester enthaltende Gruppe an das benzyllische Methylen angefügt enthalten (Glazier et al. WO91/19721). Thio-enthaltende Propharmaka wurden als zur intrazellulären Abgabe von Phosphonat-Pharmaka verwendbar beschrieben. Diese Proester enthalten eine Ethylthio-Gruppe in der die Thiolgruppe entweder mit einer Acylgruppe verestert oder mit einer anderen Thiolgruppe zu einem Disulfid kombiniert ist. Verseifung oder Reduktion des Disulfids erzeugt das freie Thio-Zwischenprodukt, das anschließend in die Phosphorsäure und das Episulfid zerfällt (Puech et al (1993) Antiviral Res., 22: 155–174; Benzaria et al (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Auch cyclische Phosphonatester wurden als Propharmaka Phosphor-haltiger Verbindungen beschrieben (Erion et al., US Patent Nr. 6312662).

[0068] Der Begriff "Schutzgruppe" bezeichnet eine Gruppe einer Verbindung, die die Eigenschaften einer funktionalen Gruppe oder die Eigenschaften der Verbindung als Ganzer maskiert oder verändert. Die chemische Substruktur einer Schutzgruppe variiert vielfältig. Eine Funktion einer Schutzgruppe ist es, als Zwischenprodukt in der Synthese der Ausgangspharmakon-Substanz zu dienen. Chemische Schutzgruppen und Strategien zum Schutz und zur Entschützung sind im Stand der Technik wohl bekannt. Siehe "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodors W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Schutzgruppen werden oftmals verwendet, um die Reaktivität bestimmter funktionaler Gruppen zu maskieren, die Wirksamkeit gewünschter chemischer Reaktion zu unterstützen, z. B. chemische Bindungen auf geordnete und in geplante Weise zu knüpfen und zu lösen. Der Schutz funktionaler Gruppen einer Verbindung verändert aus der Reaktivität der zu geschützten funktionalen Gruppe auch andere physikalische Eigenschaften wie z. B. Polarität, Lipophilität (Hydrophobität) und andere Eigenschaften, die durch übliche analytische Werkzeuge gemessen werden können. Chemisch geschützte Zwischenprodukte können Ihrerseits biologisch oder inaktiv sein.

[0069] Geschützte Verbindungen können auch veränderte und in einigen Fällen optimierte Eigenschaften in vitro und in vivo zeigen, wie z. B. Durchgänge durch zelluläre Membranen und Widerstandsfähigkeit gegenüber enzymatischem Abbau oder Sequestration. In dieser Rolle können geschützte Verbindungen mit beabsichtigten therapeutischen Wirkungen als Propharmaka bezeichnet werden. Eine andere Funktion einer Schutzgruppe ist es, das Ausgangspharmakon in ein Propharmakon umzuwandeln, wobei das Ausgangspharmakon bei

Umwandlung des Propharmakons in vivo freigesetzt sind. Da aktive Propharmaka wirksamer als das Ausgangspharmakon absorbiert werden können, können Propharmaka in vivo größere Wirksamkeit als das Ausgangspharmakon besitzen. Schutzgruppen werden entweder im Fall von chemischen Zwischenprodukten in vitro oder im Fall von Propharmaka in vivo entfernt. Bei chemischen Zwischenprodukten ist es nicht besonders wichtig, dass die resultierenden Produkte nach der Entschützung, z. B. Alkohole, physiologisch akzeptabel sind, obwohl es im Allgemeinen wünschenswerter ist, wenn die Produkte pharmakologisch unschädlich sind.

[0070] Jeder Bezug auf eine der erfindungsgemäßen Verbindungen umfasst auch einen Bezug auf ein physiologisch akzeptables Salz davon. Zu Beispielen physiologisch akzeptabler Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören von einer geeigneten Base wie z. B. einem Alkalimetall (z. B. Natrium), einem Erdalkalimetall (z. B. Magnesium), Ammonium und NX_4^+ (wobei X für C_1 - C_4 -Alkyl steht) abgeleitet sind. Zu physiologisch akzeptablen Salzen eines Wasserstoffatoms oder einer Aminogruppe gehören Salze, organischer Carbonsäuren wie z. B. Essigsäure, Benzoesäure, Milchsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Apfelsäure, Isethionsäure, Laktobionsäure und Bernsteinsäure; organische Sulfonsäuren, wie z. B. Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzosulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure; und anorganische Säuren wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Sulfamsäure. Zu physiologisch akzeptablen Salzen einer Verbindung einer Hydroxygruppe gehören das Anion dieser Verbindung in Kombination mit einem geeigneten Kation wie Na^+ und NX_4^+ (wobei X unabhängig unter H oder einer C_1 - C_4 -Alkylgruppe ausgewählt ist).

[0071] Zur therapeutischen Verwendung sind Salze aktiver Inhaltsstoffe der erfindungsgemäßen Verbindung physiologisch akzeptabel, d. h. sie sind von einer physiologisch akzeptablen Säure oder Base abgeleitete Salze. Jedoch können auch Salze von Säuren oder Basen, die nicht physiologisch akzeptabel sind, Verwendung finden, z. B. bei der Herstellung oder Reinigung einer physiologisch akzeptablen Verbindung. Alle Salze, ob von einer physiologisch akzeptablen Säure oder Base abgeleitet oder nicht, sind im Bereich der vorliegenden Erfindung.

[0072] Der Begriff "Alkyl" steht für ein C_1 - C_{18} -Kohlenwasserstoff mit normalen, sekundären, tertiären oder cyclischen Kohlenstoffatomen. Zu Beispielen gehören Methyl (Me, $-CH_3$), Ethyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-Propyl(n-Pr, n-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-Propyl(i-Pr, i-propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-Butyl(n-Bu, n-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-Methyl-1-propyl(i-Bu, i-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-Butyl(s-Bu, s-butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-Methyl-2-propyl(t-Bu, t-butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-Pentyl (n-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-Pentyl($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-Methyl-2-butyl($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-Methyl-2-butyl($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-Methyl-1-butyl($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-Methyl-1-butyl($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-Hexyl($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-Hexyl($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-Hexyl($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-Methyl-2-pentyl($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-Methyl-2-pentyl($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-Methyl-2-pentyl($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-Methyl-3-pentyl($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-Methyl-3-pentyl($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-Dimethyl-2-butyl($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-Dimethyl-2-butyl($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$).

[0073] Der Begriff "Alkenyl" bezeichnet ein C_2 - C_{18} -Kohlenwasserstoff mit normalen, sekundären, tertiären oder cyclischen Kohlenstoffatomen mit mindestens einer ungesättigten Stelle, d. h. einer Kohlenstoff-Kohlenstoff- sp^2 -Doppelbindung. Zu Beispielen gehören ohne Beschränkung darauf: Ethylen oder Vinyl ($-CH=CH_2$), Allyl($-CH_2CH=CH_2$), Cyclopentenyl ($-C_5H_7$), und 5-Hexenyl($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

[0074] Der Begriff "Alkynyl" bezeichnet einen C_2 - C_{18} -Kohlenwasserstoff mit normalen, sekundären, tertiären oder cyclischen Kohlenstoffatomen mit mindestens einer ungesättigten Stelle, d. h. einer Kohlenstoff-Kohlenstoff- sp^2 -Dreifachbindung. Zu Beispielen gehören ohne Beschränkung darauf: Acetylen ($-C\equiv CH$) und Propargyl ($-CH_2C\equiv CH$).

[0075] Der Begriff "Alkylen" bezeichnet einen gesättigten, verzweigten oder geradkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffradikal mit 1-18 Kohlenstoffatomen und zwei monovalenten Radikalzentren, die durch Entfernung von zwei Wasserstoffatomen von dem gleichen oder zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen eines Ausgangsalkans abgeleitet sind. Zu typischen Alkylenradikalen gehören ohne Beschränkung darauf: Methylene($-CH_2-$), 1,2-ethyl($-CH_2CH_2-$), 1,3-Propyl ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-Butyl($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), und dergleichen.

[0076] Der Begriff "Alkenylen" bezeichnet ein ungesättigtes, verzweigtes oder geradkettiges oder cyclisches Kohlenwasserstoffradikal mit 2-18 Kohlenstoffatomen und zwei monovalenten Radikalzentren, die durch Entfernung von zwei Wasserstoffatomen von dem gleichen oder zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen eines Ausgangsalkens abgeleitet sind. Zu typischen Alkylenradikalen gehören ohne Beschränkung darauf: 2,2-Ethylen ($-CH=CH-$).

[0077] Der Begriff "Alkynylen" bezeichnet ein ungesättigtes, verzweigtes oder geradkettiges oder cyclisches Kohlenwasserstoffradikal mit 2-18 Kohlenstoffatomen und zwei monovalenten Radikalzentren, die durch Entfernung von zwei Wasserstoffatomen von dem gleichen oder zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen eines Ausgangsalkyns abgeleitet sind. Zu typischen Alkynylenradikalen gehören ohne Beschränkung darauf: Acetylen ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), Propargyl ($\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{C-}$), und 4-Pentynyl ($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH-}$).

[0078] Der Begriff "Aryl" bezeichnet ein monovalentes aromatisches Kohlenwasserstoffradikal mit 6-20 Kohlenstoffatomen, abgeleitet durch Entfernung eines Wasserstoffatoms von einem einzelnen Kohlenstoffatom eines ursprünglichen aromatischen Ringsystems. Zu typischen Arylgruppen gehören ohne Beschränkung darauf von Benzol, substituiertem Benzol, Naphthalen, Anthracen, Biphenyl und dergleichen abgeleitete Radikale.

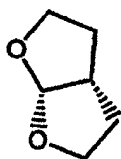
[0079] Der Begriff "Arylalkyl" bezeichnet ein acyclisches Alkylradikal, in dem eines der Wasserstoffatome, die an einem Kohlenstoffatom, typischerweise ein terminales oder SP^3 -Kohlenstoffatom, gebunden sind, durch ein Arylradikal ersetzt ist. Zu typischen Arylalkylgruppen gehören ohne Beschränkung darauf Benzyl, 2-Phenylethan-1-yl, 2-Phenylethen-1-yl, Naphthylmethyl, 2-Naphthylethan-1-yl, 2-naphthylethen-1-yl, Naphthobenzyl, 2-Naphthophenylethan-1-yl und dergleichen. Die Arylalkylgruppe umfasst 6 bis 20 Kohlenstoffatome, z. B. den Alkylrest einschließlich von Alkanyl, Alkenyl oder Alkynylgruppen, wobei die Arylalkylgruppe 1 bis 6 Kohlenstoffe und die Arylgruppe 5 bis 14 Kohlenstoffatome umfasst.

[0080] Die Begriffe "substituiertes Alkyl", "substituiertes Aryl", und "substituiertes Arylalkyl" bezeichnen Alkyl, Aryl bzw. Arylalkyl, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome jeweils unabhängig voneinander durch einen Substituenten ersetzt sind. Zu typischen Substituenten gehören ohne Beschränkung darauf -X , -R , -O- , -OR , -SR , -S^- , -NR_2 , -NR_3 , =NR , -CX_3 , -CN , -OCN , -SCN , -N=C=O , -NCS , -NO , -NO_2 , N_2 , -N_3 , NC(=O)R , -C(=O)R , -C(O)NRR , $\text{-S(=O)}_2\text{O}^-$, $\text{-S(O)}_2\text{OH}$, $\text{-S(=O)}_2\text{R}$, $\text{-OS(=O)}_2\text{OR}$, $\text{-S(O)}_2\text{NR}$, -S(O)R , $\text{-OP(=O)O}_2\text{RR}$, $\text{-P(=O)O}_2\text{RR}$, -P(=O)(O)_2 , -P(=O)(OH)_2 , -C(=O)R , -C(=O)OR , -C(S)R , -C(O)OR , -C(O)O^- , -C(S)OR , -C(O)SR , -C(S)SR , -C(O)NRR , -C(S)NRR , -C(NR)NRR , wobei jedes X unabhängig für ein Halogen steht: F, Cl, Br, oder I; und jedes R unabhängig für -H , Alkyl, Aryl, ein Heterocyclus, eine Schutzgruppe oder eine Propharmakon-Gruppe steht. Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen können ebenfalls auf ähnliche Weise substituiert sein.

[0081] Der Begriff "Heterocyclus" wird hier verwendet, um exemplarisch und nicht beschränkend die von Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), besonders Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), besonders Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566 beschriebenen Heterocyclen einzuschließen.

[0082] Zu Beispielen für Heterocyclen gehören exemplarisch und ohne Beschränkung darauf Pyridyl, Dihydropyridyl, Tetrahydropyridyl (Piperidyl), Thiazolyl, Tetrahydrothiophenyl, Sulfur oxidiertes Tetrahydrothiophenyl, Pyrimidinyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Benzofuranyl, Thianaphthalenyl, Indolyl, Indolenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzimidazolyl, Piperidinyl, 4-Piperidonyl, Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolidonyl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, bis-Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, bis-Tetrahydropyranyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Decahydrochinolinyl, Octahydroisochinolinyl, Azocinyl, Triazinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Thienyl, Thianthrenyl, Pyranyl, Isobenzofuranyl, Chromenyl, Xanthenyl, Phenoxathinyl, 2H-Pyrrolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolizinyl, Isoindolyl, 3H-Indolyl, 1H-Indazolyl, Purinyl, 4H-Chinolizinyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxalanyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl, Pteridinyl, 4aH-Carbazolyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Phenanthridinyl, Acridinyl, Pyrimidinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Furazanyl, Phenoxazinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Piperazinyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Chinuclidinyl, Morpholinyl, Oxazolidinyl, Benzotriazolyl, Benzisoxazolyl, Oxindolyl, Benzoxazolinyl, und Isatinoyl.

[0083] Eine Ausführungsform der bis-Tetrahydrofuranyl-Gruppe ist:



[0084] Exemplarisch und ohne Beschränkung darauf sind Carbon-gebundene Heterocyclen an Position 2, 3, 4, 5, oder 6 eines Pyridins, Position 3, 4, 5, oder 6 eines Pyridazins, Position 2, 4, 5, oder 6 eines Pyrimidins, Position 2, 3, 5, oder 6 eines Pyrazins, Position 2, 3, 4, oder 5 eines Furans, Tetrahydrofuran, Thiofuran, Thiophene, Pyrrol oder Tetrahydropyrrol, Position 2, 4, oder 5 eines Oxazols, Imidazol oder Thiazol, Position 3, 4,

oder 5 eines Isoxazols, Pyrazol, oder Isothiazol, Position 2 oder 3 eines Aziridins, Position 2, 3, oder 4 eines Azetidins, Position 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 eines Chinolins oder Position 1, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 eines Isoquinolins gebunden. Typischer umfassen Carbon-gebundene Heterocyclen 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 5-Pyridyl, 6-Pyridyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 5-Pyrimidinyl, 6-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 3-Pyrazinyl, 5-Pyrazinyl, 6-Pyrazinyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, oder 5-Thiazolyl.

[0085] Exemplarisch und ohne Beschränkung darauf sind Stickstoff-gebundene Heterocyclen an Position 1 eines Aziridins, Azetidin, Pyrrol, Pyrrolidin, 2-Pyrrolin, 3-Pyrrolin, Imidazol, Imidazolidin, 2-Imidazolin, 3-Imidazolin, Pyrazol, Pyrazolin, 2-Pyrazolin, 3-Pyrazoline, Piperidine, Piperazin, Indol, Indoline, 1H-Indazole, Position 2 eines Isoindole, oder Isoindolins, Position 4 eines Morpholins, und Position 9 eines Carbazols, oder β -Carbolins. Typischerweise umfassen Stickstoff-gebundene Heterocyclen 1-Aziridyl, 1-Azetedyl, 1-Pyrrolyl, 1-Imidazolyl, 1-Pyrazolyl, und 1-Piperidinyl.

[0086] Der Begriff "Carbocyclus" bezeichnet einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Ring mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen als Monozyklus oder 7 bis 12 Kohlenstoffatomen als Bicyclus. Monozyklische Carbocyclen haben 3 bis 6 Ringatome, typischerweise 5 bis 6 Ringatome. Bicyclische Carbocyclen haben 7 bis 12 Ringatome, z. B. als Bicyclo [4,5], [5,5], [5,6] oder [6,6]-System angeordnet, oder 9 oder 10 Ringatome als Bicyclo [5,6] oder [6,6]-System angeordnet. Zu Beispielen für monozyklische Carbocyclen gehören Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, 1-Cyclopent-1-enyl, 1-Cyclopent-2-enyl, 1-Cyclopent-3-enyl, Phenyl, Spiryl und Naphthyl.

[0087] Der Begriff "Linker" oder "Link" bezeichnet eine chemische Gruppe, die eine kovalente Bindung oder eine Kette von Atomen umfasst, die eine Phosphonat-Gruppe kovalent an ein Pharmakon bindet. Zu Linkern gehören Teile der in Formel I aufgezählten Substituenten A¹ und A³, oder der in Formel II aufgezählten Substituenten A₁ und A₃, wozu Gruppen gehören wie z. B. repetitive Einheiten von Alkyloxy (z. B. Polyethylenoxy, PEG, Polymethylenoxy) und Alkylamin (z. B. Polyethylenamin, JeffaminTM); und Disäureester und Amide einschließlich Succinat, Succinamid, Diglycolat, Malonat und Caproamid.

[0088] Der Begriff "chiral" bezeichnet Moleküle, die die Eigenschaft haben, dass sie nicht mit ihrem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden können, während der Begriff "achiral" Moleküle bezeichnet, die mit ihrem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden können.

[0089] Der Begriff "Stereoisomere" bezeichnet Verbindungen, die eine identische chemische Konstitution haben, aber sich im Hinblick auf die Anordnung der Atome oder Gruppen im Raum unterscheiden.

[0090] Der Begriff "Diastereomer" bezeichnet ein Stereoisomer mit zwei oder mehr Chiralitätszentren, dessen Moleküle nicht Spiegelbilder voneinander sind. Diastereomere haben verschiedene physikalische Eigenschaften, z. B. Schmelzpunkte, Siedepunkte, Spektraleigenschaften und Reaktivitäten. Diastereomeren-Gemische können unter hochauflösenden analytischen Verfahren, wie Elektrophoresis und Chromatographie, getrennt werden.

[0091] Der Begriff "Enantiomer" bezeichnet zwei Stereoisomere einer Verbindung, die nicht übereinanderlegbare Spiegelbilder voneinander sind.

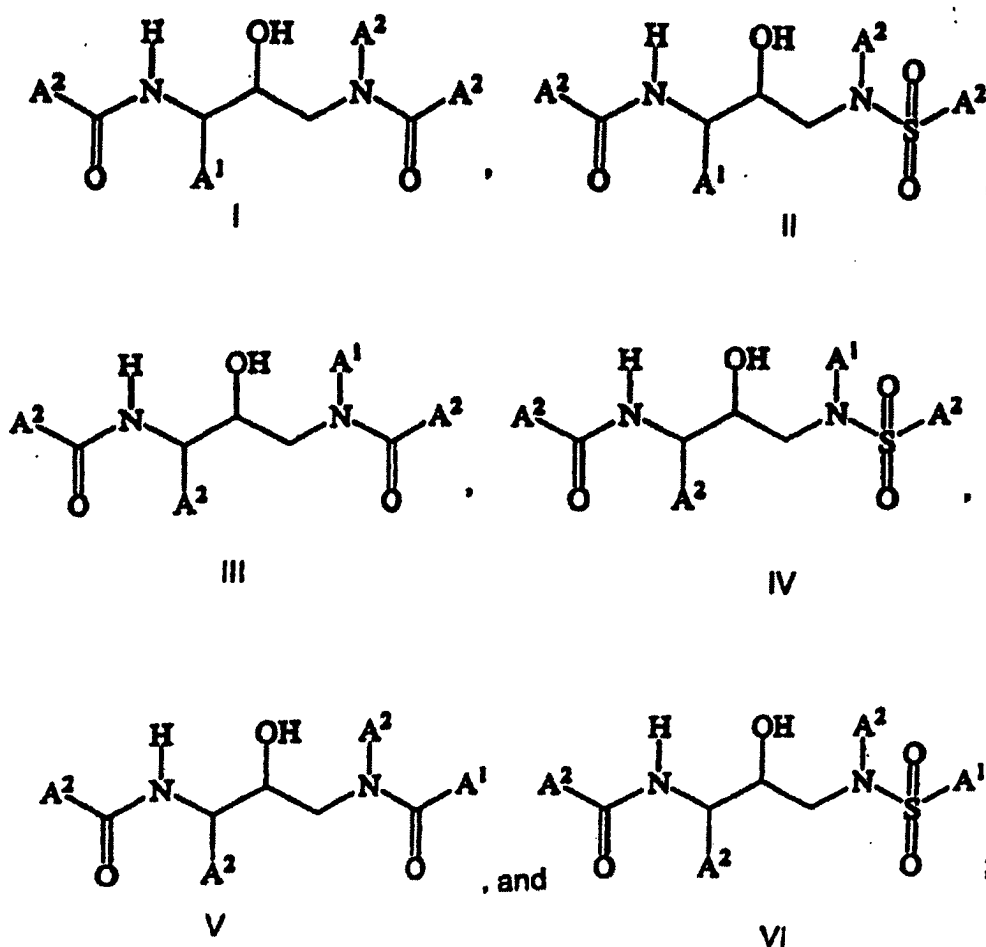
[0092] Die hier verwendeten stereochemischen Definitionen und Konventionen folgen grundsätzlich S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. And Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Viele organische Verbindungen existieren in optisch aktiven Formen, d. h. sie haben die Fähigkeit, die Ebene des linear polarisierten Lichts zu drehen. Bei der Beschreibung einer optisch aktiven Verbindung werden Präfixe D und L oder R und S verwendet, um die absolute Konfiguration des Moleküls im Bereich seines chiralen Zentrums oder seiner chiralen Zentren zu beschreiben. Die Präfixe d und l, D und L, oder (+) und (–) werden verwendet, um das Vorzeichen der Drehung der Ebene des linear polarisierten Lichts durch die Verbindung zu bezeichnen, wobei (–) oder l bedeutet, dass die Verbindung levorotatorisch ist. Eine Verbindung mit dem Präfix (+) oder d ist dextrorotatorisch. Für eine bestimmte chemische Struktur sind die Stereoisomere identisch, angenommen, dass sie Spiegelbilder voneinander sind. Ein spezifisches Stereoisomer kann auch als ein Enantiomer bezeichnet werden, ein Gemisch solcher Isomere wird oftmals ein Enantiomeren-Gemisch bezeichnet. Ein 50:50-Gemisch von Enantiomeren wird als racemisches Gemisch oder Racemat bezeichnet, was vorkommen kann, wenn in einer chemischen Reaktion oder in einem Verfahren keine Stereoselektion oder Stereospezifität war. Die Begriffe "racemisches Gemisch" und "Racemat" bezeichnen ein äquimolares Gemisch zweier Enantiomeren-Spezies, das keine optische Aktivität besitzt.

HIV Protease Inhibitor Verbindungen

[0093] Zu den erfindungsgemäßen Verbindungen gehören solche mit HIV-Protease-Inhibitor-Aktivität. Insbesondere gehören HIV-Protease-Inhibitoren zu den Verbindungen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen tragen eine Phosphonat-Gruppe, die eine Pro-Pharmakon-Gruppe sein kann.

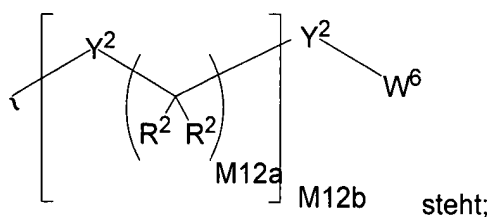
[0094] Wenn eine hier beschriebene Verbindung mit mehr als einer gleichartig gekennzeichneten Gruppe, z. B. "R¹" oder "R^{6a}", versteht es sich, dass die Gruppen identisch oder verschieden sein können, d. h. jede Gruppe wird unabhängig ausgewählt. Wellenlinien bezeichnen die Orte der kovalenten Anbindung an die Nachbargruppen, Einheiten oder Atome.

[0095] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in den Schemata, Beispielen, Beschreibungen und Ansprüchen nachfolgend dargestellt und haben die Formeln I, II, III, IV, V, und VI:

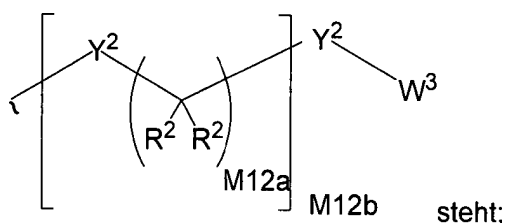


wobei:

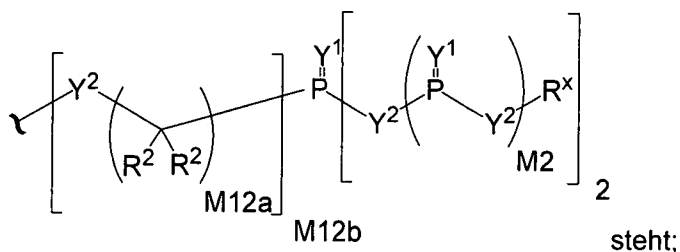
A¹ für



A² für



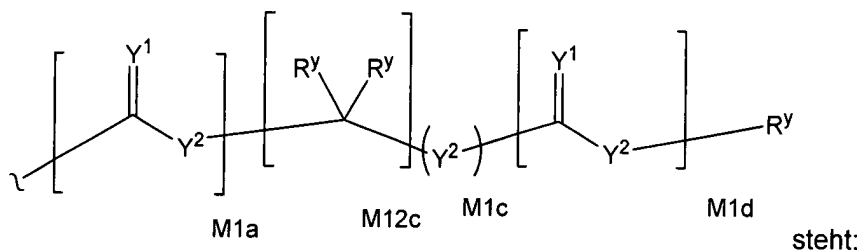
A³ für



Y¹ unabhängig für O, S, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), oder N(N(R^x)(R^x)) steht;

Y² unabhängig für eine Bindung, O, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), N(N(R^x)(R^x)), -S(O)_{M2}- oder -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}- steht;

R^x unabhängig für H, R¹, W³, eine Schutzgruppe oder die Formel:



R^y unabhängig für H, W³, R² oder eine Schutzgruppe steht;

R¹ unabhängig für H oder einen Alkylrest mit 1 to 18 Kohlenstoffatomen steht;

R² unabhängig für H, R¹, R³ oder R⁴ steht, wobei jedes R⁴ unabhängig mit 0 bis 3 R³-Gruppen substituiert ist, oder zwei R²-Gruppen zusammen an einem Kohlenstoffatom einen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden und der Ring mit 0 bis 3 R³-Gruppen substituiert sein kann;

R³ für R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} oder R^{3d} steht, mit der Maßgabe, dass, wenn R³ an ein Heteroatom gebunden ist, R³ dann für R^{3c} oder R^{3d} steht;

R^{3a} für F, Cl, Br, I, -CN, N₃ oder -NO₂ steht;

R^{3b} für Y¹ steht;

R^{3c} für -R^x, -N(R^x)(R^x), -SR^x, -S(O)R^x, -S(O)₂R^x, -S(O)(OR^x), -S(O)₂(OR^x), -OC(Y¹)R^x, -OC(Y¹)OR^x, -OC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -SC(Y¹)R^x, -SC(Y¹)OR^x, -SC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -N(R^x)C(Y¹)R^x, -N(R^x)C(Y¹)OR^x oder -N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x));

R^{3d} für -C(Y¹)R^x, -C(Y¹)OR^x oder -C(Y¹)(N(R^x)(R^x)) steht;

R⁴ für einen Alkylrest mit 1 to 18 Kohlenstoffatomen, einen Alkenylrest mit 2 to 18 Kohlenstoffatomen oder einen Alkynylrest mit 2 to 18 Kohlenstoffatomen steht;

R⁵ für R⁴ steht, wobei jedes R⁴ mit 0 bis 3 R³-Gruppen substituiert ist;

W³ für W⁴ oder W⁵ steht;

W⁴ für R⁵, -C(Y¹)R⁵, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R⁵ oder -SO₂W⁵ steht;

W⁵ für einen Carbozyklus oder Heterozyklus steht, wobei W⁵ unabhängig mit 0 to 3 R²-Gruppen substituiert ist;

W⁶ für unabhängig mit 1, 2 oder 3 A³-Gruppen substituiertes W³ steht;

M2 für 0, 1 oder 2 steht;

M12a für 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 steht;

M12b für 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 steht;

M1a, M1c und M1d unabhängig für 0 oder 1 stehen; und

M12c für 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 steht, und

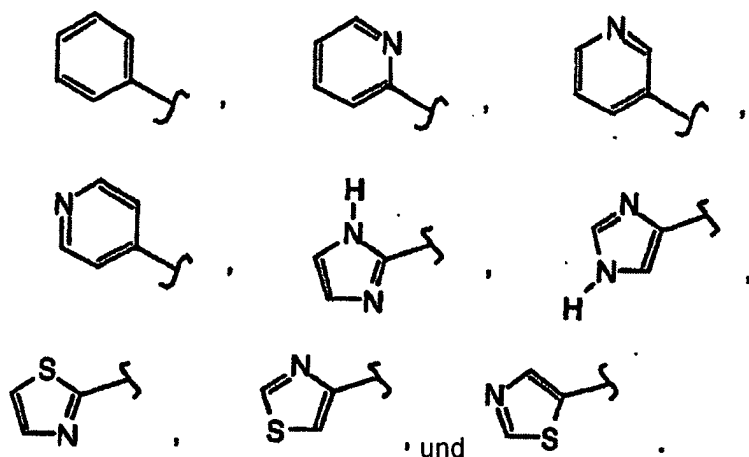
die Enantiomeren und Diastereomeren sowie die physiologisch verträglichen Salze davon.

[0096] Die Carbocyclen W⁵ und W^{5a} und die Heterocyclen W⁵ und W^{5a} können unabhängig mit 0 bis 3 R²-Gruppen substituiert sein. W⁵ kann ein gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Ring sein, der einen mo-

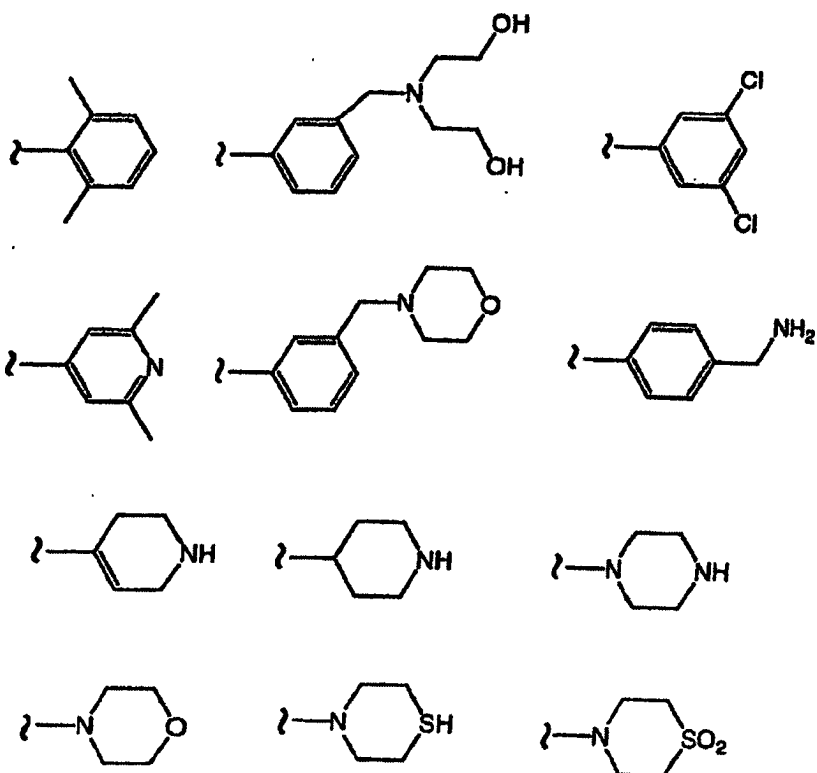
no- oder bicyclischen Carbocyclen oder Heterocyclen umfasst. W^5 kann 3 bis 10 Ringatome haben, z. B. 3 bis 7 Ringatome. Die W^5 -Ringe sind gesättigt, wenn sie 3 Ringatome enthalten, gesättigt oder einfach ungesättigt, wenn sie 4 Ringatome enthalten, gesättigt oder einfach- oder doppelt ungesättigt, wenn sie 5 Ringatome enthalten und gesättigt, einfach ungesättigt oder doppelt ungesättigt oder aromatisch, wenn sie 6 Ringatome enthalten.

[0097] Ein W^5 -Heterocyclen kann ein Monocyclen mit 3 bis 7 Ringgliedern (2 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen ausgewählt unter N, O, P, und S) oder einen Bicyclen mit 7 bis 10 Ringgliedern (4 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen ausgewählt unter N, O, P, und S) sein. Heterocyclische W^5 -Monocyclen können 3 bis 6 Ringatome (2 bis 5 Kohlenstoffatome und 1 bis 2 Heteroatome ausgewählt unter N, O, und S); oder 5 oder 6 Ringatome (3 bis 5 Kohlenstoffatome und 1 bis 2 Heteroatome ausgewählt unter N und S) haben. Heterocyclische W^5 -Bicyclen haben 7 bis 10 Ringatome (6 bis 9 Kohlenstoffatome und 1 bis 2 Heteroatome ausgewählt unter N, O, und S) angeordnet als Bicyclo [4,5], [5,5], [5,6], oder [6,6]-System; oder 9 bis 10 Ringatome (8 bis 9 Kohlenstoffatome und 1 bis 2 Heteroatome ausgewählt unter N und S), angeordnet als Bicyclo [5,6] oder [6,6]-System. Der W^5 -Heterocyclen kann über eine stabile kovalente Bindung durch ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Schwefel- oder anderes Atom an Y^2 gebunden sein.

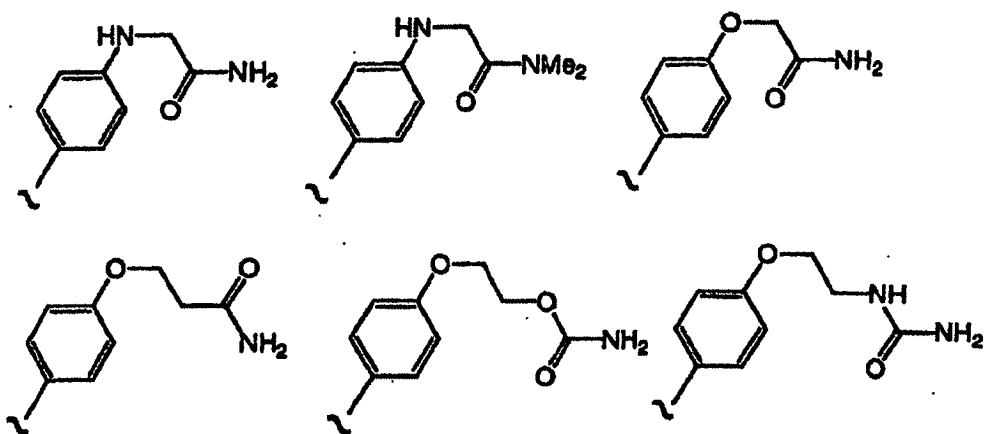
[0098] Zu W^5 -Heterocyclen gehören z. B. Pyridyl, Dihydropyridylisomere, Piperidine, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, s-Triazinyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Isothiazolyl, Furanyl, Thiofuranyl, Thienyl, and Pyrrolyl. Zu W^5 gehören auch ohne Beschränkung darauf Beispiele wie:



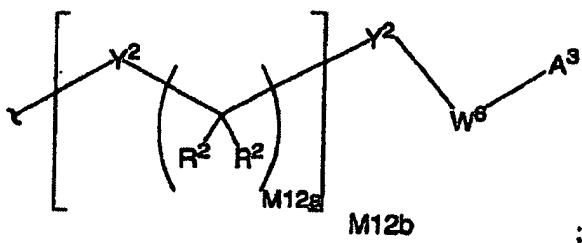
[0099] W^5 -Carbocyclen und -Heterocyclen können unabhängig mit 0 bis 3 R^2 -Gruppen, wie oben definiert, substituiert sein. Zum Beispiel gehören zu substituierten W^5 -Gruppen Carbocyclen:



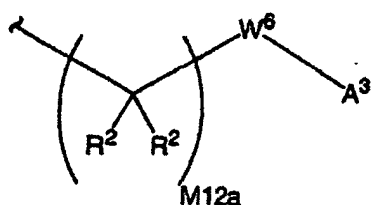
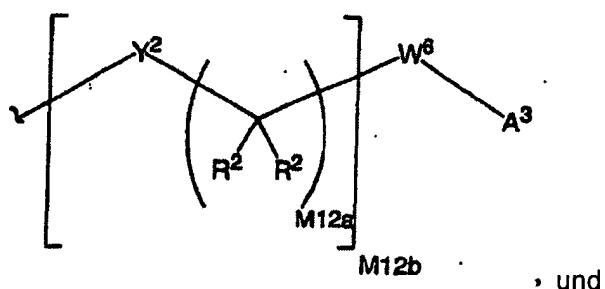
[0100] Zu Beispielen substituierter Phenyl Carbocyclen gehören:



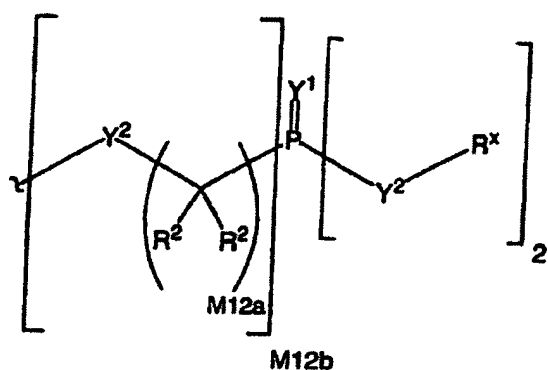
[0101] Zu Ausführungsformen von A¹ gehören:



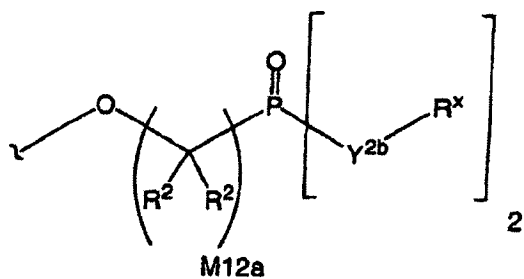
und wobei ein oder mehrere Y² eine Bindung sind, wie zum Beispiel:



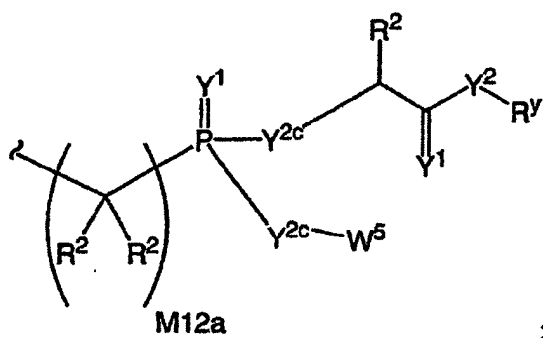
[0102] Zu Ausführungsformen von A³ gehören solche, in denen M2 für 0 steht, wie zum Beispiel:



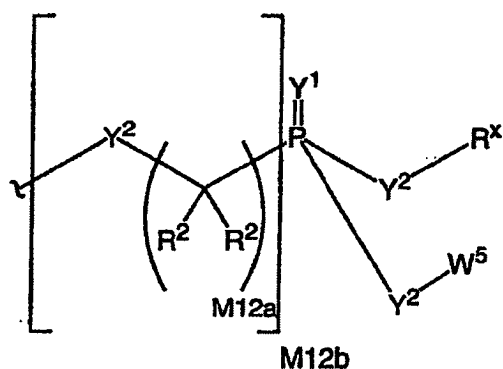
und wobei M12b für 1, Y¹ für Sauerstoff, und Y^{2b} für Sauerstoff (O) oder Stickstoff (N(R^x)) steht, wie zum Beispiel:



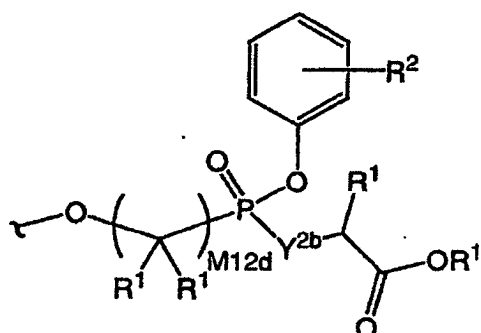
[0103] Zu einer Ausführungsform von A³ gehört:



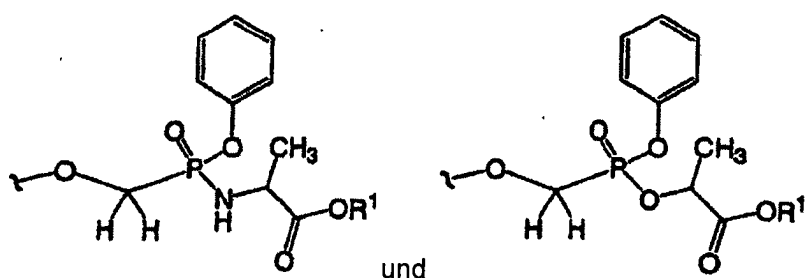
wobei Y^{2c} für O, N(R^y) oder S steht. Zum Beispiel kann R¹ für H und n für 1 stehen. Zu einer anderen Ausführungsform von A³ gehört:



wobei W^5 für einen Carbocyclus wie Phenyl oder substituiertes Phenyl steht. Zu solchen Ausführungsformen gehören:

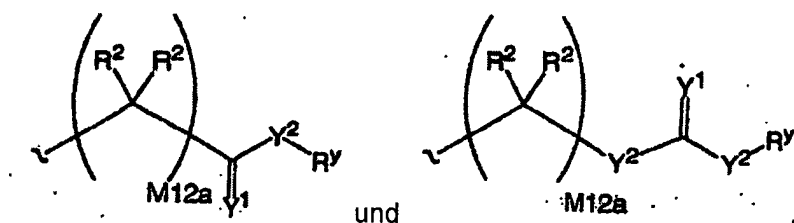


wobei Y^{2b} für O oder $N(R^x)$ steht; $M12d$ für 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 steht; und der Phenyl Carbocyclus mit 0 bis 3 R^2 -Gruppen substituiert ist. Zu solchen Ausführungsformen von A^3 gehören Phenylphosphonamidataminosäuren, z. B. Alanatester und Phenylphosphonat-Lactatester:

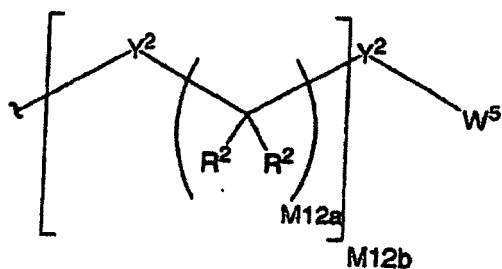


[0104] Das chirale Kohlenstoffatom der Aminosäure- und Lactat-Reste kann entweder in R- oder S-Konfiguration oder als Racemat vorliegen.

[0105] Zur Ausführungsform von R^x gehören Ester, Carbamate, Carbonate, Thioester, Amide, Thioamide und Harnstoff-Gruppen:

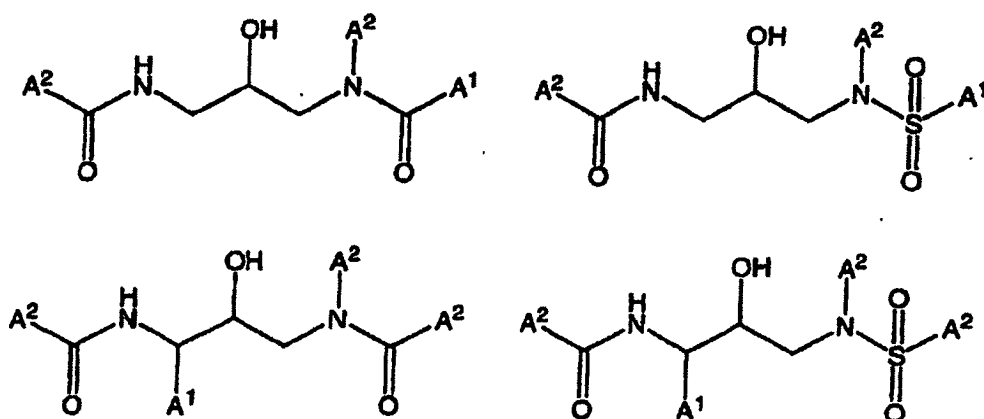


[0106] Zu Ausführungsformen von A^2 gehören solche, in denen W^3 für W^5 steht, wie zum Beispiel:



[0107] Alternativ steht R^2 für Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, Pyridyl oder substituiertes Pyridyl.

[0108] Zu beispielhaften Ausführungsformen der Formel II gehören ohne Beschränkung darauf die Strukturen:



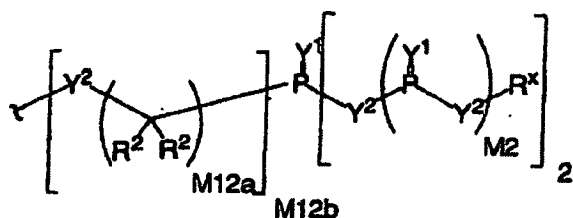
wobei A^1 eine kovalente Anbindungsstelle einer Phosphonat-Gruppe bezeichnet.

Eine Ausführungsform mit zellulärer Akkumulation

[0109] Eine andere Ausführungsform der Erfindung ist auf eine HIV Proteaseinhibitor-Verbindung gerichtet, die im Stande ist, sich in menschlichen PBMCs zu akkumulieren. Die Akkumulation in menschlichen PBMCs ist hier in den Beispielen beschrieben. Typischerweise umfassen die Verbindungen dieser Ausführungsformen weiterhin ein Phosphonat oder ein Phosphonat-Propharmakon. Typischerweise hat das Phosphonat oder das Phosphonat-Propharmakon die Struktur A^3 , wie hier beschrieben. Jede der hier beschriebenen Ausführungsformen von A^3 ist eine bevorzugte Ausführungsform von A^3 in der gegenwärtigen Ausführungsform.

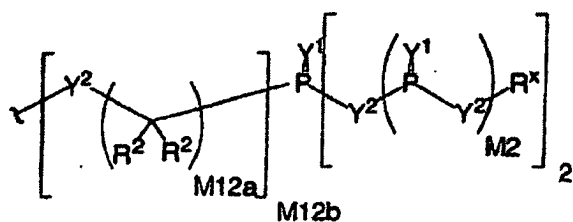
[0110] Optional zeigen die Verbindungen dieser Ausführungsform verbesserte intrazelluläre Halbwertszeit der Verbindungen oder intrazellulären Metaboliten der Verbindungen in menschlichen PBMCs im Vergleich zu Analoga der Verbindung, denen das Phosphonat oder Phosphonat-Propharmakon fehlt. Typischerweise ist die Halbwertszeit mindestens etwa 50 %, typischerweise mindestens im Bereich von 50–100%, noch typischer mindestens ungefähr 100% und noch typischer mehr als ungefähr 100% gesteigert.

[0111] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die intrazelluläre Halbwertszeit eines Metaboliten der Verbindung in menschlichen PBMCs gesteigert im Vergleich zu einem Analogon der Verbindung, dem das Phosphonat oder Phosphonat-Propharmakon fehlt. In solchen Ausführungsformen wird der Metabolit typischerweise intrazellulär erzeugt, typischerweise wird er in menschlichen PBMCs erzeugt. Noch typischer Weise ist der Metabolit ein Produkt der Spaltung eines Phosphonat-Propharmakons in menschlichen PBMCs. Noch typischerer Weise wird das Phosphonat-Propharmakon gespalten, so dass ein Metabolit mit mindestens einer negativen Ladung bei physiologischem pH-Wert entsteht. Am Typischsten ist es, dass das Phosphonat-Propharmakon in menschlichen PBMCs enzymatisch gespalten wird und ein Phosphonat mit mindestens einem aktiven Wasserstoffatom der Form P-OH bildet. Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung besitzt A^3 die Formel:



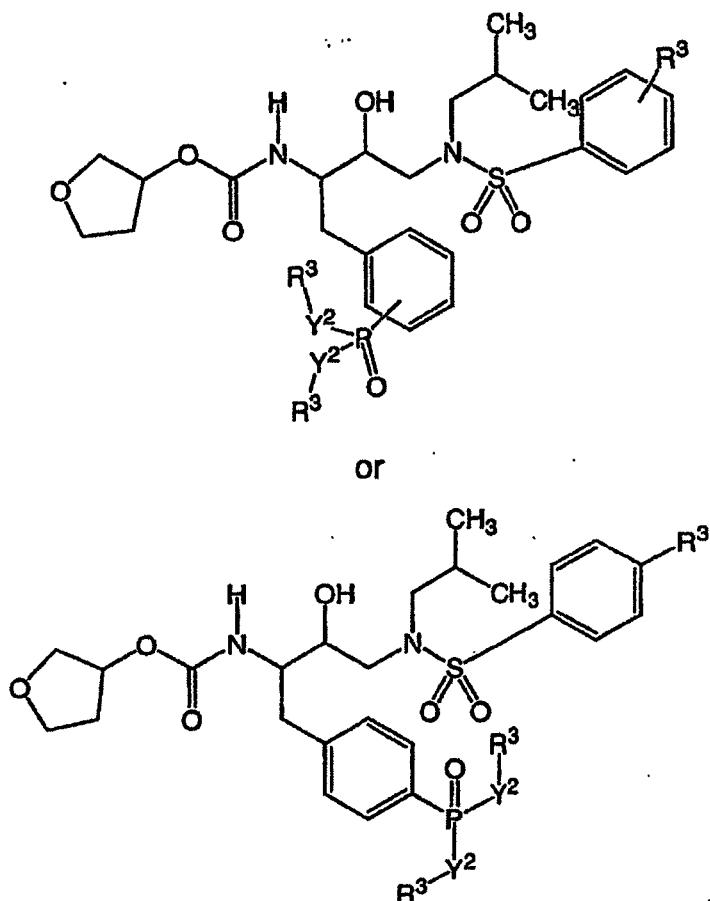
[0112] M12a ist von 0 verschieden und mindestens eine in der Verbindung vorhandene Phosphonat-Gruppe ist nicht direkt an W³ gebunden ist. Typischerer Weise ist das Phosphonat nicht direkt an W⁵ gebunden. In einer solchen Ausführungsform ist das Phosphoratom des Phosphonats nicht direkt an das Kohlenstoffatom eines Rings gebunden.

[0113] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung enthält ein Amprenavir-artiger Phosphonat-Protease-Inhibitor, wie oben in der Beschreibung und unten in den Ansprüchen beschrieben, eine A³-Gruppe der Formel:

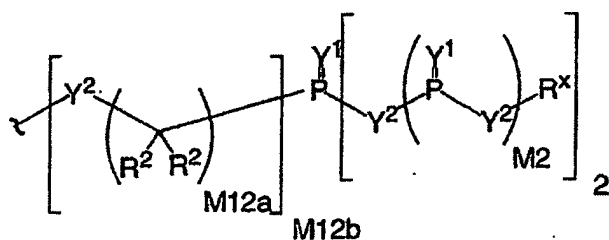


[0114] M12a ist von 0 verschieden und mindestens eine in der Verbindung vorhandene Phosphonat-Gruppe ist nicht direkt an W³ gebunden ist. Typischerer Weise ist das Phosphonat nicht direkt an W⁵ gebunden. In einer solchen Ausführungsform ist das Phosphoratom des Phosphonats nicht direkt an das Kohlenstoffatom eines Rings gebunden.

[0115] Eine Ausführungsform der Amprenavir-artigen Phosphonat-Proteaseinhibitoren, wie oben in der Beschreibung und unten in den Ansprüchen beschrieben, schließt Verbindungen der folgenden Formeln aus:

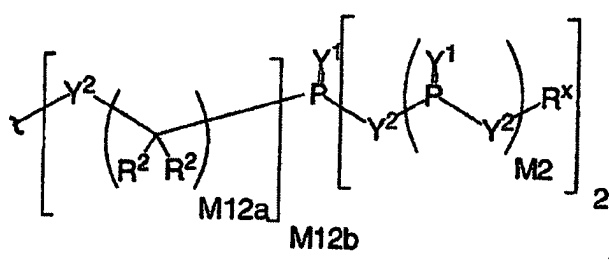


[0116] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung hat A³ die Formel:



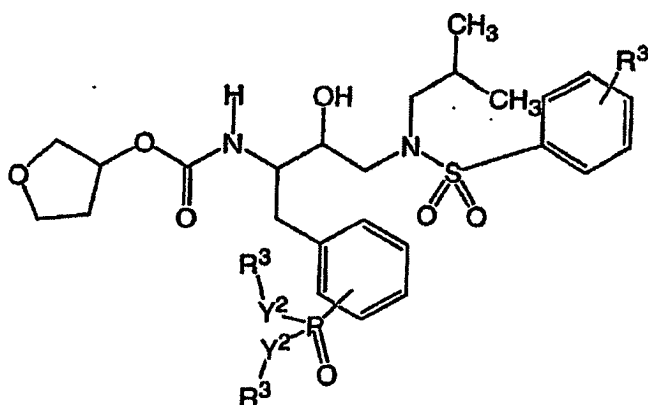
[0117] M12a ist von 0 verschieden und mindestens eine in der Verbindung vorhandene Phosphonat-Gruppe ist nicht direkt an W³ gebunden ist. Typischerer Weise ist das Phosphonat nicht direkt an W⁵ gebunden. In einer solchen Ausführungsform ist das Phosphoratom des Phosphonats nicht direkt an das Kohlenstoffatom eines Rings gebunden.

[0118] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung enthält ein Amprenavir-artiger Phosphonat-Protease-Inhibitor, wie oben in der Beschreibung und unten in den Ansprüchen beschrieben, eine A³-Gruppe der Formel:

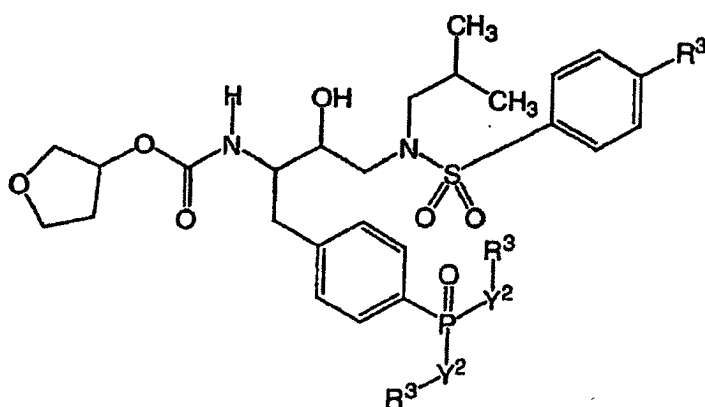


[0119] M12a ist von 0 verschieden und mindestens eine in der Verbindung vorhandene Phosphonat-Gruppe ist nicht direkt an W³ gebunden ist. Typischerer Weise ist das Phosphonat nicht direkt an W⁵ gebunden. In einer solchen Ausführungsform ist das Phosphoratom des Phosphonats nicht direkt an das Kohlenstoffatom eines Rings gebunden.

[0120] Eine Ausführungsform der Amprenavir-artigen Phosphonat-Protease-Inhibitoren, wie oben in der Beschreibung und unten in den Ansprüchen beschrieben, ist auf Verbindungen der folgenden Formeln gerichtet:



oder



Rekursive Substituenten

[0121] Ausgewählte Substituenten innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindungen liegen auf rekursive Weise vor. In diesem Kontext bedeutet "rekursiver Substituent", dass der Substituent eine weitere Instanz seiner selbst enthalten kann. Aufgrund der rekursiven Natur solcher Substituenten kann theoretisch eine große Anzahl von Verbindungen in jeder bestimmten Ausführungsform vorliegen. Zum Beispiel enthält R^x einen R^y -Substituenten. R^y kann R^2 sein, was seinerseits R^3 sein kann. Wenn für R^3 R^{3c} ausgewählt wird, dann kann eine zweite Instanz von R^x ausgewählt werden. Ein Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet der medizinischen Chemie erkennt, dass die Gesamtzahl solcher Substituenten durch die gewünschten Eigenschaften der beabsichtigten Verbindungen auf ein vernünftiges Maß beschränkt wird. Zu solchen Eigenschaften gehören z. B. ohne Beschränkung darauf physikalische Eigenschaften wie z. B. Molekulargewicht, Löslichkeit oder Log P, Anwendungseigenschaften wie Aktivität gegen das beabsichtigte Ziel und praktische Eigenschaften wie die Einfachheit der Herstellung.

[0122] Beispielhaft und ohne Beschränkung darauf sind W^3 , R^y und R^3 alle in bestimmten Ausführungsformen rekursive Substituenten. Typischerweise kann jeder von diesen unabhängig 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, oder 0 Mal in einer bestimmten Ausführungsform vorkommen. Typischerweise kann jeder von diesen unabhängig 12 Mal oder weniger häufig in einer bestimmten Ausführungsform vorkommen. Noch typischerweise kann W^3 0 bis 8 Mal, R^y 0 bis 6 Mal und R^3 0 bis 10 Mal in einer bestimmten Ausführungsform vorkommen. Noch typischerweise kommt W^3 0 bis 6 Mal, R^y 0 bis 4 Mal und R^3 0 bis 8 Mal in einer bestimmten Ausführungsform vor.

[0123] Rekursive Substituenten sind ein beabsichtigter Aspekt der Erfindung. Der Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet der medizinischen Chemie erkennt die Vielseitigkeit solcher Substituenten. Zu dem Grad, zu dem rekursive Substituenten in einer Ausführungsform der Erfindung vorliegen, wird die Gesamtzahl wie oben beschrieben bestimmt.

Schutzgruppen

[0124] Im Kontext der vorliegenden Erfindung umfassen Ausführungsformen von Schutzgruppen Propharmakon-Gruppen und chemische Schutzgruppen.

[0125] Schutzgruppen sind verfügbar, allgemein bekannt und verwendet, und werden gewünschtenfalls verwendet, um Nebenreaktionen mit der geschützten Gruppe während der synthetischen Verfahren, d. h. Wege oder Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, zu verhindern. Zum größten Teil hängt die Entscheidung, welche Gruppen geschützt werden sollen, wann sie geschützt werden sollen, und welche Natur die chemischen Schutzgruppen "PRT haben, von der Chemie der Reaktion ab, gegen die geschützt werden soll (z. B. saure, basische, oxidative, reduktive oder andere Bedingungen) und von der gewünschten Richtung der Synthese. Die PRT-Gruppen brauchen, wenn die Verbindungen mit mehrfach PRT substituiert ist, nicht die gleichen zu sein, und sind es im Allgemeinen nicht. Im Allgemeinen werden PRT verwendet, um funktionelle Gruppen wie z. B. Carboxyl-, Hydroxyl- oder Amino-Gruppen zu schützen und auf diese Weise Nebenreaktionen zu verhindern oder auf andere Weise die Synthese-Effizienz zu steigern. Die Reihenfolge der Entschützung zur Gewinnung freier, ungeschützter Gruppen hängt von der gewünschten Synthese-Richtung und den anzutreffenden Reaktionsbedingungen ab und kann in jeder beliebigen vom Fachmann festgelegten Reihenfolge erfolgen.

[0126] Verschiedene funktionale Gruppen der erfindungsgemäßen Verbindungen können Schutzgruppen sein. Zum Beispiel können Schutzgruppen für -OH-Gruppen (ob Hydroxyl, Carbonsäure, Phosphonsäure, oder andere Funktionen) Ausführungsformen von "Ether- oder Ester-bildende Gruppen" sein. Ether- oder Ester-bildende Gruppen sind im Stande, als chemische Schutzgruppen in den hier dargestellten Synthese-Schemata zu fungieren. Jedoch sind einige Hydroxyl- und Thio-Schutzgruppen weder Ether- noch Ester-bildende Gruppen, wie der Fachmann erkennt, und sind in die unten beschriebenen Amide eingeschlossen.

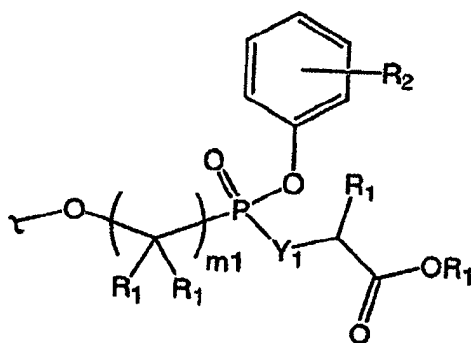
[0127] Eine sehr große Anzahl von Hydroxyl-Schutzgruppen und Amid-bildenden Gruppen und entsprechende chemische Spaltungsreaktionen sind beschrieben in "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Siehe auch Kocienski, Philip J.; "Protecting Groups" (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), das hier durch Bezugnahme in seiner Gesamtheit eingeschlossen ist. Insbesondere Chapter 1, Protecting Groups: Ein Überblick, Seiten 1–20, Chapter 2, Hydroxyl-Schutzgruppen, Seiten 21–94, Chapter 3, Diol-Schutzgruppen, Seiten 95–117, Chapter 4, Carboxyl-Schutzgruppen, Seiten 118–154, Chapter 5, Carbonyl-Schutzgruppen, Seiten 155–184. Für Schutzgruppen für Carbonsäure, Phosphonsäure, Phosphonat, Sulfonsäure und andere Schutzgruppen für Säuren siehe Greene, wie nachfolgend dargestellt. Zu solchen Gruppen gehören beispielhaft und ohne Beschränkung darauf, Ester, Amide, Hydrazide und dergleichen.

Ether und Ester bildende Schutzgruppen

[0128] Zu Ester bildenden Gruppen gehören: (1) Phosphonatester bildende Gruppen wie Phosphonamidatester, Phosphorothioatester, Phosphonatester und Phosphon-bis-amidat; (2) Carbonsäure-bildende Gruppen, und (3) Schwefelester bildende Gruppen wie z. B. Sulfonat, Sulfat und Sulfinat.

[0129] Die Phosphonatreste der erfindungsgemäßen Verbindungen können Propharmaka-Reste sein oder nicht, d. h., sie können hydrolytischer oder enzymatischer Spaltung oder Modifikation zugänglich oder nicht zugänglich sein. Bestimmte Phosphonat-Reste sind unter den meisten oder fast allen metabolischen Bedingungen stabil. Zum Beispiel kann ein Dialkylphosphonat, bei dem die Alkyl-Gruppen zwei oder mehr Kohlenstoffatome aufweisen, in vivo in Folge einer langsamen Hydrolysegeschwindigkeit eine bemerkenswerte Stabilität haben.

[0130] Im Kontext der Phosphonat-Propharmaka-Reste wurde eine große Anzahl von strukturell unterschiedlichen Propharmaka für Phosphonsäuren beschrieben (Freeman and Ross in Progress in Medicinal Chemistry 34: 112–147 (1997) und werden vom Bereich der vorliegenden Erfindung umfasst. Eine beispielhafte Ausführungsform einer Phosphonatester-bildenden Gruppe ist der Phenyl-Carbocyclus in der Substruktur A3 mit der Formel:



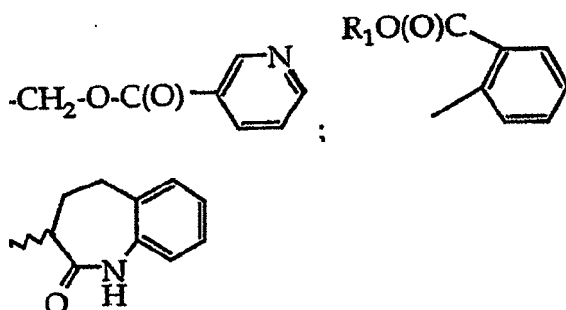
wobei m_1 für 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 steht, und der Phenyl-Carbocyclus mit 0 bis 3 R_2 -Gruppen substituiert ist. Auch wird in dieser Erfindung, wenn Y_1 für 0 steht, ein Lactatester gebildet. Alternativ resultieren, wenn Y_1 für $N(R_2)$, $N(OR_2)$ oder $N(N(R_2)_2)$ steht, Phosphonamidatester. R_1 kann für H oder C_1 - C_{12} -Alkyl stehen. Die logisch folgende beispielhafte Substruktur A³ ist mit den Substituenten Y^1 , R^1 und R^2 in die Erfindung eingeschlossen.

[0131] In ihrer Ester bildenden Rolle ist eine Schutzgruppe typischerweise an eine beliebige Säuregruppe gebunden wie z. B. ohne Beschränkung darauf eine $-CO_2H$ oder $-C(S)OH$ -Gruppe, wodurch ein $-CO_2R^x$ entsteht, wobei R^x wie hier definiert ist. R^x umfasst z. B. auch die in WO95/07920 aufgelisteten Ester-Gruppen.

[0132] Zu Beispielen für Schutzgruppen gehören:

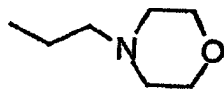
C_3 - C_{12} -Heterocyclus (oben beschrieben) oder Aryl. Diese aromatischen Gruppen sind optional polycyclisch oder monocyclisch. Zu Beispielen gehören Phenyl, Spiryl, 2- und 3-Pyrrolyl, 2- und 3-Thienyl, 2- und 4-Imidazolyl, 2-, 4- und 5-Oxazolyl, 3- und 4-Isoxazolyl, 2-, 4- und 5-Thiazolyl, 3-, 4- und 5-Isotiazolyl, 3- und 4-Pyrazolyl, 2-, 2-, 3- und 4-Pyridinyl, und 1-, 2-, 4- und 5-Pyrimidinyl,

C_3 - C_{12} -Heterocyclus oder Aryl substituiert mit Halo, R^1 , R^1 -O- C_1 - C_{12} -Alkylen, C_1 - C_{12} -Alkoxy, CN, NO_2 , OH, Carboxy, Carboxyester, Thiol, Thioester, C_1 - C_{12} -Haloalkyl (1-6 Halogenatome), C_2 - C_{12} -Alkenyl oder C_2 - C_{12} -Alkynyl. Solche Gruppen schließen ein 2-, 3- und 4-Alkoxyphenyl (C_1 - C_{12} -Alkyl), 2-, 3- und 4-Methoxyphenyl, 2-, 3- und 4-Ethoxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Diethoxyphenyl, 2- und 3-Carboethoxy-4-hydroxyphenyl, 2- und 3-Ethoxy-4-hydroxyphenyl, 2- und 3-Ethoxy-5-hydroxyphenyl, 2- und 3-Ethoxy-6-hydroxyphenyl, 2-, 3- und 4-O-Acetylphenyl, 2-, 3- und 4-Dimethylaminophenyl, 2-, 3- und 4-Methylmercaptophenyl, 2-, 3- und 4-Halophenyl (einschließlich 2-, 3- und 4-Fluorphenyl und 2-, 3- und 4-Chlorphenyl), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Biscarboxyethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Dimethoxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Dihalophenyl (einschließlich 2,4-Difluorphenyl und 3,5-Difluorphenyl), 2-, 3- und 4-Haloalkyl-Phenyl (1 bis 5 Halogenatome, C_1 - C_{12} -Alkyl einschließlich 4-Trifluormethylphenyl), 2-, 3- und 4-Cyanophenyl, 2-, 3- und 4-Nitrophenyl, 2-, 3- und 4-Haloalkylbenzyl (1 bis 5 Halogenatome, C_1 - C_{12} -Alkyl einschließlich 4-Trifluormethylbenzyl und 2-, 2- und 4-Trichlormethylphenyl und 2-, 3- und 4-Trichlormethylphenyl), 4-N-methylpiperidinyl, 3-N-Methylpiperidinyl, 1-Ethylpiperazinyl, Benzyl, Alkylsalicylphenyl (C_1 - C_4 -Alkyl einschließlich 2-, 3- und 4-Ethylsalicylphenyl), 2-, 3- und 4-Acetylphenyl, 1,8-Dihydroxynaphthyl ($-C_{10}H_6-OH$) und Aryloxyethyl [C_6 - C_9 -Aryl(einschließlich Phenoxyethyl)], 2,2'-Dihydroxybiphenyl, 2-, 2- und 4-N,N-Dialkylaminphenol, $-C_6H_4CH_2-N(CH_3)_2$, Trimethoxybenzyl, Triethoxybenzyl, 2-AlkylPyridinyl(C_{1-4} -Alkyl);



C_4 - C_8 -Ester von 2-Carboxylphenyl; und C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_6 -Aryl (einschließlich Benzyl, $-CH_2$ -Pyrrolyl, $-CH_2$ -Thienyl, $-CH_2$ -Imidazolyl, $-CH_2$ -Oxazolyl, $-CH_2$ -Isoxazolyl, $-CH_2$ -Thiazolyl, $-CH_2$ -Isotiazolyl, $-CH_2$ -Pyrazolyl, $-CH_2$ -Pyridinyl und $-CH_2$ -Pyrimidinyl) wobei die Aryleinheit mit 3 bis 5 Halogenatomen oder 1 bis 2 Atomen oder Gruppen substituiert ist, ausgewählt unter Halogen, C_1 - C_{12} -Alkoxy (einschließlich Methoxy und Ethoxy), Cyano, Nitro, OH, C_1 - C_{12} -Haloalkyl (1 bis 6 Halogenatome einschließlich $-CH_2CCl_3$), C_1 - C_{12} -Alkyl (einschließlich Methyl und Ethyl), C_2 - C_{12} -Alkynyl oder C_2 - C_{12} -Alkynyl; Alkoxyethyl [C_1 - C_6 -Alkyl einschließlich $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ (Methoxyethyl)]; Alkyl substituiert durch eine der Gruppen wie zuvor für Aryl erwähnt, beson-

ders OH oder durch 1 bis 3 Halogenatome (einschließlich $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, und $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$);



; -N-2-Propylmorpholin, 2,3-Dihydro-o-hydroxyinden, Sesamol, Catechol Monoester, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)_2$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{R}^1)$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{O})_2(\text{R}^1)$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^1)-\text{CH}_2(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^1)$, Cholesteryl, Enolpyruvat ($\text{HOOC}-\text{C}(\text{=CH}_2)-$), Glycerol;

ein Monosaccharid mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, ein Disaccharid oder Oligosaccharid (3 bis 9 Monosaccharid-Reste);

Triglyceride wie α -D- β -Diglyceride (wobei die Glycerid-Lipide bildende Fettsäure natürlich vorkommt, gesättigt oder ungesättigte C_6 - C_{26} -, C_6 - C_{18} - oder C_6 - C_{10} -Fettsäuren sind wie z. B. Linol-säure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Palmitoleinsäure, Linolensäure und ähnliche Fettsäuren), die über einen Glyceryl-Sauerstoff des Triglycerids an das Acyl der Ausgangsverbindung gebunden sind;

Phospholipide, die über das Phosphat des Phospholipids mit der Carboxyl-Gruppe verbunden sind;

Phthalidyl (in **Fig. 1** von Clayton et al., Antimicrob. Agents Chemo. (1974) 5(6):6070-671 dargestellt);

cyclische Carbonate wie z. B. (5- R_d -2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylester (Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull. (1984) 32(6) 2241-2248) wobei R_d für R_1 , R_4 oder Aryl steht; und

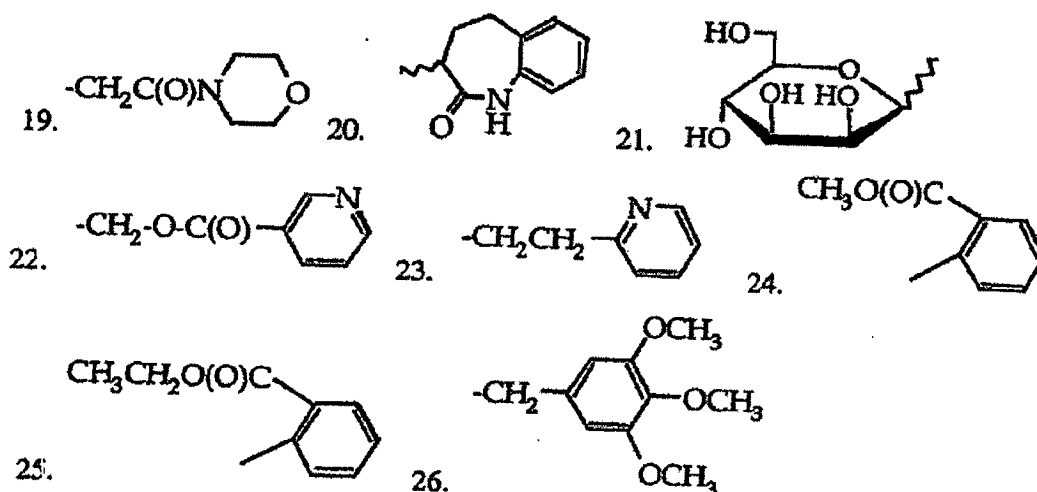


[0133] Die Hydroxylgruppen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind gewünschtenfalls mit einer der in WO94/21604 offenbarten Gruppen III, IV oder V oder mit Isopropyl substituiert.

[0134] Als weitere Ausführungsformen listet Tabelle A Beispiele für Schutzgruppenester-Reste auf, die z. B. über Sauerstoff an $-\text{C}(\text{OO}-$ und $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-)_2$ -Gruppen gebunden werden können. Es werden auch mehrere Amide dargestellt, die direkt an $-\text{C}(\text{O})-$ oder $-\text{P}(\text{O})_2$ gebunden sind. Ester der Strukturen 1-5, 8-10 und 16, 17, 19-22 werden synthetisiert, indem man die hier dargestellte Verbindung mit freiem Hydroxyl mit dem korrespondierenden Halogenid (Chlorid oder Acylchlorid oder dergleichen) und N,N-Dicyclohexyl-N-morpholincarboxamidin (oder einer anderen Base wie DBU, Triethylamin, CsCO_3 , N,N-Dimethylanilin und dergleichen) in DMF (oder einem anderen Lösungsmittel wie Acetonitril oder N-Methylpyrrolidon) reagieren lässt. Wenn die zu schützende Verbindung ein Phosphonat ist, werden die Ester mit der Struktur 5-7, 11, 12, 21 und 23-26 synthetisiert, indem man den Alkohol oder das Alkoxidsalz (oder die entsprechende Amine im Fall von Verbindungen wie 13, 14 und 15) mit den Monochlorphosphonaten oder Dichlorphosphonaten (oder einem anderen aktivierten Phosphonat) umsetzt.

Tabelle A

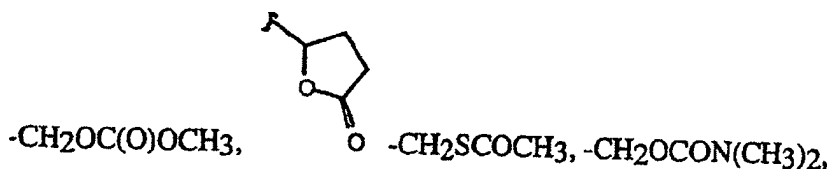
- | | |
|--|--|
| 1. $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)_2^*$ | 10. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ |
| 2. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{R}_1)$ | 11. $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$ |
| 3. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}_1)$ | 12. $-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 4. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ | 13. $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 5. 3-cholesteryl | 14. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 6. 3-pyridyl | 15. $-\text{NHR}_1$ |
| 7. N-ethylmorpholino | 16. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$ |
| 8. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ | 17. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |
| 9. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 18. $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{H}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)-\text{CH}_2-(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)^*$ |



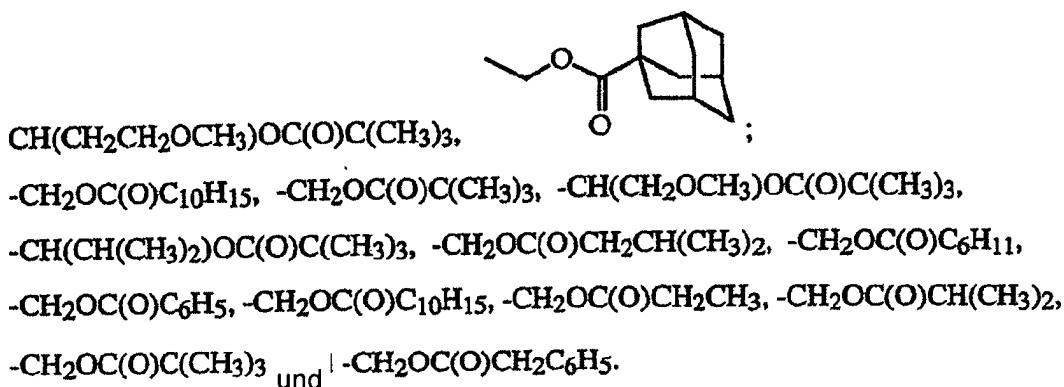
#-chirales Zentrum ist (R), (S) oder Racemat.

[0135] Andere zur Verwendung geeignete Ester sind in EP 632048 beschrieben.

[0136] Zu den Schutzgruppen gehören auch "Doppelester", die Profunktionalitäten wie z. B.



oder Alkyl- oder Arylacyloxyalkyl-Gruppen der Struktur- $\text{CH}(\text{R}^1 \text{ oder } \text{W}^5)\text{O}((\text{CO})\text{R}^{37})$ oder $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ oder } \text{W}^5)((\text{CO})\text{OR}^{38})$ (verbunden mit dem Sauerstoff der Säure-Gruppe), wobei R^{37} und R^{38} Alkyl-, Aryl, oder Alkylaryl-Gruppen sind (siehe U. S. Patent Nr. 4,968,788) bilden. R^{37} und R^{38} sind oftmals voluminöse Gruppen wie verzweigtes Alkyl, ortho-substituiertes Aryl, meta-substituiertes Aryl, oder Kombinationen davon, einschließlich normaler, sekundärer, Iso- und tertiärer Alkylgruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen. Ein Beispiel ist die Pivaloyloxymethyl-Gruppe. Diese sind für Propharmaka zur oralen Verabreichung besonders nützlich. Zu Beispielen solcher nützlicher Schutzgruppen gehören Alkylacyloxymethylester und ihre Derivate, einschließlich Formeln Seite 41:



[0137] Zu Propharmaka-Zwecken ist der typischerweise ausgewählte Ester ein in der Vergangenheit für antibiotische Pharmaka verwendeter Ester, insbesondere einer der cyclischen Carbonate, Doppelester oder Phthalidyl-, Aryl- oder Alkylester.

[0138] In einigen Ausführungsformen ist die geschützte Säuregruppe ein Ester der Säuregruppe und der Rest einer Hydroxyl-enthaltenden funktionellen Gruppe. In anderen Ausführungsformen wird eine Aminoverbindung verwendet, um die Säurefunktionalität zu schützen. Die Reste geeigneter Hydroxyl- oder Amino-enthaltender funktioneller Gruppen sind oben dargestellt oder werden in WO 95/07920 beschrieben. Von besonderem Interesse sind die Reste von Aminosäuren, Aminosäureestern, Polypeptiden oder Arylalkoholen. Typische Aminosäure-, Polypeptid- und Carboxyl-veresterte Aminosäure-Reste sind auf den Seiten 11 bis 18 und in dem darauf bezogenen Text der WO95/07920 als Gruppen L1 oder L2 beschrieben. Die WO 95/07920 lehrt ausdrück-

lich die Amidate von Phosphonsäuren, aber es versteht sich, dass solche Amidate mit allen der hier dargestellten Säuregruppen und den in der WO 95/07920 dargestellten Aminosäure-Resten gebildet werden.

[0139] Typische Ester zum Schutz von Säurefunktionen sind auch in der WO 95/07920 beschrieben, wobei sich wiederum versteht, dass die gleichen Ester mit den hier beschriebenen Säuregruppen gebildet werden können, wie mit dem Phosphonat der 920-Veröffentlichung. Typische Estergruppen sind mindestens auf den Seiten 89–93 der WO 95/07920 (als R³¹ oder R³⁵), in der Tabelle auf Seite 105, und den Seiten 21–23 (als R) definiert. Von besonderem Interesse sind Ester von unsubstituiertem Aryl wie Phenyl oder Arylalkyl wie z. B. Benzyl, oder Hydroxy-, Halo-, Alkoxy-, Carboxy-, und/oder Alkylestercarboxy-substituiertem Aryl oder Alkylaryl, insbesondere Phenyl, ortho-Ethoxyphenyl, oder C₁-C₄-Alkylestercarboxyphenyl (Salicylat C₁-C₁₂-Alkylester).

[0140] Die geschützten Säuregruppen sind insbesondere bei Verwendung der Ester aus WO 95/07920 als Propharmaka zur oralen Verabreichung verwendbar. Jedoch ist es nicht essentiell, dass die Säuregruppe geschützt ist, damit die erfindungsgemäßen Verbindungen auf oralem Weg wirksam verabreicht werden können. Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen mit geschützten Gruppen, insbesondere Aminosäureamidaten oder substituierten und unsubstituierten Arylestern, systemisch oder oral verabreicht werden, sind sie in vivo zu hydrolytischer Spaltung im Stande, die die freie Säure liefert.

[0141] Eine oder mehrere der Säurehydroxyl-Gruppen sind geschützt. Wenn mehr als eine Säurehydroxyl-Gruppe geschützt ist, dann werden gleichartige oder verschiedene Schutzgruppen verwendet, d. h. die Ester können verschieden oder gleichartig sein oder es kann eine Mischung von Amidat und Ester verwendet werden.

[0142] Zu typischen von Greene (Seiten 14–118) beschriebenen Hydroxy-Schutzgruppen gehören substituierte Methyl- und Alkylether, substituierte Benzylether, Silylether, Ester einschließlich Sulfonsäureester und Carbonate. Zum Beispiel:

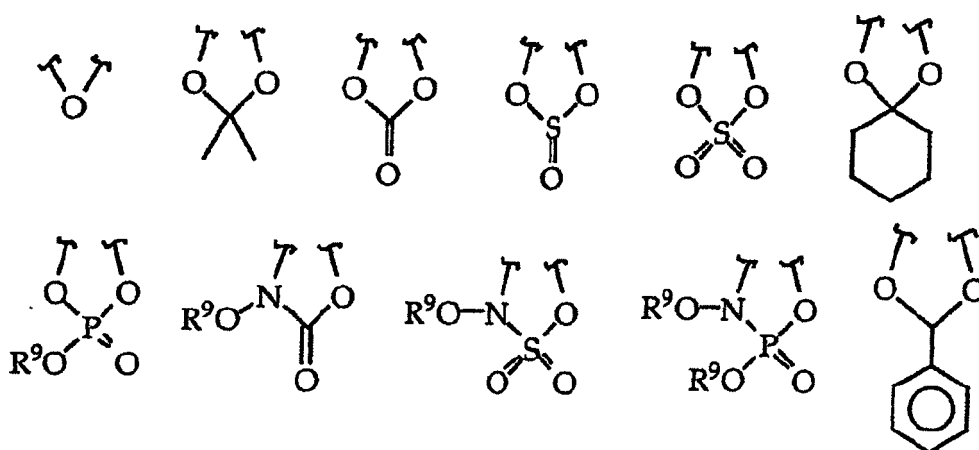
- Ether (Methyl, t-butyl, Allyl);
- Substituierte Methylether (Methoxymethyl, Methylthiomethyl, t-Butylthiomethyl, (Phenyldimethylsilyl)methoxymethyl, Benzyloxymethyl, p-Methoxybenzyloxymethyl, (4-Methoxyphenoxy)methyl, Guaiacolmethyl, t-Butoxymethyl, 4-Pentenylloxymethyl, Siloxymethyl, 2-Methoxyethoxymethyl, 2,2,2-Trichlorethoxymethyl, Bis(2-chlorethoxy)methyl, 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, Tetrahydropyranyl, 3-Bromotetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, 1-Methoxycyclohexyl, 4-Methoxytetrahydropyranyl, 4-Methoxytetrahydrothiopyranyl, 4-Methoxytetrahydrothiopyranyl S,S-Dioxido, 1-[(2-Chlor-4-methyl)phenyl]-4-methoxypiperidin-4-yl, 1,4-Dioxan-2-yl, Tetrahydrofuran-yl, Tetrahydrothiofuran-yl, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl));
- Substituierte Ethylether (1-Ethoxyethyl, 1-(2-Chlorethoxy)ethyl, 1-Methyl-1-methoxyethyl, 1-Methyl-1-benzyloxyethyl, 1-Methyl-1-benzyloxy-2-fluoroethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, 2-Trimethylsilylethyl, 2-(Phenylselenyl)ethyl,
- p-Chlorphenyl, p-Methoxyphenyl, 2,4-Dinitrophenyl, Benzyl);
- Substituierte Benzylether (p-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, o-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyl, p-Halo-benzyl, 2,6-Dichlorbenzyl, p-Cyanobenzyl, p-Phenylbenzyl, 2- and 4-Picolyl, 3-Methyl-2-picolyl N-Oxido, Diphenylmethyl, p,p'-Dinitrobenzhydryl, 5-Dibenzosuberyl, Triphenylmethyl, α-Naphthylidiphenylmethyl, p-methoxyphenyldiphenylmethyl, Di(p-methoxyphenyl)phenylmethyl, Tri(p-methoxyphenyl)methyl, 4-(4'-Bromophenacyloxy)phenyldiphenylmethyl, 4,4',4''-Tris(4,5-dichlorphthalimidophenyl)methyl, 4,4',4''-Tris(levulinoyloxyphenyl)methyl, 4,4',4''-Tris(benzoyloxyphenyl)methyl, 3-(Imidazol-1-ylmethyl)bis(4',4''-dimethoxyphenyl)methyl, 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-1'-pyrenylmethyl, 9-Anthryl, 9-(9-Phenyl)xanthenyl, 9-(9-Phenyl-10-oxo)anthryl, 1,3-Benzodithiolan-2-yl, Benzisothiazolyl S,S-Dioxido);
- Silylether (Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, Dimethylisopropylsilyl, Diethylisopropylsilyl, Dimethylhexylsilyl, t-Butyldimethylsilyl, t-Butyldiphenylsilyl, Tribenzylsilyl, Tri-p-xylylsilyl, Triphenylsilyl, Diphenylmethylsilyl, t-Butylmethoxyphenylsilyl);
- Ester (Formiat, Benzoylformiat, Acetat, Choroacetat, Dichloracetat, Trichloracetat, Trifluoracetat, Methoxyacetat, Triphenylmethoxyacetat, Phenoxyacetat, p-Chlorphenoxyacetat, p-poly-Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, 4-Oxopentanoat (Levulinat), 4,4-(Ethylenedithio)pentanoat, Pivaloat, Adamantoat, Crotonat, 4-Methoxycrotonat, Benzoat, p-Phenylbenzoat, 2,4,6-Trimethylbenzoat (Mesitoat));
- Carbonate (Methyl, 9-Fluorenylmethyl, Ethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-(Phenylsulfonyl)ethyl, 2-(Triphenylphosphonio)ethyl, Isobutyl, Vinyl, Allyl, p-Nitrophenyl, Benzyl, p-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, o-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyl, S-Benzyl Thiocarbonate, 4-Ethoxy-1-naphthyl, Methyl Dithiocarbonate);
- Gruppen mit unterstützter Spaltung (2-Iodobenzoat, 4-Azidobutytrat, 4-Nitro-4-methylpentanoat, o-(Dibro-

momethyl)benzoat, 2-Formylbenzenesulfonat, 2-(Methylthiomethoxy)ethylcarbonate, 4-(Methylthiomethoxy)butyrate, 2-(Methylthiomethoxymethyl)benzoat); Verschiedene Ester (2,6-Dichlor-4-methylphenoxyacetat, 2,6-Dichlor-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxyacetat, 2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxyacetat, Chlordiphenylacetat, Isobutyrat, Monosuccinat, (E)-2-Methyl-2-butenolat (Tigloal), o-(Methoxycarbonyl)benzoat, p-poly-Benzoat, α -Naphthoat, Nitrat, Alkyl A,N,N',N'-Tetramethylphosphorodiamidat, N-Phenylcarbamate, Borat, Dimethylphosphinothioyl, 2,4-Dinitrophenylsulfonat); und
– Sulfonate (Sulfat, Methanesulfonat (Mesylat), Benzylsulfonat, Tosylat).

[0143] Typische 1,2-Diol-Schutzgruppen (bei denen im Allgemeinen 2 OH-Gruppen mit der schützenden Funktionalität zusammen genommen werden) sind beschrieben in Greene auf Seiten 118–142 und umfassen cyclische Acetale und Ketale (Methylen, Ethylen, 1-t-Butylethylen, 1-Phenylethylen, (4-Methoxyphenyl)ethylen, 2,2,2-Trichlorethylen, Acetonid (Isopropyliden), Cyclopentyliden, Cyclohexyliden, Cycloheptyliden, Benzyliden, p-Methoxybenzyliden, 2,4-Dimethoxybenzyliden, 3,4-Dimethoxybenzyliden, 2-Nitrobenzyliden); cyclische ortho-Ester (Methoxymethylen, Ethoxymethylen, Dimethoxymethylen, 1-Methoxyethylen, 1-Ethoxyethylen, 1,2-Dimethoxyethylen, α -Methoxybenzyliden, 1-(N,N-Dimethylamino)ethylen-Derivate, α -(N,N-Dimethylamino)benzyliden-Derivate, 2-Oxacyclopentyliden); Silyl-Derivate (Di-t-butylsilylen-Gruppe, 1,3-(1,1,3,3-Tetraisopropylidisiloxanylen), und Tetra-t-butoxydisiloxan-1,3-diyliden), cyclische Carbonate, cyclische Boronate, Ethylboronat und Phenylboronat.

[0144] Typischerweise gehören zu 1,2-Diol-Schutzgruppen die in Tabelle B dargestellten, und noch typischer, Epoxide Acetonide, cyclische Ketale und Arylacetale.

Tabelle B



wobei R⁹ für C₁-C₆-Alkyl steht.

Aminoschutzgruppen

[0145] Zu einem anderen Satz von Schutzgruppen gehören alle typischen Aminoschutzgruppen, die von Greene auf Seiten 315–385 beschrieben sind. Hierzu gehören:

- Carbamate: (Methyl und Ethyl, 9-Fluorenylmethyl, 9-(2-Sulfo)fluorenylmethyl, 9-(2,7-dibromo)fluorenylmethyl, 2,7-di-t-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]methyl, 4-methoxyphenacyl);
- Substituiertes Ethyl: (2,2,2-Trichloroethyl, 2-Trimethylsilylethyl, 2-Phenylethyl, 1-(1-Adamantyl)-1-methylethyl, 1,1-Dimethyl-2-haloethyl, 1,1-Dimethyl-2,2-dibromoethyl, 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichloroethyl, 1-Methyl-1-(4-biphenyl)ethyl, 1-(3,5-Di-t-butylphenyl)-1-methylethyl, 2-(2'- und 4'-Pyridyl)ethyl, 2-(N,N-Dicyclohexylcarboxamido)ethyl, t-Butyl, 1-Adamantyl, Vinyl, Allyl, 1-Isopropylallyl, Cinnamyl, 4-Nitrocinnamyl, 8-quinolyl, N-Hydroxypiperidinyll, Alkyldithio, Benzyl, p-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzyl, p-Bromobenzyl, p-Chlorobenzyl, 2,4-Dichlorobenzyl, 4-methylsulfinylbenzyl, 9-anthrylmethyl, diphenylmethyl);
- Gruppen mit unterstützter Spaltung: (2-Methylthioethyl, 2-Methylsulfonylethyl, 2-(p-Toluenesulfonyl)ethyl, [2-(1,3-Dithianyl)]methyl, 4-Methylthiophenyl, 2,4-Dimethylthiophenyl, 2-Phosphonioethyl, 2-Triphenylphosphonioisopropyl, 1,1-Dimethyl-2-cyanoethyl, m-Chloro-p-acyloxybenzyl, p-(Dihydroxyboryl)benzyl, 5-Benzisoxazolylmethyl, 2-(Trifluoromethyl)-6-chromonylmethyl);
- Zu photolytischer Spaltung befähigte Gruppen: (m-Nitrophenyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, o-Nitrobenzyl, 3,4-Dimethoxy-6-nitrobenzyl, Phenyl(o-nitrophenyl)methyl); Urea-Typ-Derivate (phenothiazinyl-(10)-carbonyl, N'-p-toluenesulfonylarrinocarbonyl, N'-phenylaminothiocarbonyl);
- Verschiedene Carbamate: (t-Amyl, S-benzylthiocarbamate, p-Cyanobenzyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cyc-

lopentyl, Cyclopropylmethyl, p-Decyloxybenzyl, Diisopropylmethyl, 2,2-Dimethoxycarbonylvinyl, o-(N,N-dimethylcarboxamido)benzyl, 1,1-Dimethyl-3-(N,N-dimethylcarboxamido)propyl, 1,1-dimethylpropynyl, Di(2-pyridyl)methyl, 2-Furanylmethyl, 2-Iodoethyl, Isobornyl, Isobutyl, Isonicotinyl, p-(p'-Methoxyphenylazo)benzyl, 1-Methylcyclobutyl, 1-Methylcyclohexyl, 1-Methyl-1-cyclopropylmethyl, 1-Methyl-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl, 1-methyl-1-(p-phenylazophenyl)ethyl, 1-Methyl-1-phenylethyl, 1-Methyl-1-(4-pyridyl)ethyl, Phenyl, p-(Phenylazo)benzyl, 2,4,6-Tri-t-butylphenyl, 4-(Trimethylammonium)benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl);

– Amide: (N-Formyl, N-Acetyl, N-Choroacetyl, N-Trichoroacetyl, N-Trifluoroacetyl, N-Phenylacetyl, N-3-Phenylpropionyl, N-Picolinoyl, N-3-Pyridylcarboxamide, N-Benzoylphenylalanyl, N-Benzoyl, N-p-Phenylbenzoyl);

– Amide mit unterstützter Spaltung: (N-o-nitrophenylacetyl, N-o-nitrophenoxyacetyl, N-Acetoacetyl, (N'-Dithiobenzyloxycarbonylamino)acetyl, N-3-(p-Hydroxyphenyl)propionyl, N-3-(o-Nitrophenyl)propionyl, N-2-Methyl-2-(o-nitrophenoxy)propionyl, N-2-Methyl-2-(o-phenylazophenoxy)propionyl, N-4-Chlorbutyryl, N-3-Methyl-3-nitrobutyryl, N-o-Nitrocinnamoyl, N-Acetylmethionine, N-o-Nitrobenzoyl, N-o-(Benzoyloxymethyl)benzoyl, 4,5-Diphenyl-3-oxazolin-2-on);

– Cyclische Imid-Derivate: (N-Phthalimid, N-Dithiasuccinoyl, N-2,3-Diphenylmaleoyl, N-2,5-Dimethylpyrrol, N-1,1,4,4-Tetramethyldisilylazacyclopentan-Addukt, 5-substituiertes 1,3-Dimethyl-1,3,5-triazacyclohexan-2-on, 5-substituiertes 1,3-Dibenzyl-1,3,5-triazacyclohexan-2-on, 1-substituiertes 3,5-Dinitro-4-pyridon);

– N-Alkyl und N-Arylamine: (N-Methyl, N-Allyl, N-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, N-3-Acetoxypropyl, N-(1-Isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl), Quaternary Ammoniumsalze, N-Benzyl, N-Di(4-methoxyphenyl)methyl, N-5-Dibenzosuberyl, N-Triphenylmethyl, N-(4-Methoxyphenyl)diphenylmethyl, N-9-Phenylfluorenyl, N-2,7-Dichlor-9-fluorenylmethylene, N-Ferrocenylmethyl, N-2-Picolylamin N'-oxide);

– Imin-Derivate: (N-1,1-Dimethylthiomethylen, N-Benzyliden, N-p-Methoxybenzyliden, N-Diphenylmethylen, N-[(2-Pyridyl)mesityl]methylen, N,(N',N'-Dimethylaminomethylen, N,N'-Isopropyliden, N-p-Nitrobenzyliden, N-Salicyliden, N-5-Chlorsalicyliden, N-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)phenylmethylen, N-Cyclohexyliden);

– Enamin-Derivate: (N-(5,5-Dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl));

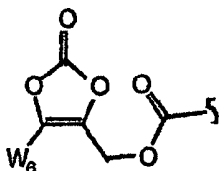
– N-Metall-Derivate (N-Boran-Derivate, N-Diphenylboronsäure-Derivates, N-[Phenyl(pentacarbonylchromium- oder -tungsten)]carbenyl, N-Kupfer- oder N-Zinkchelate);

– N-N-Derivate: (N-Nitro, N-Nitroso, N-Oxide);

– N-P-Derivate: (N-Diphenylphosphinyl, N-Dimethylthiophosphinyl, N-Diphenylthiophosphinyl, N-Dialkylphosphoryl, N-Dibenzylphosphoryl, N-Diphenylphosphoryl);

– N-Si-Derivate, N-S-Derivate, und N-Sulfonyl-Derivate: (N-Benzenesulfonyl, N-o-Nitrobenzolsulfonyl, N-2,4-Dinitrobenzolsulfonyl, N-Pentachlorbenzolsulfonyl, N-2-Nitro-4-methoxybenzolsulfonyl, N-Triphenylmethylsulfonyl, N-3-Nitropyridinesulfonyl); und N-Sulfonyl-Derivate (N-p-Toluenesulfonyl, N-Benzolsulfonyl, N-2,3,6-Trimethyl-4-methoxybenzolsulfonyl, N-2,4,6-Trimethoxybenzolsulfonyl, N-2,6-Dimethyl-4-methoxybenzolsulfonyl, N-Pentamethylbenzolsulfonyl, N-2,3,5,6-Tetramethyl-4-methoxybenzolsulfonyl, N-4-Methoxybenzolsulfonyl, N-2,4,6-Trimethylbenzolsulfonyl, N-2,6-Dimethoxy-4-methylbenzolsulfonyl, N-2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl, N-Methansulfonyl, N-β-Trimethylsilyethanesulfonyl, N-9-Anthracensulfonyl, N-4-(4',8'-Dimethoxynaphthylmethyl)benzolsulfonyl, N-Benzylsulfonyl, N-Trifluoromethylsulfonyl, N-Phenacylsulfonyl).

[0146] Zu geschützten Aminogruppen gehören Carbamate, Amide und Amidine, z. B. -NHC(O)OR¹, -NHC(O)R¹ oder -N=CR¹N(R¹)₂. Eine andere Schutzgruppe, die ebenfalls als Propharmakon für Amino oder -NH(R⁵) verwendbar ist, ist:



siehe z. B. Alexander, J. et al (1996) J. Med. Chem. 39:480–486.

Aminosäuren- und Polypeptid-Schutzgruppen und Konjugate

[0147] Eine Aminosäure- oder Polypeptid-Schutzgruppe einer erfindungsgemäßen Verbindung hat die Struktur R¹⁵NHCH(R¹⁶)C(O)-, wobei R¹⁵ für Wasserstoff, einen Aminosäure- oder Polypeptid-Rest, oder R⁵ steht und R¹⁶ nachfolgend definiert ist.

[0148] R¹⁶ ist Niedrig-Alkyl oder Niedrig-Alkyl (C₁-C₆) substituiert mit Amino, Carboxyl, Amid, Carboxylester,

Hydroxyl, C₆-C₇-Aryl, Guanidinyll, Imidazolyl, Indolyl, Sulfhydryl, Sulfoxid und/oder Alkylphosphat. R¹⁶ wird auch mit dem α-N der Aminosäure zusammengefasst zu einem Prolin-Rest (R¹⁶=-CH₂)₃-). Jedoch ist R¹⁶ im Allgemeinen die Seitengruppe einer in der Natur vorkommenden Aminosäure wie z. B. H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CHCH₃-CH₂-CH₃, -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-S-CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)-CH₃-CH₂-SH, -CH₂-C₆H₄OH, -CH₂-CO-NH₂, -CH₂-CH₂-CO-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -(CH₂)₄-NH₂ und -(CH₂)₃-NH-C(CH₂)₂-NH₂. R¹⁶ umfasst auch 1-Guanidinoprop-2-yl, Benzyl, 4-Hydroxybenzyl, Imidazol-4-yl, Indol-3-yl, Methoxyphenyl und Ethoxyphenyl.

[0149] Zu einem anderen Satz von Schutzgruppen gehört der Rest einer Amino-enthaltenden Verbindung, insbesondere eine Aminosäure, ein Polypeptid, eine Schutzgruppe, -NHSO₂R, NHC(O)R, -N(R)₂, NH₂ oder -NH(R)(H), bei z. B. eine Carbonsäure mit dem Amin umgesetzt, d. h. gekoppelt, wird, um ein Amid zu bilden, wie z. B. C(O)NR₂. Eine Phosphonsäure kann mit dem Amin umgesetzt werden, um ein Phosphonamidat zu bilden, wie z. B. -P(O)(OR)(NR₂).

[0150] Aminosäuren haben die Struktur R¹⁷C(O)CH(R¹⁶)NH-, wobei R¹⁷ für -OH, -OR, einen Aminosäure- oder einen Polypeptid-Rest steht. Aminosäuren sind Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht in der Größenordnung von weniger als 1000 MW, die mindestens eine Amino- oder Imino-Gruppe und mindestens eine Carboxyl-Gruppe enthalten. Im Allgemeinen kommen die Aminosäuren in der Natur vor, d. h. sie können in biologischem Material wie z. B. Bakterien oder anderen Mikroben, Pflanzen, Tieren oder Menschen gefunden werden. Geeignete Aminosäuren sind typischerweise Alpha-Aminosäuren, d. h. Verbindungen, die durch ein Amino- oder Imino-Stickstoffatome gekennzeichnet sind, das von dem Kohlenstoffatom einer Carboxyl-Gruppe durch ein einzelnes substituiertes oder unsubstituiertes Alpha-Kohlenstoffatom getrennt ist. Von besonderem Interesse sind hydrophobe Reste, wie Mono- oder Dialkyl- oder Aryl-Aminosäuren, Cycloalkylaminosäuren und dergleichen. Diese Reste tragen zur Zell-Permeabilität bei, indem sie den Verteilungs-Coeffizienten des Ausgangs-Pharmakons erhöhen. Typischerweise enthält der Rest keinen Sulfhydryl oder Guanidin-Substituenten.

[0151] Natürlich vorkommende Amino-Reste sind diejenigen Reste, die natürlich in Pflanzen, Tieren oder Mikroben gefunden werden, insbesondere Proteinen davon. Typischerweise bestehen Polypeptide im Wesentlichen aus solchen in der Natur vorkommenden Aminosäure-Resten. Diese Aminosäure-Reste sind Glycin, Valin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Glutaminsäure, Asparinsäure, Lysin, Hydroxylysin, Arginin, Histidin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Prolin, Asparagin, Glutamin und Hydroxyprolin. Weiterhin sind auch unnatürliche Aminosäuren wie zum Beispiel Valantin, Phenylglycin und Homoarginin eingeschlossen. Häufig angetroffene Aminosäuren, die nicht von Genen codiert werden, können auch in der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Alle der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Aminosäuren können entweder das optische D- oder das optische L-Isomer sein. Weiterhin sind auch andere Peptidomimetika in der vorliegenden Erfindung verwendbar. Für einen allgemeinen Überblick siehe Spatola, A. F., in Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, B. Weinstein, eds., Macel Dekker, New York, S. 267 (1983).

[0152] Wenn Schutzgruppen einzelne Aminosäure-Reste oder Polypeptide sind, sind sie optional an R³ der Substituenten A¹, A² oder A³ in Formel I substituiert, oder am R₃ der Substituenten A¹, A² oder A³ der Formel II substituiert. Diese Konjugate werden allgemein hergestellt, indem man eine Amidbindung zwischen einer Carboxylgruppe der Aminosäure (oder z. B. der C-terminalen Aminosäure eines Polypeptids) herstellt. Alternativ werden Konjugate zwischen R³ (Formel I) oder R₃ (Formel II) und einer Aminogruppe einer Aminosäure oder Polypeptids gebildet. Im Allgemeinen wird nur eine aller Stellen der Pharmakon-artigen Gerüstverbindung mit einer Aminosäure wie hier beschrieben amidiert, obwohl es im Bereich der Erfindung liegt, Aminosäuren an mehr als einer zulässigen Stelle einzuführen. Üblicherweise wird eine Carboxylgruppe von R³ mit einer Aminosäure amidiert. Im Allgemeinen sind die α-Amino- oder α-Carboxyl-Gruppen der Aminosäure oder die terminale Amino- oder Carboxylgruppe eines Polypeptids an das Gerüst der ursprünglichen Funktionalitäten gebunden. Carboxyl- oder Aminogruppen in den Aminosäuren-Seitenketten können allgemein verwendet werden, um die Amidbindung mit der Ausgangsverbindung zu bilden, oder es kann erforderlich sein, diese Gruppen während der Synthese der Konjugate zu schützen, wie nachfolgend weiter beschrieben.

[0153] Im Hinblick auf die Carboxyl-haltigen Seitenketten von Aminosäuren oder Polypeptiden versteht es sich, dass die Carboxylgruppe optional blockiert, z. B. durch R¹, mit R⁵ verestert oder amidiert. In ähnlicher Weise sind die R¹⁶-Amino-Seitenketten optional mit R¹ geblockt oder mit R⁵ substituiert.

[0154] Solche Ester- oder Amid-Bindungen mit Seitenketten-Amino- oder -Carboxylgruppen, wie die Ester oder Amide mit dem Ausgangsmolekül, sind optional in vivo oder in vitro unter sauren (pH < 3) oder basischen (pH > 10) Bedingungen hydrolisierbar. Alternativ sind sie im Magen-Darm-Trakt von Menschen im Wesentli-

chen stabil, oder werden im Blut oder in intrazellulären Umgebungen enzymatisch hydrolysiert. Die Ester oder Aminosäuren oder Polypeptid-Amidate sind auch als Zwischenprodukte zur Herstellung des Ursprungsmoleküls, das freie Amino- oder Carboxylgruppen enthält, verwendbar. Die freie Säure oder Base der Ausgangsverbindung beispielsweise wird ohne Weiteres aus den Estern oder Aminosäure- oder Polypeptid-Konjugaten der Erfindung durch herkömmliche Hydrolyseverfahren gebildet.

[0155] Wenn ein Aminosäure-Rest ein oder mehrere chirale Zentren enthält, kann jeder der D, L, Meso, Threo oder Erythro-Racemate (wie passend), Scalemate oder Gemischen davon verwendet werden. Im Allgemeinen sind D-Isomere nützlich, wenn die Zwischenprodukte nicht enzymatisch hydrolysiert werden sollen (wie es der Fall ist, wenn die Amide als chemische Zwischenprodukte für die freien Säuren oder freien Amine verwendet werden). L-Isomere sind hingegen vielseitiger, da sie sowohl für nicht enzymatische als auch für enzymatische Hydrolyse empfindlich sein können, und sie werden effizienter durch Aminosäure- oder Dipeptidyl-Transportsysteme im Magen-Darm-Trakt transportiert.

[0156] Zu Beispielen geeigneter Aminosäuren, deren Reste durch R^x oder R^y dargestellt werden, gehören die Folgenden:

Glycin;

Aminopolycarboxylsäuren, z. B. Asparaginsäure, β -Hydroxyasparaginsäure, Glutaminsäure, β -Hydroxyglutaminsäure, β -Methylasparaginsäure, β -Methylglutaminsäure, β,β -Dimethylasparaginsäure, γ -Hydroxyglutaminsäure, β,γ -Dihydroxyglutaminsäure, β -Phenylglutaminsäure, γ -Methylglutaminsäure, 3-Aminoadipinsäure, 2-Aminopimelinsäure, 2-Aminosuberinsäure und 2-Aminosebacinsäure;

Aminosäurenamide wie Glutamin und Asparagin;

Polyamino- oder polybasische Monocarbonsäuren wie Arginin, Lysin, β -Aminoalanin, γ -Aminobutyryn, Ornithin, Citrulin, Homoarginin, Homocitrullin, Hydroxylysin, Allohydroxylysin und Diaminobuttersäure;

Andere basische Aminosäure-Reste wie Histidin;

Diaminodicarbonsäuren wie z. B. α,α' -Diaminobernsteinsäure, α,α' -Diaminoglutaminsäure, α,α' -Diaminoadipinsäure, α,α' -Diaminopimelinsäure, α,α' -Diamino- β -hydroxypimelinsäure, α,α' -Diaminosuberinsäure, α,α' -Diaminoazelaensäure, und α,α' -Diaminosebacinsäure;

Iminosäuren wie Prolin, Hydroxyprolin, Allohydroxyprolin, γ -Methylprolin, Pípecolinsäure, 5-Hydroxypípecolinsäure, und Azetidin-2-carboxylsäure;

eine Mono- oder Dialkyl (typischerweise C_1 - C_8 , verzweigt oder normal)-aminosäure wie z. B. Alanin, Valin, Leucin, Allylglycin, Butyryn, Norvalin, Norleucin, Heptylin, α -Methylserin, α -Amino- α -methyl- γ -hydroxyvaleriansäure, α -Amino- α -methyl- δ -hydroxyvaleriansäure, α -Amino- α -methyl- ϵ -hydroxycapronsäure, Isovalin, α -Methylglutaminsäure, α -Aminoisobuttersäure, α -Aminodiethylelessigsäure, α -Aminodiisopropylelessigsäure, α -Aminodi-n-propylelessigsäure, α -aminodiisobutylelessigsäure, α -Aminodi-n-butylelessigsäure, α -Aminoethylisopropylelessigsäure, α -Amino-n-propylelessigsäure, α -Aminodiisoomylelessigsäure, α -Methylasparaginsäure, α -Methylglutaminsäure, 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure, Isoleucin, tert-Leucin, Methyltryptophan und α -Amino- β -ethyl- β -phenylpropionsäure;

β -Phenylserinyl;

Aliphatische α -Amino- β -hydroxysäuren, wie z. B. Serin, β -Hydroxyleucin, β -Hydroxynorleucin, β -Hydroxynorvalin, und α -Amino- β -hydroxystearinsäure;

α -Amino, α -, γ -, δ - oder ϵ -Hydroxysäuren wie z. B. Homoserin, delta-Hydroxynorvalin, γ -Hydroxynorvalin und ϵ -Hydroxynorleucin-Reste; Canavin und Canalin; γ -Hydroxyornithin;

2-Hexosaminsäuren wie z. B. D-Glucosaminsäure oder D-Galactosaminsäure;

α -Amino- β -thiole wie z. B. Penicillamin, β -Thiolnorvalin oder β -Thiolbutyryn;

Andere Schwefel-haltige Aminosäure-Reste einschließlich Cystein; Homocystin, β -Phenylmethionin, Methionin, S-Allyl-L-cysteinsulfoxid, 2-Thiolhistidin, Cystathionin, und Thiolester von Cystein oder Homocystein;

Phenylalanin, Tryptophan und Ring-substituierte α -Aminosäuren wie die Phenyl- oder Cyclohexylaminosäuren α -Aminophenylelessigsäure, α -Aminocyclohexylelessigsäure und α -Amino- β -cyclohexylpropionsäure; Phenylamin-Analoga und Derivate enthaltend Aryl, Niedrigalkyl, Hydroxy, Guanidin, Oxyalkylether, Nitro, Schwefel- oder Halo-substituiertes Phenyl (z. B. Tyrosin, Methyltyrosin und o-Chlor-, p-Chlor-, 3,4-Dichlor, O-, m- oder p-Methyl-, 2,4,6-Trimethyl-, 2-Ethoxy-5-nitro-, 2-Hydroxy-5-nitro- und p-Nitro-phenylalanin); Furyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Purinyl- oder Naphthylalanine; und Tryptophan-Analoga und Derivate umfassend Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin, 2-Hydroxytryptophan und 4-Carboxytryptophan;

α -Amino substituierte Aminosäuren einschließlich Sarcosin (N-Methylglycin), N-Benzylglycin, N-Methylalanin, N-Benzylalanin, N-Methylphenylalanin, N-Benzylphenylalanin, N-Methylvalin und N-Benzylvalin; und

α -Hydroxy- und substituierte α -Hydroxyaminosäuren einschließlich Serin, Threonin, Allothreonin, Phosphoserin und Phosphothreonin.

[0157] Polypeptide sind Polymere von Aminosäuren, in denen eine Carboxylgruppe eines Aminosäuren-Mo-

nomers an eine Amino- oder Imino-Gruppe des nächsten Aminosäure-Monomers über eine Amidbindung gebunden ist. Zu Polypeptiden gehören Dipeptide, Polypeptide mit niedrigem Molekulargewicht (ungefähr 1500–5000 MW) und Proteine. Proteine enthalten optional 3, 5, 10, 50, 75, 100 oder mehr Reste und sind geeigneterweise sequenzhomolog mit menschlichen, tierischen, pflanzlichen mikrobiellen Proteinen. Zu ihnen gehören Enzyme (z. B. Wasserstoffperoxidase) und Immunogene wie KLH oder Antikörper oder Proteine jedes Typs, gegen die man eine Immunantwort auszulösen wünscht. Die Natur und Identität der Polypeptide kann sehr verschieden sein.

[0158] Die Polypeptid-Amidate sind als Immunogene zur Erzeugung von Antikörpern entweder gegen das Polypeptid (wenn es in dem Tier, dem es verabreicht wird, nicht immunogen ist) oder gegen die Epitope auf dem Rest der erfindungsgemäßen Verbindung verwendbar.

[0159] Zur Bindung an die nicht-Peptidyl-Ausgangsverbindung befähigte Antikörper werden verwendet, um die Ausgangsverbindung von den Gemischen zu trennen, z. B. zur Diagnose oder zur Herstellung der Ausgangsverbindung. Die Konjugate der Ausgangsverbindung und des Polypeptids sind im Allgemeinen stärker homogen als das Polypeptid in nahverwandten Tieren und machen das Polypeptid daher stärker immunogen zur Erleichterung der Erzeugung von Antikörpern dagegen. Demgemäß kann das Polypeptid oder Protein in einem Tier immunogen sein, das typischerweise verwendet wird, um Antikörper herzustellen, z. B. Kaninchen, Maus, Pferd oder Ratte. Gewünschtenfalls enthält das Polypeptid eine Spaltungsstelle für ein peptidolytisches Enzym an der Peptidbindung zwischen dem ersten und dem zweiten Rest, die an das saure Heteroatom angrenzen. Solche Spaltungsstellen werden von enzymatischen Erkennungsstrukturen flankiert, z. B. einer bestimmten Sequenz von Resten, die von einem peptidolytischen System erkannt wird.

[0160] Peptidolytische Enzyme zur Spaltung der erfindungsgemäßen Polypeptid-Konjugate sind wohlbekannt, und insbesondere gehören hierzu Carboxypeptidasen, die Polypeptide durch Entfernung von C-terminalen Resten verdauen und in vielen Fällen für bestimmte C-terminale Sequenzen spezifisch sind. Solche Enzyme und ihre Substraterfordernisse sind im Allgemeinen wohlbekannt. Zum Beispiel ist ein Dipeptid (mit einem bestimmten Paar von Resten und einem freien Carboxyl-Terminus) durch seine α -Aminogruppe kovalent an die Phosphor- oder Kohlenstoffatome der erfindungsgemäßen Verbindungen gebunden. In bestimmten Ausführungsformen wird eine mit einer Aminosäure oder einem Peptid substituierte Phosphonatgruppe durch das passende peptidolytische Enzym gespalten, was die Carboxylgruppe des proximalen Aminosäuren-Restes die Phosphonamidat-Bindung autokatalytisch spalten lässt.

[0161] Zu geeigneten Dipeptidyl-Gruppen (durch ihren Einzelbuchstaben-Code bezeichnet) gehören: AA, AR, AN, AD, AC, AE, AQ, AG, AH, AI, AL, AK, AM, AF, AP, AS, AT, AW, AY, AV, RA, RR, RN, RD, RC, RE, RQ, RG, RH, RI, RL, RK, RM, RF, RP, RS, RT, RW, RY, RV, NA, NR, NN, ND, NC, NE, NQ, NG, NH, NI, NL, NK, NM, NF, NP, NS, NT, NW, NY, NV, DA, DR, DN, DD, DC, DE, DQ, DG, DH, DI, DL, DK, DM, DF, DP, DS, DT, DW, DY, DV, CA, CR, CN, CD, CC, CE, CQ, CG, CH, CI, CL, CK, CM, CF, CP, CS, CT, CW, CY, CV, EA, ER, EN, ED, EC, EE, EQ, EG, EH, EI, EL, EK, EM, EF, EP, ES, ET, EW, EY, EV, QA, QR, QN, QD, QC, QE, QQ, QG, QH, QI, QL, QK, QM, QF, QP, QS, QT, QW, QY, QV, GA, GR, GN, GD, GC, GE, GQ, GG, GH, GI, GL, GK, GM, GF, GP, GS, GT, GW, GY, GV, HA, HR, HN, HD, HE, HQ, HG, HH, HI, HL, HK, HM, HF, HP, HS, HT, HW, HY, HV, IA, IR, IN, ID, IC, IE, IQ, IG, IH, II, IL, IK, IM, IF, IP, IS, IT, IW, IY, IV, LA, LR, LN, LD, LC, LE, LQ, LG, LH, LI, LL, LK, LM, LF, LP, LS, LT, LW, LY, LV, KA, KR, KN, KD, KC, KE, KQ, KG, KH, KI, KL, KK, KM, KF, KP, KS, KT, KW, KY, KV, MA, MR, MN, MD, MC, ME, MQ, MG, MH, MI, ML, MK, MM, MF, MP, MS, MT, MW, MY, MV, FA, FR, FN, FD, FC, FE, FQ, FG, FH, FI, FL, FK, FM, FF, FP, FS, FT, FW, FY, FV, PA, PR, PN, PD, PC, PE, PQ, PG, PH, PI, PL, PK, PM, PF, PP, PS, PT, PW, PY, PV, SA, SR, SN, SD, SC, SE, SQ, SG, SH, SI, SL, SK, SM, SF, SP, SS, ST, SW, SY, SV, TA, TR, TN, TD, TC, TE, TQ, TG, TH, TI, TL, TK, TM, TF, TP, TS, TT, TW, TY, TV, WA, WR, WN, WD, WC, WE, WQ, WG, WH, WI, WL, WK, WM, WF, WP, WS, WT, WW, WY, WV, YA, YR, YN, YD, YC, YE, YQ, YG, YH, YI, YL, YK, YM, YF, YP, YS, YT, YW, YY, YV, VA, VR, VN, VD, VC, VE, VQ, VG, VH, VI, VL, VK, VM, VF, VP, VS, VT, VW, VY und W.

[0162] Auch Tripeptid-Reste sind als Schutzgruppen verwendbar. Wenn ein Phosphonat geschützt werden soll, wird die Sequenz $-X^4\text{-pro-}X^5\text{-}$ (worin X^4 ein beliebiger Aminosäure-Rest ist und X^5 ein Aminosäure-Rest, ein Prolin-Carboxylester oder Wasserstoff ist) durch die luminal Carboxypeptidase geschnitten, was X^4 mit einer freien Carboxylgruppe ergibt, von der wiederum erwartet wird, dass sie autokatalytisch die Phosphonamidat-Bindung spaltet. Die Carboxylgruppen von X^5 sind gewünschtenfalls mit Benzyl verestert.

[0163] Dipeptid- oder Tripeptid-Spezies können aufgrund bekannter Transporteigenschaften und/oder Empfindlichkeit gegenüber Peptidasen, die Darmschleimhaut- oder andere Zell-Typen beeinflussen können, ausgewählt werden. Dipeptide und Tripeptide ohne eine α -Aminogruppe sind Transportsubstrate für den Peptid-

transporter, der in der Bürstensaum-Membran der Darmschleimhautzellen gefunden wird (Bai, J.P.F., (1992) Pharm Res. 9:969–78). Transportkompetente Peptide können so verwendet werden, um die Bioverfügbarkeit der Amidatverbindung zu erhöhen. Di- oder Tripeptide mit einer oder mehreren Aminosäuren in der D-Konfiguration können mit dem Peptidtransport kompatibel sein. Aminosäuren in der D-Konfiguration können verwendet werden, um die Empfindlichkeit eines Di- oder Tripeptids gegenüber Hydrolyse durch im Bürstensaum häufige Proteasen wie die Aminopeptidase zu verringern. Weiterhin werden Di- oder Tripeptide alternativ anhand ihrer relativen Resistenz gegenüber Hydrolyse durch im Lumen des Darms zu findende Proteasen ausgewählt. Zum Beispiel sind Tripeptide oder Polypeptide ohne asp und/oder glu schlechte Substrate für die Aminopeptidase A, Di- oder Tripeptide ohne Aminosäure-Reste auf der N-terminalen Seite hydrophober Aminosäuren (leu, tyr, phe, val, val, trp) sind schlechte Substrate für die Endopeptidase, und Peptide ohne einen Pro-Rest in der vorletzten Position eines freien Carboxy-Terminus sind schlechte Substrate für die Carboxypeptidase P. Ähnliche Erwägungen können auch auf die Selektion von Peptiden angewandt werden, die entweder relativ empfindlich oder relativ unempfindlich sind gegenüber der Hydrolyse durch cytosolische, renale, hepatische, in Serum vorkommender oder anderen Peptidasen. Solche schlecht spaltbaren Polypeptid-Amidate sind immunogene oder zur Bindung an Proteine zur Herstellung von Immunogenen verwendbar.

Phosphonat-Analoga bekannter experimenteller oder zugelassener Protease-Inhibitor-Pharmaka

[0164] Die bekannten experimentellen oder zugelassenen Protease-Inhibitor-Pharmaka, die erfindungsgemäß derivatisiert werden können, müssen mindestens eine funktionale Gruppe enthalten, die im Stande ist, sich mit dem Phosphoratom des Phosphonat-Restes zu verbinden, d. h. eine Bindung zu knüpfen. Die Phosphonat-Derivate der Formeln I–VI können in vivo schrittweise gespalten werden, nachdem sie den gewünschten Wirkort erreicht haben, d. h. im Zellinneren. Ein Wirkmechanismus im Zellinneren kann eine erste Spaltung, z. B. durch Esterase, umfassen, die ein negativ geladenes "eingeschlossenes" Zwischenprodukt liefert. Die Spaltung einer terminalen Ester-Gruppierung in Formeln I–VI liefert somit ein instabiles Zwischenprodukt, das ein negativ geladenes "eingesperrtes" Zwischenprodukt freisetzt.

[0165] Nach der Passage in einer Zelle kann eine intrazelluläre enzymatische Spaltung oder Modifikation des Phosphonat-Propharmakons zu einer intrazellulären Akkumulation der gespaltenen oder modifizierten Verbindung durch ein "Einfang"-Mechanismus führen. Die gespaltene oder modifizierte Verbindung kann dann in der Zelle "eingeschlossen" sein, d. h. in der Zelle akkumulieren durch eine signifikante Veränderung der Ladung, Polarität oder anderer physikalischen Eigenschaften, die das Ausmaß verringert, mit dem die gespaltene oder modifizierte Verbindung die Zelle verlassen kann, relativ zu der Geschwindigkeit mit der es als Phosphonat-Propharmakon eindrang. Andere Mechanismen, wie ein therapeutischer Effekt erreicht wird, können ebenfalls zum Träger kommen. Zu Enzymen, die zu einem enzymatischen Aktivierungs-Mechanismus mit den Phosphonat-Propharmakon-Verbindungen der Erfindung im Stande sind, gehören ohne Beschränkung darauf Amidasen, Esterasen, mikrobielle Enzyme, Phospholipasen, Cholinsterasen und Phosphatasen.

[0166] In ausgewählten Fällen, in denen das Pharmakon vom Nucleosid-Typ ist, wie es der Fall bei Zidovudin und verschiedenen anderen antiretroviralen Mitteln ist, ist es bekannt, dass das Pharmakon in vivo durch Phosphorylierung aktiviert wird. Eine solche Aktivierung kann im vorliegenden System durch enzymatische Umwandlung des "eingeschlossenen" Zwischenprodukts durch Phosphokinase in das aktive Phosphonatediphosphat und/oder durch Phosphorylierung des Pharmakons selbst nach seiner Freisetzung aus dem "eingesperrten" Zwischenprodukt, wie oben beschrieben, erfolgen. In jedem Fall wird das ursprüngliche Pharmakon vom Nucleosid-Typ über die erfindungsgemäßen Derivate in die aktive phosphorylierte Spezies umgewandelt.

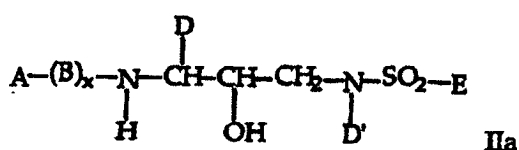
[0167] An dem zuvor gesagten ist zu erkennen, dass viele strukturell verschiedene bekannte, zugelassene und experimentelle HIV-Protease-Inhibitor-Pharmaka erfindungsgemäß derivatisiert werden können. Zahlreiche solche Pharmaka werden hier spezifisch erwähnt. Jedoch versteht es sich, dass die Diskussion der Pharmakon-Familien und ihrer spezifischen Mitglieder zur erfindungsgemäßen Derivatisierung nicht erschöpfend, sondern lediglich illustrativ sein sollen.

[0168] Als anderes Beispiel kann wiederum ein Gemisch von Zwischenprodukten und Endprodukten erhalten werden, wenn das ausgewählte Pharmakon mehrfache reaktive Hydroxylfunktionen enthält. In dem ungewöhnlichen Fall, dass alle Hydroxylgruppen ungefähr gleich reaktiv sind, wird kein einzelnes dominantes Produkt erwartet, da jedes monosubstituierte Produkt in ungefähr gleichen Mengen erhalten wird, während eine geringere Menge eines mehrfach substituierten Produkts ebenfalls resultiert. Allgemein ist jedoch eine der Hydroxylgruppen meist der Substitution zugänglicher als die andere oder anderen, z. B. ist eine primäre Hydroxylgruppe reaktiver als eine sekundäre Hydroxylgruppe, eine ungehinderte Hydroxylgruppe reaktiver als eine gehinderte. In Folge dessen ist das Hauptprodukt ein Monosubstitutionsprodukt, in dem die reaktivste Hydro-

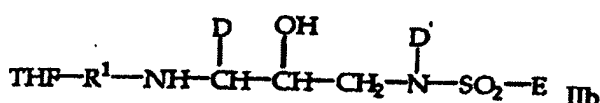
xylgruppe derivatisiert wird, während andere monosubstituierte und mehrfach substituierte Produkte als Nebenprodukte erhalten werden können.

[0169] Zu den Verbindungen der Formeln I bis VI mit einem 2-Hydroxy-1,3-aminopropylamid oder 2-Hydroxy-1,3-aminopropylaminosulfon-Kern gehören Amprenavir-artige Phosphonat-Protease-Inhibitoren (AMLPI). Zu den erfindungsgemäßen Verbindungen gehören Phosphonat-Analoga anderer bekannter PI-Verbindungen mit einem 2-Hydroxy-3-amidopropylamid oder 2-Hydroxy-3-amidopropylaminosulfon-Kern, identifiziert als Droxinavir, Telinavir, Iddb51 (Searle); Ph4556 (WO95/29922; Ph5145 (WO96/31527; DPC-681, DPC-684 (DuPont); VB-11328 (Vertex); TMC-114 (Tibotech/Johnson & Johnson). Zu den Verbindungen gehören auch Phosphonat-Analoga von Fosamprenavir, bei denen die 2-Hydroxygruppe phosphoryliert ist, d. h. einen 2-Phosphat-1,3-aminopropylaminosulfon-Kern haben (US Patent Nr. 6,436,989).

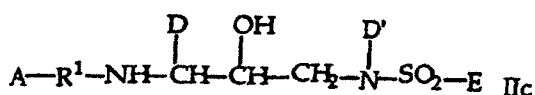
[0170] Zu den Ausführungen der Erfindung gehören auch die folgenden Phosphonat-Analoga, die als Formeln IIa bis IIg dargestellt sind:



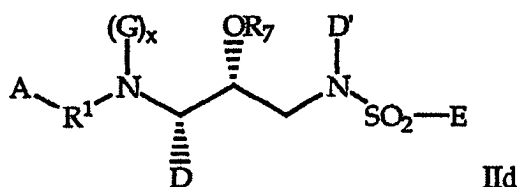
als "(I)" beschrieben in WO94/05639 (veröffentlicht 17. März 1994) auf Seite 4, Zeile 15, bis Seite 6, Zeile 27, Seite 15, Zeile 21, bis Seite 17, Zeile 33, und Anspruch 1; US Patent Nr. 5,585,397 (erteilt 17. Dezember 1996) in Spalte 2, Zeile 45, bis Spalte 3, Zeile 53, und Spalte 8, Zeile 1, bis Spalte 9, Zeile 12; US Patent Nr. 5,783,701 (erteilt 21. Juli 1998) in Spalte 2, Zeile 43, bis Spalte 3, Zeile 64, Spalte 8, Zeile 13, bis Spalte 9, Zeile 33, und Anspruch 1; US Patent Nr. 5,856,353 (erteilt 5. Januar 1999) in Spalte 2, Zeile 45, bis Spalte 3, Zeile 65, Spalte 8, Zeile 14, bis Spalte 9, Zeile 37, und Anspruch 1; US Patent Nr. 5,977,137 (erteilt 2 November 1999) in Spalte 3, Zeile 43, bis Spalte 3, Zeile 65, Spalte 8, Zeile 15, bis Spalte 9, Zeile 38, und Anspruch 1; und US Patent Nr. 6,004,957 (erteilt 21. Dezember 1999) in Spalte 2, Zeile 47, bis Spalte 4, Zeile 3, Spalte 8, Zeile 18, bis Spalte 9, Zeile 41, und Anspruch 1.



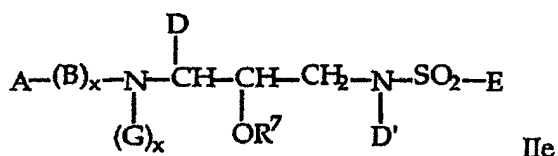
als "(I)" beschrieben in: WO96/33184 (veröffentlicht 24. Oktober 1996) auf Seite 4, Zeile 19, bis Seite 6, Zeile 5, Seite 17, Zeile 11, bis Seite 19, Zeile 31, und Anspruch 1; und US Patent Nr. 5,723,490 (erteilt 3. März 1998) in Spalte 2, Zeile 49, bis Spalte 3, Zeile 39, Spalte 8, Zeile 66, bis Spalte 10, Zeile 36, und Anspruch 1.



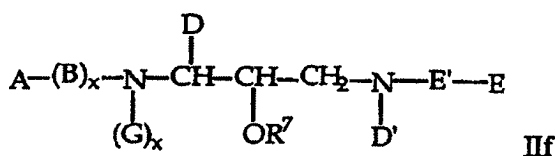
als "(I)" beschrieben in: WO 96/33187 (veröffentlicht 24. Oktober 1996) auf Seite 4, Zeile 23, bis Seite 6, Zeile 18, Seite 18, Zeile 8, bis Seite 21, Zeile 18, und Ansprüche 1 und 6; US Patent Nr. 5,691,372 (erteilt 25. November 1997) in Spalte 2, Zeile 43, bis Spalte 3, Zeile 47, Spalte 9, Zeile 21, bis Spalte 11, Zeile 5, und Ansprüche 1 und 5; und US Patent Nr. 5,990,155 (erteilt 23. November 1999) in Spalte 2, Zeile 46, bis Spalte 3, Zeile 55, Spalte 9, Zeile 25, bis Spalte 11, Zeile 13, und Ansprüche 1 und 3.



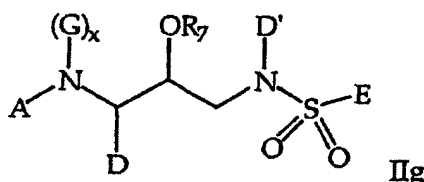
als "(I)" beschrieben in: WO99/33793 (veröffentlicht 8. Juli 1999) auf Seite 4, Zeile 1, bis Seite 7, Zeile 29, Seite 17, Zeile 1, bis Seite 20, Zeile 33, und Anspruch 1.



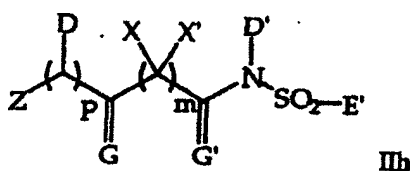
als "(I)" beschrieben in: WO99/33815 (veröffentlicht 8. Juli 1999) auf Seite 4, Zeile 1, bis Seite 7, Zeile 19, Seite 12, Zeile 18, bis Seite 16, Zeile 7, und Anspruch 1; und WO99/65870 (veröffentlicht 23. Dezember 1999) auf Seite 4, Zeile 7, bis Seite 8, Zeile 4, Seite 12, Zeile 7, bis Seite 16, Zeile 4, und Anspruch 1.



als "(I)" beschrieben in: WO00/47551 (veröffentlicht 17. August 2000) auf Seite 4, Zeile 10, bis Seite 8, Zeile 29, Seite 13, Zeile 14, bis Seite 17, Zeile 32, und Anspruch 1.



als "(I)" beschrieben in: WO00/76961 (veröffentlicht 21. Dezember 2000) auf Seite 5, Zeile 1, bis Seite 10, Zeile 24, Seite 14, Zeile 28, bis Seite 20, Zeile 21, und Anspruch 1.



als "(I)" beschrieben in: WO99/33792 (veröffentlicht 8. Juli 1999) auf Seite 4, Zeile 5, bis Seite 7, Zeile 35, Seite 17, Zeile 10, bis Seite 21, Zeile 6, und Anspruch 1; WO95/24385 (veröffentlicht 14. September 1995) auf Seite 4, Zeile 24, bis Seite 7, Zeile 14, Seite 16, Zeile 20, bis Seite 19, Zeile 8, und Ansprüche 1 und 29; und US Patent Nr. 6,127,372 (erteilt 3. Oktober 2000) in Spalte 2, Zeile 58, bis Spalte 4, Zeile 28, Spalte 8, Zeile 66, bis Spalte 10, Zeile 37, und Anspruch 1.

Stereoisomere

[0171] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können chirale Zentren haben, z. B. chirale Kohlenstoff- oder Phosphoratome. Somit gehören zu den erfindungsgemäßen Verbindungen racemische Gemische aller Stereoisomere, einschließlich von Enantiomeren, Diastereomeren und Atropisomeren. Weiterhin gehören zu den erfindungsgemäßen Verbindungen angereicherte oder aufgelöste optische Isomere an einem beliebigen oder allen asymmetrischen, chiralen Atomen. In anderen Worten werden die aus den Abbildungen hervorgehenden chiralen Zentren als chirale Isomere oder racemische Gemische bereitgestellt. Sowohl racemische als auch diastereomere Gemische sind ebenso wie die einzelnen optischen Isomere, die isoliert oder synthetisiert werden, im Wesentlichen frei von ihrem enantiomeren oder diastereomeren Partner, im Bereich der Erfindung. Die racemischen Gemische werden durch wohlbekannte Techniken, wie z. B. die Trennung von diastereomeren Salzen, die mit optisch aktiven Partnern gebildet werden, z. B. mit Säuren oder Basen, gefolgt von Rückumwandlung in die optisch aktiven Substanzen, in ihre einzelnen optisch reinen Isomere aufgetrennt. In den meisten Fällen wird das gewünschte optische Isomer mittels stereospezifischer Reaktionen synthetisiert, wobei man mit dem geeigneten Stereoisomer des gewünschten Ausgangsmaterials beginnt.

[0172] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in bestimmten Fällen auch als tautomere Isomere existieren. Obwohl nur eine delokalisierte Resonanzstruktur dargestellt werden kann, werden alle solche Formen als zu dem Bereich der Erfindung gehörend betrachtet. Zum Beispiel können Enamin-Tautomere für Purin, Pyrimidin, Imidazol, Guanidin, Amidin und Tetrazol-Systeme existieren und alle ihre möglichen tautomeren Formen sind innerhalb des Bereichs der Erfindung.

Salze und Hydrate

[0173] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen umfassen optional Salze der hier dargestellten Verbindungen, insbesondere pharmazeutisch akzeptable nicht toxische Salze, die z. B. Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² und Mg⁺². Zu solchen Salzen können solche gehören, die durch Kombination geeigneter Kationen wie Alkali- und Erdal-

kalimetationen oder Ammonium- und quaternären Aminoionen mit einem Säureanion-Rest, typischerweise einer Carbonsäure, erhalten werden. Monovalente Salze sind bevorzugt, wenn ein wasserlösliches Salz erwünscht ist.

[0174] Metallsalze werden typischerweise hergestellt, indem man das Metallhydroxid mit einer erfindungsgemäßen Verbindung umsetzt. Beispiele für Metallsalze, die auf diese Art hergestellt werden, sind Li^+ , Na^+ - und K^+ -Salze. Ein weniger lösliches Metallsalz kann aus der Lösung eines besser löslichen Salzes durch Zugabe der geeigneten Metallverbindung ausgeführt werden.

[0175] Weiterhin können Salze auch durch Säurezusatz bestimmter organischer und anorganischer Säuren, z. B. HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 oder organische Sulfonsäuren zu basischen Zentren, typischerweise Aminen oder zu sauren Gruppen gebildet werden. Schließlich versteht es sich, dass die hier beschriebenen Zusammensetzungen erfindungsgemäße Verbindungen in ihrer nicht ionisierten ebenso wie in ihrer zwitterionischen Form und Kombinationen mit stöchiometrischen Mengen von Wasser wie in Hydraten enthalten.

[0176] Zum Gebiet der Erfindung gehören auch die Salze der Ursprungsverbindung mit einer oder mehreren Aminosäuren. Jede der oben beschriebenen Aminosäuren ist geeignet, insbesondere die in der Natur vorkommenden Aminosäuren, die als Proteinbestandteile gefunden werden, obwohl die Aminosäure typischerweise eine ist, die eine Seitenkette mit einer sauren oder basischen Gruppe, z. B. Lysin, Arginin oder Glutaminsäure, oder mit einer neutralen Gruppe, wie z. B. Glycin, Serin, Threonin, Alanin, Isoleucin oder Leucin, trägt.

Verfahren zur Inhibition der HIV-Protease

[0177] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft Verfahren zur Inhibition der Aktivität der HIV-Protease, die den Schritt umfasst, dass man eine Probe, die im Verdacht steht HIV zu enthalten, mit einer erfindungsgemäßen Verbindung behandelt.

[0178] Erfindungsgemäße Verbindungen können als Inhibitoren der HIV-Protease oder als Zwischenprodukte für solche Inhibitoren fungieren oder andere Verwendungen wie nachfolgend beschrieben haben. Die Inhibitoren binden an Stellen auf der Oberfläche oder einer Höhlung der HIV-Protease, die eine für die HIV-Protease einzigartige Geometrie haben. Die HIV-Protease bindenden Zusammensetzungen können mit unterschiedlichen Graden der Irreversibilität binden. Die im Wesentlichen irreversibel bindenden Verbindungen sind ideale Kandidaten zur Verwendung in diesem erfindungsgemäßen Verfahren. Sind sie markiert, so sind die im Wesentlichen irreversibel bindenden Zusammensetzungen als Sonden zur Detektion der HIV-Protease verwendbar. Sinngemäß betrifft die Erfindung Verfahren zur Detektion einer HIV-Protease in einer Probe, die im Verdacht steht, HIV-Protease zu enthalten, die die Schritte umfassen, dass man: eine Probe, die im Verdacht steht, HIV-Protease zu enthalten, mit einer Zusammensetzung behandelt, die eine an eine Markierung gebundene erfindungsgemäße Verbindung enthält; und die Wirkung der Probe auf die Aktivität der Markierung beobachtet. Geeignete Markierungen sind auf dem Gebiet der Diagnostika wohl bekannt, und zu ihnen gehören, stabile freie Radikale, Fluorophore, Radioisotope, Enzyme, chemilumineszente Gruppen und Chromogene. Die Verbindungen werden hier auf herkömmliche Weise unter Verwendung funktionaler Gruppen wie z. B. Hydroxyl, Carboxyl, Sulfhydryl oder Amino markiert.

[0179] Zum Kontext der Erfindung gehören Proben, die im Verdacht stehen, HIV-Protease zu enthalten, natürliche oder künstlich hergestellte Materialien wie z. B. lebende Organismen; Gewebe- oder Zellkulturen; biologische Proben wie z. B. Proben biologischer Materialien (Blut, Serum, Urin, Zerebrospinalflüssigkeit, Tränen, Sputum, Saliva, Gewebeproben und dergleichen); Laborproben; Nahrungsmittel-, Wasser- oder Luftproben; Bioprodukt-Proben wie Extrakte aus Zellen, insbesondere aus rekombinanten Zellen, die ein gewünschtes Glycoprotein synthetisieren; und dergleichen. Typischerweise steht die Probe im Verdacht, einen Organismus zu enthalten, der die HIV-Protease herstellt, häufig einen pathogenen Organismus, wie z. B. HIV. Proben können in jedem beliebigen Medium enthalten sein, einschließlich Wasser und Gemischen aus organischen Lösungsmitteln und Wasser. Zu den Proben gehören lebende Organismen wie z. B. Menschen und von Menschenhand hergestellte Materialien, wie z. B. Zellkulturen.

[0180] Der erfindungsgemäße Behandlungsschritt umfasst, die erfindungsgemäße Zusammensetzung der Probe zuzusetzen, oder einen Vorläufer der Zusammensetzung der Probe zuzusetzen. Der Zugabeschritt umfasst jedes Verabreichungsverfahren, wie oben beschrieben.

[0181] Gewünschtenfalls kann die Aktivität der HIV-Protease nach Anwendung der Zusammensetzung durch jedes beliebige Verfahren beobachtet werden, darunter direkte und indirekte Verfahren der Detektion der

HIV-Protease-Aktivität. Quantitative, qualitative und semiquantitative Verfahren der Bestimmung der HIV-Protease-Aktivität werden gleichermaßen in Betracht gezogen. Typischerweise wird eines der oben beschriebenen Screening-Verfahren verwendet, jedoch ist auch jedes beliebige andere Verfahren, wie z. B. Beobachtung der physiologischen Eigenschaft eines lebenden Organismus anwendbar.

[0182] Organismen, die HIV-Protease enthalten, enthalten das HIV-Virus. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind verwendbar zur Behandlung oder Prophylaxe von HIV-Infektionen bei Tieren oder Menschen.

[0183] Jedoch sollte beim Screening von Verbindungen, die im Stande sind, menschliche Immuneffizienz zu inhibieren, nicht vergessen werden, dass die Ergebnisse von Enzym-Assays mit Zellkultur-Assays nicht korrelieren müssen. Daher sollte ein Zell-basiertes Assay das primäre Screening-Mittel sein.

Screenings für HIV-Protease-Inhibitoren

[0184] Erfindungsgemäße Verbindungen werden auf inhibitorische Aktivität gegenüber HIV-Protease durch jede der herkömmlichen Techniken zur Messung von Enzym-Aktivität gescreent. Im Kontext der Erfindung werden typische Zusammensetzungen zuerst in vitro auf Inhibition der HIV-Protease gescreent, und Zusammensetzungen, die inhibitorische Aktivität zeigen, werden dann in vivo auf Aktivität gescreent. Verbindungen mit in vitro-Ki (Inhibitionskonstanten) von weniger als ungefähr 5×10^{-6} M, typischerweise von weniger als ungefähr 1×10^{-7} M, vorzugsweise weniger als ungefähr 5×10^{-8} M sind zur in vivo-Verwendung bevorzugt.

[0185] Verwendbare in vitro-Screenings sind detailliert beschrieben und werden hier nicht in Einzelheiten dargestellt. Jedoch beschreiben die Beispiele geeignete in vitro-Assays.

Pharmazeutische Formulierungen

[0186] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit herkömmlichen Trägern und Hilfsstoffen formuliert, die auf übliche Weise gewählt werden. Tabletten enthalten Hilfsstoffe, Gleitmittel, Füllstoffe, Binder und dergleichen. Wässrige Formulierungen werden in stabiler Form hergestellt, und wenn sie zu einer anderen als oralen Verabreichung vorgesehen sind, sind sie im Allgemeinen isoton. Alle Formulierungen enthalten gewünschtenfalls Hilfsstoffe wie die im "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986) dargestellt. Zu Hilfsstoffen gehören Ascorbinsäure und andere Antioxidantien, Chelatbildner wie EDTA, Kohlenhydrate wie Dextran, Hydroxyalkylcellulose, Hydroxyalkylmethylcellulose, Stearinsäure und dergleichen. Der pH-Wert der Formulierungen liegt im Bereich von ungefähr 3 bis ungefähr 11, aber beträgt üblicherweise ungefähr 7 bis 10.

[0187] Während es möglich ist, dass die aktiven Inhaltsstoffe alleine verabreicht werden, kann es bevorzugt sein, sie als pharmazeutische Formulierungen zu verabreichen. Die erfindungsgemäßen Formulierungen, sowohl zu tiermedizinischen Zwecken als auch zur Anwendung am Menschen, enthalten mindestens einen aktiven Inhaltsstoff, wie oben definiert, zusammen mit einem oder mehreren akzeptablen Trägern und gewünschtenfalls anderen therapeutischen Inhaltsstoffen. Der Trägerstoff oder die Trägerstoffe muss/müssen "akzeptabel" im Sinne einer Kompatibilität mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung und physiologischer Unschädlichkeit für den Rezipienten sein.

[0188] Zu den Formulierungen gehören solche, die für die vorgenannten Verabreichungswege geeignet sind. Die Formulierungen können zweckmäßigerweise in Einzel-Dosis-Form dargeboten werden, und sie können durch jedes aus der pharmazeutischen Technik wohl bekannten Verfahren hergestellt werden. Techniken und Formulierungen sind allgemein in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Esston, PA) zu finden. Zu solchen Verfahren gehört der Schritt, den aktiven Inhaltsstoff mit dem Träger in Assoziation zu bringen, der aus einem oder mehreren unterstützenden Inhaltsstoffen besteht. Im Allgemeinen werden die Formulierungen hergestellt, indem man den aktiven Inhaltsstoff mit flüssigen Trägern oder fein verteilten festen Trägern oder beiden einheitlich und innig in Kontakt bringt und dann, wenn notwendig, das Produkt formt.

[0189] Zur oralen Verabreichung geeignete erfindungsgemäße Formulierungen können dargeboten werden als einzelne Einheiten wie Kapseln, Cachets oder Tabletten, von denen jede eine zuvor festgelegte Menge des aktiven Inhaltsstoffes enthält; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als Öl-in-Wasser-Flüssigemulsion oder als Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion. Der aktive Inhaltsstoff kann auch als Bolus, Electuarium oder Paste verabreicht werden.

[0190] Eine Tablette wird durch Kompression oder Formen hergestellt, gewünschtenfalls mit einem oder mehreren Zusatzstoffen. Komprimierte Tabletten können hergestellt werden, indem man in einer geeigneten Ma-

schine den aktiven Inhaltsstoff in einer frei fließenden Form, z. B. als Pulver oder Granulat, gewünschtenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Schmiermittel, inerten Verdünnungsmittel, Konservierungsstoff, oberflächenaktiven Stoff oder Dispersionsmittel komprimiert. Geformte Tabletten können hergestellt werden, indem man in einer geeigneten Maschine ein Gemisch des pulverisierten aktiven Inhaltsstoffes, angefeuchtet mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel, formt. Die Tabletten können optional beschichtet oder umhüllt sein und sind optional so formuliert, dass sie langsame oder kontrollierte Freisetzung der aktiven Inhaltsstoffe daraus bereitstellen.

[0191] Für Infektionen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z. B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme aufgetragen, die den aktiven Inhaltsstoff oder die aktiven Inhaltsstoffe in einer Menge von z. B. 0,075 bis 20 Gew.-% (mit einem Gehalt an aktivem Inhaltsstoff oder aktiven Inhaltsstoffen in einem Bereich von 0,1 % bis 20 % in Schritten von 0,1 Gew.-%, wie z. B. 0,6 Gew.-%, 0,7 Gew.-% usw. enthält), vorzugsweise 0,2 bis 15 Gew.-% und besonders bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-%. Bei Formulierung als Salbe können die aktiven Inhaltsstoffe entweder mit einer paraffinischen oder einer wasser-mischbaren Salbengrundlage verwendet werden. Alternativ können die aktiven Inhaltsstoffe mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis zu einer Creme formuliert werden.

[0192] Gewünschtenfalls kann die wässrige Phase der Creme z. B. mindestens 30 Gew.-% eines Polyalkohols enthalten, d. h. eines Alkohols mit zwei oder mehreren Hydroxylgruppen, wie z. B. Propylenglykol, Butan-1,3-diol, Mannitol, Sorbitol, Glycerol und Polyethylenglykol (einschließlich von PEG 400) und Gemischen davon. Die topischen Formulierungen können wünschenswerter Weise eine Verbindung enthalten, die die Absorption oder Penetration des aktiven Inhaltsstoffes durch die Haut oder andere betroffene Gebiete steigert. Zu Beispielen solcher Hautpenetrations-Enhancer gehören Dimethylsulfoxid und verwandte Analoga.

[0193] Die ölige Phase der erfindungsgemäßen Emulsionen kann auf bekannte Weise aus bekannten Inhaltsstoffen hergestellt werden. Während die Phase lediglich einen Emulgator (ansonsten als Emulgent bekannt) enthalten kann, kann sie wünschenswerter Weise ein Gemisch aus mindestens einem Emulgator mit einem Fett oder einem Öl oder sowohl mit einem Fett als auch mit einem Öl enthalten. Vorzugsweise ist ein hydrophiler Emulgator zusammen mit einem lipophilen Emulgator, der als Stabilisator wirkt, enthalten. Es wird bevorzugt, sowohl ein Öl als auch ein Fett einzuschließen. Zusammen bilden der Emulgator oder die Emulgatoren mit oder ohne Stabilisator(en) das sog. Emulgatorwachs, und das Wachs bildet zusammen mit dem Öl und Fett die sog. Emulgator-Salben-Grundlage, die die ölige dispergierte Phase der Cremeformulierungen bildet.

[0194] Zu den in den erfindungsgemäßen Formulierungen geeigneten Emulgatoren und Emulsionsstabilisatoren gehören Tween®60, Span®80, Cetostearylalkohol, Benzylalkohol, Myristylalkohol, Glycerylmonostearate und Natriumlaurylsulfat.

[0195] Die Auswahl geeigneter Fette oder Öle für die Formulierungen basiert auf dem Erreichen der gewünschten kosmetischen Eigenschaften. Die Creme sollte vorzugsweise ein nicht fettiges, nicht fleckenbildendes und abwaschbares Produkt mit geeigneter Konsistenz, um ein Auslaufen aus Tuben oder anderen Behältern zu vermeiden, sein. Gerad- oder verzweigt-kettige, mono- oder dibasische Alkylester wie Di-isoadipat, Isocetylstearat, Propylenglycoldiester der Kokosfettsäuren, Isopropylmyristat, Decyloleat, Isopropylpalmitat, Butylstearat, 2-Ethylhexylpalmitat oder ein Gemisch verzweigt-kettiger Ester, als Crodamol CAP bekannt, können verwendet werden, wobei die letzteren drei bevorzugte Ester sind. Diese können alleine oder Kombination verwendet werden, abhängig von den erforderlichen Eigenschaften. Alternativ können Lipide mit hohem Schmelzpunkt, wie z. B. weißes Weichparaffin und/oder Flüssigparaffin oder andere Mineralöle verwendet werden.

[0196] Erfindungsgemäße pharmazeutische Formulierungen umfassen eine erfindungsgemäße Kombination zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern oder Hilfsstoffen und gewünschtenfalls anderen therapeutischen Mitteln. Pharmazeutische Formulierungen, die den aktiven Inhaltsstoff enthalten, können jede für die beabsichtigte Verabreichungsweise geeignete Form haben. Wenn sie z. B. für die orale Anwendung verwendet werden, können Tabletten, Pastillen, Lutschtabletten, wässrige oder ölige Suspensionen, dispergierte Pulver oder Granulate, Emulsionen, Hart- oder Weichkapseln, Sirupe oder Elixiere hergestellt werden. Zur oralen Anwendung vorgesehene Zusammensetzungen können durch beliebige aus der Technik bekannte Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen hergestellt werden, und solche Zusammensetzungen können ein oder mehrere Mittel enthalten, darunter Süßstoffe, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und Konservierungsstoffe, um eine schmackhafte Zubereitung herzustellen. Tabletten, die den aktiven Inhaltsstoff im Gemisch mit nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffen enthalten, die zur Herstellung von Tabletten geeignet sind, sind akzeptabel. Diese Wirkstoffe können z. B. inerte Verdünnungsmittel, wie z. B. Calcium- oder Natriumcarbonat, Laktose, Calcium- oder Natriumphosphat, Granulierungsmittel oder Zerfalls-

förderer wie z. B. Maisstärke oder Alginsäure, Bindemittel, wie z. B. Stärken, Gelatine oder Akaziengummi; und Schmiermittel wie z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk sein. Die Tabletten können unbeschichtet sein oder sie können durch bekannte Techniken beschichtet werden, darunter Mikroverkapselung, um die Auflösung und Absorption im Magen-Darm-Trakt zu verzögern und dadurch eine nachhaltige Wirkung über einen längeren Zeitraum hinweg bereitzustellen. Zum Beispiel kann ein Zeitverzögerungsmaterial wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat alleine oder mit einem Wachs verwendet werden.

[0197] Formulierung zur oralen Anwendung können auch als Hartgelatine-Kapseln in denen der aktive Inhaltsstoff mit einem inerten festen Verdünnungsmittel vermischt ist, z. B. Calciumphosphat oder Kaolin, oder als Weichgelatine-Kapseln, in denen der aktive Inhaltsstoff mit Wasser oder einem öligen Medium wie z. B. Erdnussöl, Flüssigparaffin oder Olivenöl vermischt ist, dargeboten werden.

[0198] Erfindungsgemäße wässrige Lösungen enthalten die aktiven Materialien im Gemisch mit zur Herstellung wässriger Lösungen geeigneten Hilfsstoffen. Zu solchen Hilfsstoffen gehören ein Suspensionsmittel wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragacanthgummi und Akaziengummi, und Dispersions- oder Feuchthaltemittel wie z. B. ein natürlich vorkommendes Phosphatid (z. B. Lecithin), ein Kondensationsprodukt eines Alkylenoxids mit einer Fettsäure (z. B. Polyoxyethylenstearat), ein Kondensationsprodukt von Ethylenoxid mit einem langkettigen aliphatischen Alkohol (z. B. Heptadecaethylenoxycetanol), einem Kondensationsprodukt von Ethylenoxid mit einem Teilester, abgeleitet von einer Fettsäure und einem Hexitolanhydrid (z. B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat). Die wässrige Lösung kann auch einen oder mehrere Konservierungsstoffe enthalten wie z. B. Ethyl- oder n-Propyl-p-hydroxybenzoat, einen oder mehrere Farbstoffe, einen oder mehrere Geschmacksstoffe und einen oder mehrere Süßstoffe, wie z. B. Saccharose oder Saccharin.

[0199] Ölsuspensionen können formuliert werden, indem man den aktiven Inhaltsstoff in einem pflanzlichen Öl suspendiert, wie z. B. Erdnussöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosöl, oder in einem Mineralöl wie flüssigem Paraffin. Die oralen Suspensionen können ein Verdickungsmittel enthalten, wie z. B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol. Süßstoffe wie die oben beschriebenen und Geschmacksstoffe können zugesetzt werden, um eine schmackhafte orale Präparation bereitzustellen. Die Zusammensetzungen können durch Zusatz eines Antioxidants wie z. B. Ascorbinsäure konserviert werden.

[0200] Die erfindungsgemäßen dispergierbaren Pulver und Granulate, die zur Herstellung einer wässrigen Lösung durch Zusatz von Wasser geeignet sind, stellen den aktiven Inhaltsstoff im Gemisch mit einem Dispersions- oder Befeuchtungsmittel, einem Suspendiermittel und einem oder mehreren Konservierungsstoffen bereit. Geeignete Dispergierungs- oder Befeuchtungsmittel und Suspendiermittel sind beispielhaft durch die oben offenbarten dargestellt. Zusätzliche Hilfsstoffe, wie z. B. Süßstoffe, Geschmacksstoffe und Farbstoffe, können vorliegen.

[0201] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch die Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen haben. Die Öl-Phase kann ein Pflanzenöl wie z. B. Olivenöl oder Erdnussöl, ein Mineralöl wie z. B. flüssiges Paraffin, oder ein Gemisch davon sein. Zu geeigneten Emulgatoren gehören in der Natur vorkommende Gummis, wie z. B. Akaziengummi oder Tragacanth-Gummi, in der Natur vorkommende Phosphatide wie z. B. Sojabohnen-Lecithin, von Fettsäuren und Hexitolanhydriden abgeleitete Ester oder Partialester wie z. B. Sorbitanmonooleat, und Kondensationsprodukte dieser Partialester mit Ethylenoxid wie z. B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat. Die Emulsion kann auch Süß- und Geschmacksstoffe enthalten. Sirupe und Elixiere können mit Süßstoffen wie z. B. Glycerol, Sorbitol oder Saccharose formuliert werden. Solche Formulierungen können auch ein Reizlinderungsmittel, ein Konservierungsmittel, ein Geschmacks- oder Farbstoff enthalten.

[0202] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können die Form einer sterilen injizierbaren Zubereitung, wie z. B. einer sterilen injizierbaren wässrigen oder öligen Suspension haben. Die Suspension kann gemäß bekannter Technik unter Verwendung der zuvor erwähnten geeigneten Dispersions- oder Befeuchtungsmittel und Suspendiermittel formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Lösung in einem nicht-toxischen parenteral akzeptablen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, wie z. B. einer Lösung in 1,3-Butandiol, oder als lyophilisiertes Pulver hergestellt sein. Unter den akzeptablen Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer-Lösung und isotone Natriumchlorid-Lösung. Weiterhin können sterile nicht-flüchtige Öle auf herkömmliche Weise als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium verwendet werden. Zu diesem Zweck kann jedes beliebige schonende nicht-flüchtige Öl verwendet werden, einschließlich synthetische Mono- oder Diglyceride. Weiterhin können Fettsäuren wie z. B. Ölsäure ebenfalls zur Herstellung von Injektabilien verwendet werden.

[0203] Die Menge an aktivem Inhaltsstoff, die mit dem Trägermaterial kombiniert werden kann, um eine Einzeldosis-Form herzustellen, variiert in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt und der besonderen Verabreichungsweise. Zum Beispiel kann eine zur oralen Verabreichung an Menschen vorgesehene Formulierung mit zeitgesteuerter Freisetzung ungefähr 1 bis 1000 mg an aktivem Material kombiniert werden mit einer passenden und zweckmäßigen Menge an Trägermaterial, die von ungefähr 5 bis ungefähr 95 % der gesamten Zusammensetzung variieren kann (Gewicht/Gewicht). Die pharmazeutische Zusammensetzung kann so hergestellt werden, dass sie leicht messbare Mengen zur Verabreichung bereitstellt. Zum Beispiel kann eine zur intravenösen Infusion vorgesehene wässrige Lösung von ungefähr 3 bis 500 µg des aktiven Inhaltsstoffes pro Milliliter Lösung enthalten, so dass Infusion eines geeigneten Volumens mit einer Geschwindigkeit von ungefähr 30 ml/Std. erfolgen kann.

[0204] Zu den zur topischen Administration am Auge geeigneten Formulierungen gehören auch Augentropfen, in denen der aktive Inhaltsstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wässrigen Lösungsmittel für den aktiven Inhaltsstoff gelöst oder suspendiert ist. Der aktive Inhaltsstoff liegt in solchen Formulierungen vorzugsweise in einer Konzentration von 0,5 bis 20 %, vorzugsweise 0,5 bis 10 % und insbesondere von ungefähr 1,5 Gew.-% vor.

[0205] Zu zur topischen Administration im Mund geeigneten Formulierungen gehören Lutschpastillen, die den aktiven Inhaltsstoff in einer aromatisierten Basis enthalten, üblicherweise Saccharose oder Akazien- oder Tragacanth-Gummi; Pastillen, die den aktiven Inhaltsstoff in einer inerten Basis wie z. B. Gelatin und Glycerin oder Saccharose und Akazien-Gummi enthalten; und Mundspülungen, die den aktiven Inhaltsstoff in einem geeigneten flüssigen Träger enthalten.

[0206] Formulierungen zur rektalen Administration können ein Zäpfchen mit einer geeigneten Basis, die z. B. Kakaobutter oder Salicylat enthält, dargeboten werden.

[0207] Zur intrapulmonären oder nasalen Verabreichung geeignete Formulierungen haben eine Partikelgröße z. B. im Bereich von 0,1 bis 500 Mikrometern, wie z. B. 0,5, 1, 30, 35 usw., und werden durch die schnelle Inhalation durch die Nasenwege und der Inhalation durch den Mund verabreicht, um den Alveolarsack zu erreichen. Geeignete Formulierungen enthalten wässrige oder ölige Lösungen des aktiven Inhaltsstoffes. Zur Verabreichung als Aerosol oder trockenes Pulver geeignete Formulierungen können durch herkömmliche Verfahren hergestellt werden und können zusammen mit anderen therapeutischen Mitteln abgegeben werden, wie z. B. zuvor in der Behandlung oder Prophylaxe von HIV-Infektionen verwendete Verbindungen, wie nachfolgend beschrieben.

[0208] Zur vaginalen Verabreichung geeignete Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Spray-Formulierungen formuliert werden, die zusätzlich zu dem aktiven Inhaltsstoff solche Träger enthalten, die in der Technik als geeignet bekannt sind.

[0209] Zu den für die parenterale Verabreichung geeigneten Formulierungen gehören wässrige und nicht-wässrige sterile Injektions-Lösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Substanzen enthalten können, die die Formulierung mit dem Blut des beabsichtigten Empfängers isoton machen; sowie wässrige und nicht-wässrige sterile Lösungen, die Suspensionsmittel und Verdickungsmittel enthalten können.

[0210] Die Formulierungen werden in Einzeldosis- oder Multidosis-Behältern dargeboten, z. B. in versiegelten Ampullen und Gefäßen und können im gefriergetrockneten (lyophilisierten) Zustand gelagert werden, der nur den Zusatz des sterilen flüssigen Trägers, z. B. von Wasser für Injektabilia, unmittelbar vor der Anwendung erfordern. Improvisierte Injektions-Lösungen und Suspensionen werden aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt. Bevorzugte Einzeldosis-Formulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder eine Tages-Subdosis, wie hier beschrieben, oder einen geeigneten Teil davon als aktiven Inhaltsstoff enthalten.

[0211] Es verdient Erwähnung, dass zusätzlich zu den oben speziell erwähnten Inhaltsstoffen die erfindungsgemäßen Formulierungen auch andere in der Technik herkömmliche Mittel mit Bezug zu dem Typ der fraglichen Formulierung enthalten können, z. B. können die für die orale Verabreichung geeigneten Geschmacksstoffe enthalten.

[0212] Weiterhin stellt die Erfindung tiermedizinische Zusammensetzungen bereit, die mindestens einen aktiven Inhaltsstoff, wie oben definiert, zusammen mit einem tiermedizinischen Träger enthalten.

[02113] Tiermedizinische Träger sind Materialien, die den Zweck der Verabreichung der Zusammensetzung verwendbar sind und feste, flüssige oder gasförmige Materialien sein können, die ansonsten inert oder in der tiermedizinischen Technik akzeptabel und mit dem aktiven Inhaltsstoff kompatibel sind. Diese tiermedizinischen Zusammensetzungen können oral, parenteral oder auf jeden beliebigen anderen gewünschten Weg verabreicht werden.

[02114] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden verwendet, um pharmazeutische Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung bereitzustellen, die als aktiven Inhaltsstoff einen oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten ("controlled release formulations") in denen die Freisetzung des aktiven Inhaltsstoffes kontrolliert und reguliert ist, um weniger häufige Dosierungen oder das pharmakokinetische oder Toxizitäts-Profil eines bestimmten aktiven Inhaltsstoffes zu verbessern.

[02115] Die wirksame Dosis eines aktiven Inhaltsstoffes hängt mindestens von der Natur des zu behandelnden Krankheitsbildes, der Toxizität, ob die Verbindung prophylaktisch (niedrigere Dosierung) oder gegen eine aktive virale Infektion verwendet wird, dem Verfahren der Abgabe und der pharmazeutischen Formulierung ab, und wird vom Kliniker unter Verwendung herkömmlicher Dosis-Steigerungs-Studien bestimmt. Es kann erwartet werden, dass sie von 0,0001 bis ungefähr 100 mg/kg Körpergewicht und Tag beträgt. Typischerweise von ungefähr 0,01 bis ungefähr 10mg/kg Körpergewicht und Tag. Typischer, von ungefähr 0,01 bis ungefähr 5 mg/kg Körpergewicht und Tag. Typischerer Weise von ungefähr 0,05 bis ungefähr 0,5 mg/kg Körpergewicht und Tag. Zum Beispiel liegt die Kandidaten-Tagesdosis für einen erwachsenen Menschen mit ungefähr 70 kg Körpergewicht im Bereich von 1 mg bis 1000 mg, vorzugsweise zwischen 5 mg und 500 mg, und kann die Form von einzelnen oder mehrfachen Dosen haben.

Verabreichungswege

[02116] Für einen oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen (hier als die aktiven Inhaltsstoffe bezeichnet) werden auf einem beliebigen Weg, der zu dem zu behandelnden Krankheitsbild passt, verabreicht. Zu geeigneten Wegen gehören der orale, der rektale, der nasale der topische (einschließlich des bukkalen und sublingualen), der vaginalen und parenteralen (einschließlich subkutanen, intramuskulären, intravenösen, intradermalen, intrathecalen und epiduralen) Weg und dergleichen. Der Fachmann versteht, dass der bevorzugte Weg z. B. in Abhängigkeit von dem Zustand des Empfängers variieren kann. Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ist, dass sie oral bioverfügbar sind und oral dosiert werden können.

Kombinationstherapie

[02117] Erfindungsgemäße Zusammensetzungen werden auch in Kombination mit anderen aktiven Inhaltsstoffen verwendet. Solche Kombinationen werden anhand des zu behandelnden Krankheitsbildes, Kreuz-Reaktivitäten der Inhaltsstoffe und pharmakologische Eigenschaften der Kombination ausgewählt. Zum Beispiel können bei der Behandlung viraler Infektionen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit anderen antiviralen Mitteln wie z. B. anderen Protease-Inhibitoren, Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder HIV-Integrase-Inhibitoren kombiniert werden.

[02118] Es ist möglich, eine jede erfindungsgemäße Verbindung mit einem oder mehreren aktiven Inhaltsstoffen in einer einheitlichen Dosierungsform zur gleichzeitigen oder sequentiellen Verabreichung an einen mit HIV-infizierten Patienten zu kombinieren. Die Kombinationstherapie kann als gleichzeitiges oder sequentielles Regime verabreicht werden. Bei sequentieller Verabreichung kann die Kombination in zwei oder mehreren Verabreichungen verabreicht werden. Zweite und dritte aktive Inhaltsstoffe der Kombination können anti-HIV-Aktivität haben. Zu den in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen zu verabreichende beispielhafte aktive Inhaltsstoffe sind Protease-Inhibitoren, Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, nicht Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und HIV-integrase Inhibitoren.

[02119] Die Kombinationstherapie kann "Synergie" bereitstellen, das heißt, die Wirkung, die erreicht wird, wenn die aktiven Inhaltsstoffe zusammen verwendet werden, größer ist als die Summe der Effekte, die sich aus der einzelnen Verwendung der Verbindung ergibt. Ein synergistischer Effekt kann erreicht werden, wenn die aktiven Inhaltsstoffe: (1) gemeinsam formuliert und in einer kombinierten Formulierung verabreicht oder abgegeben werden; (2) abwechselnd oder parallel als separate Formulierungen verabreicht werden; oder (3) durch ein anderes Regime. Bei Abgabe in alternierende Therapie kann eine synergistische Wirkung erreicht werden, wenn die Verbindungen nacheinander verabreicht oder abgegeben werden, z. B. in getrennten Tabletten, Pillen oder Kapseln oder durch verschiedene Injektionen in getrennten Spritzen. Im Allgemeinen wird während einer alternierenden Therapie eine effektive Dosierung jedes aktiven Inhaltsstoffes sequentiell, d. h.

seriell, verabreicht, während bei der Kombinations-Therapie effektive Dosierungen von zwei oder mehr aktiven Inhaltsstoffen gemeinsam verabreicht werden. Eine synergistische anti-virale Wirkung bezeichnet eine anti-virale Wirkung, die größer als die vorhergesagten rein additiven Wirkungen der einzelnen Verbindungen der Kombination ist.

Metaboliten der erfindungsgemäßen Verbindung

[0220] Weiterhin fallen in den Bereich der Erfindung die in vivo-Metabolismus-Produkte der hier beschriebenen Verbindungen, soweit solche Produkte neu und gegenüber dem Stand der Technik nicht offensichtlich sind. Solche Produkte können sich z. B. aus der Oxidation, Reduktion, Hydrolyse, Amidierung, Veresterung und dergleichen der verabreichten Verbindung ergeben, in erster Linie aufgrund von enzymatischen Prozessen. Demgemäß umfasst die Erfindung neue und nicht offensichtliche Verbindungen, die durch ein Verfahren hergestellt werden, das umfasst, eine erfindungsgemäße Verbindung über einen Zeitraum hinweg, der ausreicht, ein Metabolismus-Produkt davon zu bilden, mit einem Säuger in Kontakt zu bringen. Solche Produkte werden typischerweise hergestellt, indem man eine radiomarkierte (z. B. ^{14}C oder ^3H) verbindungsgemäße Verbindung herstellt, die parenteral in einer detektierbaren Dosis (z. B. mehr als ungefähr 0,5 mg/kg) einem Tier wie z. B. einer Ratte, einer Maus, einem Meerschweinchen, einem Affen oder einem Menschen verabreicht, eine genügende Zeit zugesteht, dass Metabolismus erfolgen kann (typischerweise ungefähr 30 Sekunden bis 30 Stunden) und ihre Umwandlungsprodukte aus dem Urin, Blut oder anderen biologischen Proben isoliert. Diese Produkte lassen sich leicht isolieren, da sie markiert sind (andere werden durch die Verwendung von Antikörpern isoliert, die im Stande sind, Epitope zu binden, die in den Metaboliten fortbestehen). Die Metaboliten-Strukturen werden auf herkömmliche Weise bestimmt, z. B. durch MS- oder NMR-Analyse. Im Allgemeinen erfolgt die Metaboliten-Analyse auf die gleiche Weise wie herkömmliche Pharmakon-Metabolismus-Untersuchungen, die dem Fachmann wohl bekannt sind. Solange die Umwandlungsprodukte nicht sonst in vivo gefunden werden, sind sie verwendbar bei diagnostischen Assays zur therapeutischen Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen, selbst wenn sie keine eigene inhibitorische Aktivität gegenüber der HIV-Protease besitzen.

[0221] Rezepte und Verfahren zur Bestimmung der Stabilität von Verbindungen in künstlichen Magen-Darm-Sekretionen sind bekannt. Verbindungen werden hier als im Magen-Darm-Trakt stabil definiert, wenn weniger als ungefähr 50 Mol-% der geschützten Gruppen in künstlichen Magen- oder Darmsaft bei einstündiger Inkubation bei 37° C entschützt werden. Das die Verbindungen im Magen-Darm-Trakt stabil sind, bedeutet noch nicht, dass sie in vivo nicht hydrolysiert werden können. Typischerweise sind die erfindungsgemäßen Phosphonat-Propharmaka im Verdauungstrakt stabil, aber können anschließend den Verdauungs-Lumen in der Leber oder einem anderen metabolischen Organ oder allgemein in Zellen zu dem Ausgangspharmakon hydrolysiert werden.

Beispielhafte Verfahren der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0222] Die Erfindung stellt viele Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen bereit. Die Zusammensetzungen werden durch beliebige der anwendbaren Techniken der organischen Synthese hergestellt. Viele solcher Techniken sind aus dem Stand der Technik wohl bekannt, wie z. B. die in "Compendium of Organic Synthetic Methods" (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; and Vol. 6, Michael B. Smith; as well as March, J., "Advanced Organic Chemistry, Third Edition", (John Wiley & Sons, New York, 1985), "Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes", Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 printing)" ausführlich dargestellten.

[0223] Diealkylphosphonate können nach den Verfahren von Quast et al (1974) Synthesis 490; Stowell et al (1990) Tetrahedron Lett. 3261; U.S. Pat. No. 5,663,159 hergestellt werden.

[0224] Grundsätzlich wird die Synthese von Phosphonatestern bewerkstelligt, indem man ein nukleophiles Amin oder einen nukleophilen Alkohol mit dem entsprechenden aktivierten elektrophilen Phosphonat-Vorläufer koppelt. Zum Beispiel ist Chlorphosphonat-Addition an die 5'-Hydroxygruppe dieses Nukleosids ein wohl bekanntes Verfahren zur Herstellung von Nukleosidphosphatmonoestern. Der aktivierte Vorläufer kann in verschiedenen wohl bekannten Verfahren hergestellt werden. Zur Synthese der Propharmaka verwendbare Chlorphosphonate werden aus dem substituierten 1,3-Propandiol hergestellt (Wissner, et al, (1992) J. Med Chem. 35:1650). Chlorphosphonate werden durch Oxidation des entsprechenden Chlorphosphonats hergestellt (Anderson, et al. (1984) J. Org. Chem. 49:1304), die durch Reaktion des substituierten Diols mit Phosphortri-

chlorid erhalten werden. Alternativ wird das Chlorphosphonat-Mittel erhalten, indem man substituierte 1,3-Diole mit Phosphoroxychlorid behandelt ((Patois, et al. (1990) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1577). Chlorphosphonat-Spezies können auch in situ aus entsprechenden cyclischen Phosphiden erzeugt werden (Silverburg, et al. (1996) Tetrahedron Lett., 37:771–774), die wiederum entweder aus Chlorphospholan- oder Phosphoramidat-Zwischenprodukten hergestellt werden können. Phosphorflouridat-Zwischenprodukte, entweder aus Pyrophosphat oder Phosphorsäure hergestellt, können auch als Vorläufer bei der Herstellung cyclischer Propharmaka fungieren (Watanabe et al., (1988) Tetrahedron Lett., 29:5763–66). Vorsicht: Fluorophosphonat-Verbindungen können hochgiftig sein!

[0225] Erfindungsgemäße Phosphonat-Propharmaka können auch aus der freien Säure als Vorläufer durch Mitsunobu-Reaktionen (Mitsunobu, (1981) Synthesis, 1; Campbell, (1992) J. Org. Chem., 52:6331), und andere Säurekopplungs-Reagenzien hergestellt werden, darunter ohne Beschränkung darauf Carbodiimide (Alexander, et al, (1994) Collect. Czech. Chem. Commun. 59:1853; Casara, et al, (1992) Bioorg. Med. Chem. Lett., 2:145; Ohashi, et al, (1988) Tetrahedron Lett., 29:1189), und werden zu Benzotriazoloxyltris-(dimethylamino)phosphonium-Salz (Campagne, et al, (1993) Tetrahedron Lett., 34:6743).

[0226] Arylhalide durchlaufen Ni^{+2} -katalysierte Reaktionen mit Phosphit-Derivaten und bilden Arylphosphonat haltige Verbindungen (Balthazar, et al (1980) J. Org. Chem. 45:5425). Phosphonate können auch aus Chlorphosphonat in Gegenwart eines Palladium-Katalysators unter Verwendung aromatischer Triflate hergestellt werden (Petrakis, et al, (1987) J. Am. Chem. Soc. 109:2831; Lu, et al, (1987) Synthesis, 726). In einem anderen Verfahren werden Arylphosphonatester aus Arylphosphaten unter anionischen Umordnungs-Bedingungen hergestellt (Melvin (1981) Tetrahedron Lett. 22:3375; Casteel, et al, (1991) Synthesis, 691). N-Alkoxyarylsalze mit Alkalimetall-Derivaten von cyclischen Alkylphosphonaten stellen eine allgemeine Synthese für Heteroaryl-2-phosphonat-Linker bereit (Redmore (1970) J. Org. Chem. 35:4114). Diese oben erwähnten Verfahren können auch auf Verbindungen ausgedehnt werden, bei denen die W^5 -Gruppe ein Heterocyclus ist. Cyclische 1,3-Propanyl-Propharmaka von Phosphonaten werden auch aus Phosphondisäuren und substituierten Propan-1,3-diolen unter Verwendung eines Kopplungsreagens wie z. B. 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in Gegenwart einer Base (z. B. Pyridin) hergestellt. Andere Carbodiimid-basierte Kopplungsmittel wie 1,3-Diisopropylcarbodiimid oder als wasserlösliches Reagens 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDCI) können zur Synthese cyclischer Phosphonat-Propharmaka verwendet werden.

[0227] Die Carbamoyl-Gruppe kann durch Reaktion einer Hydroxy-Gruppe gemäß dem Stand der Technik bekannten Verfahren einschließlich der Lehren von Ellis, US 2002/0103378 AG and Jajima, US Patent Nr. 6,018,049 hergestellt werden.

Schemata und Beispiele

[0228] Eine Anzahl beispielhafter Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind nachfolgend bereitgestellt. Diese Verfahren sollen die Natur solcher Herstellungsweisen illustrieren und nicht den Bereich der anwendbaren Verfahren beschränken.

[0229] Allgemeine Aspekte dieser beispielhaften Verfahren sind nachfolgend und in den Beispielen beschrieben. Jedes der Produkte der folgenden Verfahren wird optional vor seiner Verwendung im nachfolgenden Verfahren abgetrennt, isoliert und/oder gereinigt.

[0230] Allgemein sind die Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Reaktionszeit, Lösungsmittel, Aufbereitungsverfahren und dergleichen, die Allgemeinen aus dem Stand der Technik für die durchzuführende individuelle Reaktion. Die zitierten Quellen enthalten zusammen mit dem darin zitierten Material die detaillierten Beschreibungen solcher Bedingungen. Typischerweise sind die Temperaturen von -100°C bis 200°C , Lösungsmittel sind aprotisch oder erotisch, und die Reaktionszeiten sind 10 Sekunden bis 10 Tage. Die Aufarbeitung besteht typischerweise aus dem Quenching aller nicht umgesetzten Reagenzien gefolgt von Aufteilung in einem System aus Wasser und einer organischen Schicht (Extraktion) und Abtrennung der das Produkt enthaltenden Schicht.

[0231] Oxidations- und Reduktion-Reaktionen werden typischerweise bei Temperaturen nahe der Raumtemperatur (ungefähr 20°C), durchgeführt, obwohl für Metallhydrid-Reduktionen die Temperatur häufig auf 0°C bis -100°C reduziert wird, die Lösungsmittel sind typischerweise aprotisch für Reduktionen und können für Oxidation entweder erotisch oder aprotisch sein. Reaktionszeiten werden so eingestellt, dass die gewünschten Umwandlungen erreicht werden.

[0232] Kondensations-Reaktionen werden typischerweise bei Temperaturen im Bereich der Raumtemperatur durchgeführt, obwohl für nicht-equilibrierende, kinetisch kontrollierte Kondensationen verringerte Temperaturen (0°C bis –100°C) ebenfalls geläufig sind.

[0233] Lösungsmittel können entweder erotisch (bei equilibrierenden Reaktionen häufig) oder aprotisch (bei kinetisch kontrollierten Reaktionen) sein.

[0234] Standardmäßige Synthese-Verfahren wie azeotropische Entfernung von Reaktions-Nebenprodukten und Verwendung wasserfreier Reaktionsbedingungen (z. B. Inertgas-Umgebung) sind in der Technik gebräuchlich und werden verwendet, wenn anwendbar.

[0235] Die Begriffe "behandeln", "Behandlung" und dergleichen bedeuten, dass man in Kontakt bringt, mischt, umsetzt, reagieren lässt und andere aus dem Stand der Technik bekannte Begriffe, um zu bezeichnen, dass eine oder mehrere chemische Entitäten auf eine solche Weise behandelt werden, dass sie in eine oder mehrere andere chemische Entitäten umgewandelt wird oder werden. Diese bedeutet, dass "Verbindung 1 mit Verbindung 2 behandeln" synonym ist mit "Verbindung 1 mit Verbindung 2 reagieren lassen", "Verbindung 1 mit Verbindung 2 in Kontakt bringen", "Verbindung 1 mit Verbindung 2 umsetzen" und andere in der Technik der organischen Synthese gebräuchliche Ausdrücke, vernünftigerweise zu bezeichnen, dass die Verbindung 1 "behandelt", "umgesetzt", "reagieren gelassen" mit Verbindung 2 wurde.

[0236] "Behandlung" bezeichnet die vernünftige und übliche Weise, in der man organische Chemikalien reagieren lässt. Normale Konzentrationen (0,01 M bis 10 M, typischerweise 0,1M bis 1M), Temperaturen (–100°C bis 250°C, typischerweise –78°C bis 150°C, typischerweise –78°C bis 100°C, noch typischerweise 0°C bis 100°C), Reaktionsgefäße (typischerweise Glas, Kunststoff, Metall), Lösungen, Drücke, Atmosphären (typischerweise Luft für Sauerstoff und Wasser unempfindliche Reaktionen oder Stickstoff, Sauerstoff oder Wasser empfindliche) usw. beabsichtigt. Die Kenntnis ähnlicher in der Technik der organischen Synthese bekannte Reaktionen wird zur Auswahl der Bedingungen und Vorrichtungen zur "Behandlung" bei einem bestimmten Verfahren verwendet. Insbesondere wählt der Durchschnittsfachmann in der Technik der organischen Synthese Bedingungen und Vorrichtungen aus, von denen auf Grund des Wissens aus dem Stand der Technik vernünftigerweise erwartet werden kann, dass sie die chemischen Reaktionen des beschriebenen Verfahrens erfolgreich durchführen.

[0237] Abwandlungen jedes der exemplarischen Schemata oben in den Beispielen (nachfolgend "Beispielschemata") führen zu verschiedenen Analoga der spezifischen Beispiele. Die oben genannten Quellen, die geeignete Verfahren organischer Synthese beschreiben, sind auf solche Abwandlungen anwendbar.

[0238] In jedem der Beispielschemata kann es von Vorteil sein, Reaktionsprodukte voneinander und/oder von den Ausgangsmaterialien abzutrennen. Die gewünschten Produkte jedes Schrittes oder jeder Serie von Schritten werden im Stand der Technik allgemeine Techniken zu dem gewünschten Homogenitätsgrad getrennt und/oder gereinigt (nachfolgend getrennt). Typischerweise involvieren solche Trennungen Multiphasen-Extraktion, Kristallisation aus einem Lösungsmittelgemisch, Destillation, Sublimation oder Chromatographie. Chromatographie kann eine beliebige Anzahl von Verfahren involvieren, darunter z. B. Reverse-Phasen-, Normalphasen-Chromatographie, Größenausschluss-Chromatographie; Ionenaustausch-Chromatographie; Hoch-, Mittel- und Niederdruckflüssig-Chromatographie Verfahren und Vorrichtungen; analytische Chromatographie in kleinem Maßstab; "Simulated Moving Bed" (SMB)-Chromatographie und präparative Dünnschicht- oder Dickschicht-Chromatographie, ebenso auch Verfahren der Dünnschicht- und Flash-Chromatographie in kleinem Maßstab.

[0239] Eine andere Klasse von Trennverfahren involviert die Behandlung eines Gemisches mit einem Reagens, das ausgewählt ist, um ein gewünschtes Produkt zu erhalten, nicht umgesetzte Ausgangsmaterialien, Reaktionsnebenprodukte oder dergleichen zu binden oder auf andere Weise abtrennbar zu machen. Zu solchen Reagenzien gehören Adsorbentien oder Absorbentien wie z. B. Aktivkohle, Molekularsiebe, Ionenaustauschmedien oder dergleichen. Alternativ können Reagenzien im Falle eines basischen Materials Säuren, im Falle eines sauren Materials Basen, Bindungsreagenzien wie Antikörper, Bindungsproteine, selektive Chelatoren wie z. B. Kronenether, Flüssig/Flüssig-Ionenaustausch-Reagenzien (LIX) oder dergleichen sein.

[0240] Die Auswahl geeigneter Trennverfahren hängt von der Natur der beteiligten Materialien ab. Zum Beispiel Siedepunkt und Molekulargewicht bei Destillation und Sublimation, Vorhandensein oder Fehlen polarer funktionaler Gruppen für eine Chromatographie, Stabilität der Materialien in Säuren und basischen Medien bei der Multiphasen-Extraktion und dergleichen. Der Fachmann wendet Techniken an, die mit höchster Wahr-

scheinlichkeit die gewünschte Trennung erreichen.

[0241] Ein einzelnes Stereoisomer, z. B. ein Enantiomer, im Wesentliche frei von seinem Stereoisomer, kann durch Auflösung des Racemats unter Verwendung eines Verfahrens wie der Bildung von Diastereomeren zur Verwendung optisch aktiver Auflösungsmittel ("Stereochemistry of Carban Compounds," (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3)283–302) erhalten werden. Racemate chiraler erfindungsgemäßer Verbindungen können durch jedes geeignete Verfahren getrennt und isoliert werden, darunter: (1) Bildung ionischer, diastereomerer Salze mit chiralen Verbindungen und Trennung durch fraktionierte Kristallisation oder andere Verfahren, (2) Bildung von diastereomeren Verbindungen mit chiralen Derivatisierungs-Reagenzien, Trennung der Diastereomeren und Umwandlung in die reinen Stereoisomer und (3) Trennung der im Wesentlichen reinen oder angereicherten Stereoisome direkt unter chiralen Bedingungen.

[0242] Durch Verfahren (1) können diastereomere Salze durch Reaktion Enantiomeren-reiner chiraler Basen wie z. B. Brucin, Chinin, Ephedrin, Strychnin, α -Methyl- β -phenylethylamin (Amphetamin) und dergleichen mit assymetrischen Verbindungen, die Säurefunktionalität wie z. G. Carbonsäure und Sulfonsäure tragen, gebildet werden. Die diastereomeren Salze können durch fraktionierte Kristallisation oder ionische Chromatographie zur Trennung gebracht werden. Zur Trennung der optischen Isomere von Aminoverbindungen, kann der Zusatz von chiralen Carbon- oder Sulfonsäuren wie z. B. Camphorsulfonsäure, Weinsäure, Mandelsäure oder Milchsäure zur Bildung der diastereomeren Salze führen.

[0243] Alternativ wird das aufzulösende Substrat durch Verfahren (2) mit einem Enantiomer einer chiralen Verbindung umgesetzt, um ein diastereomeres Paar zu bilden (Eliel, E. and Wilen. S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc. p. 322). Diastereomere Verbindungen können gebildet werden, indem man assymetrische Verbindungen mit Enantiomeren-reinen chiralen Derivatisierungs-Reagentien umsetzt, wie z. B. Methyl-Derivaten, gefolgt von Trennung der Diastereomere und Hydrolyse, um das freie, enantiomerisch angereicherte Xanthen zu erhalten. Verfahren zur Bestimmung optischer Reinheit umfassen, chirale Ester, wie z. B. einem Methylester, z. B. (–)Methylchlorformat in Gegenwart einer Base oder einem Mosher-Ester, α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetat (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165) des racemischen Gemischs herzustellen und das NMR-Spektrum auf die Gegenwart der zwei atropisomeren Diastereomeren zu untersuchen. Stabile Diastereomere atropisomerer Verbindungen können durch Normal- und Reverse-Phasen-Chromatographie gemäß Verfahren zur Trennung von atropisomeren Naphthylisochinolin (Hoye, T., WO96/15111) getrennt und isoliert werden. Durch Verfahren (3) kann ein Racemat zweier Enantiomeren durch Chromatographie aufgetrennt werden, wobei eine chirale stationäre Phase verwendet wird (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375–378). Angereicherte oder gereinigte Enantiomeren können durch Verfahren unterschieden werden, die verwendet werden, andere chirale Moleküle und assymetrische Kohlenstoffatome voneinander zu unterscheiden, wie z. B. optische Rotation und zirkulärer Dichroismus.

[0244] Alle oben genannten Literatur- und Patentquellen werden hiermit ausdrücklich durch Bezugnahme auf ihre Zitatstellen einbezogen. Spezifisch zitierte Abschnitte oder Seiten der oben angeführten Werke sind durch Bezugnahme mit Spezifität einbezogen. Die Erfindung in hinreichendem Detail beschrieben, um dem Durchschnittsfachmann zu ermöglichen, den Gegenstand der folgenden Ausführungsformen herzustellen und zu verwenden. Es ist offensichtlich, dass bestimmte Modifikationen der Verfahren der folgenden Ausführungsformen innerhalb von Bereich und Sinn der Erfindung gemacht werden können.

Beispiele, allgemeiner Abschnitt

[0245] Die folgenden Beispiele beziehen sich auf die Schemata.

[0246] Einige Beispiel wurden mehrfach durchgeführt. Bei wiederholten Beispielen waren an Reaktionsbedingungen wie Zeit, Temperatur, Konzentration und dergleichen sowie Ausbeuten innerhalb von normalen experimentellen Bereichen. Wenn bei wiederholten Beispielen signifikante Abwandlungen vorgenommen wurden, wurden diese festgehalten, wenn die Ergebnisse sich signifikant von den beschriebenen unterschieden. Wenn die wiederholten Beispiele sich auf ein "entsprechendes" Analogon einer Verbindung beziehen, wie z. B. einen "entsprechenden Ethylester", bedeutet dies, dass eine ansonsten vorliegende Gruppe, in diesem Fall typischerweise ein Ethylester, als die gleiche Gruppe, modifiziert wie bezeichnet, betrachtet wird.

[0247] In einer Reihe der folgenden Schemata erscheint der Ausdruck "usw" als Substituent in chemischen Strukturen und als Ausdruck innerhalb der Schemata. Wenn er in den Diagrammen verwendet, wird dieser Ausdruck für jedes Diagramm definiert. Wenn der Begriff "usw" in einem Schema erscheint und kein Substitu-

ent in einer chemischen Struktur ist, bedeutet er "und dergleichen".

Amprenavir-artige Phosphonatprotease-Inhibitoren (AMLPPi)

Herstellung der intermediären Phosphonatester 1 bis 13

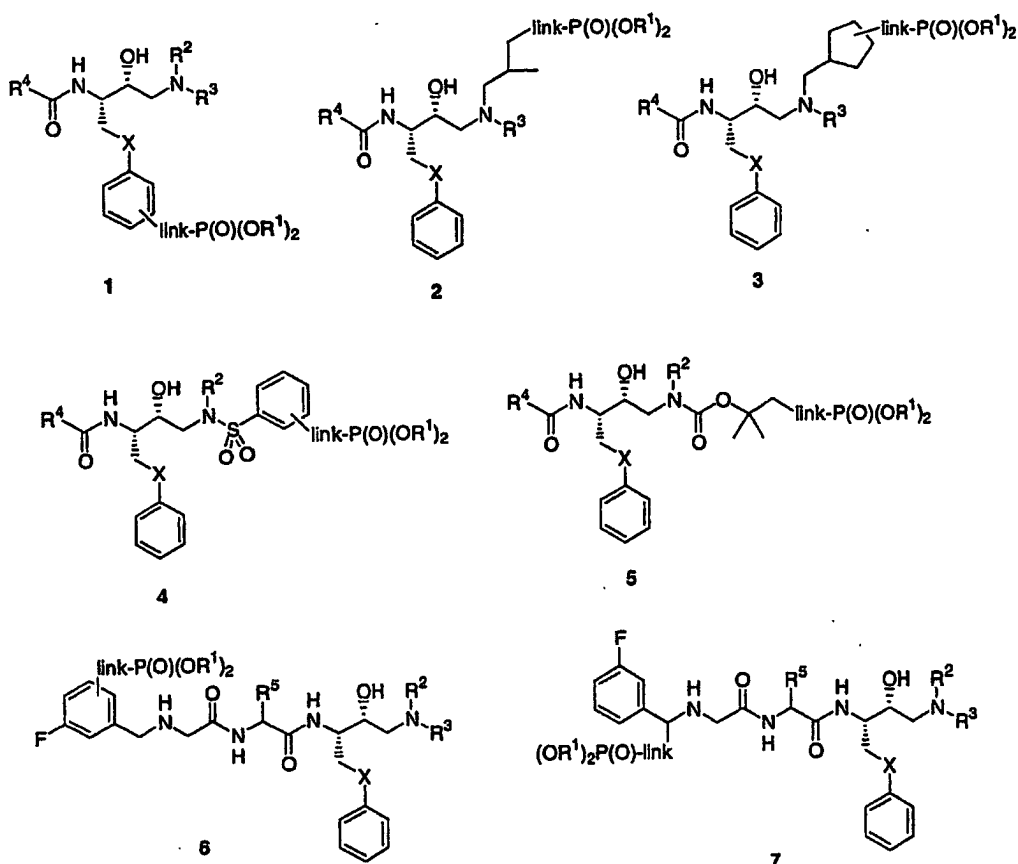
[0248] Die Strukturen der intermediären Phosphonatester 1 bis 13 und die Strukturen der Gruppen R^1 , R^5 , X der Erfindung werden in den Übersichten 1 bis 2 gezeigt. Die Strukturen der R^2NH_2 -Komponenten werden in Übersicht 3 gezeigt; die Strukturen der R^3Cl -Komponenten werden in Übersicht 4 gezeigt; die Strukturen der R^4COOH -Gruppen werden in Übersicht 5a-c gezeigt; und die Strukturen der $R^9CH_2NH_2$ -Komponenten werden in Übersicht 6 gezeigt.

[0249] Spezifische Stereoisomere von einigen Strukturen werden in den Übersichten 1 bis 6 gezeigt; allerdings werden alle Stereoisomere bei der Synthese der Verbindungen 1 bis 13 verwendet. Nachfolgende chemische Modifikationen an den Verbindungen 1 bis 10, wie hier beschrieben, erlauben die Synthese der erfindungsgemäßen Endprodukte.

[0250] Die Zwischenprodukte 1 bis 10 beinhalten einen Phosphonatrest $(R^1O)_2P(O)$, der mit dem Kern mittels verschiedener Verknüpfungsgruppen verbunden ist, was in den gezeigten Strukturen als „link“ bezeichnet wird. Die Übersichten 7 und 8 beschreiben Beispiele der in den Strukturen 1 bis 10 vorkommenden Verknüpfungsgruppen.

[0251] Die Schemata 1 bis 99 beschreiben die Synthesen der erfindungsgemäßen intermediären Phosphonatverbindungen, 1 bis 10, einschließlich der für ihre Synthese notwendigen Zwischenprodukte. Die Herstellung der Phosphonatester 11, 12 und 13, bei denen ein Phosphonatrest in eine der Gruppen R^4 , R^3 bzw. R^2 einbezogen ist, wird ebenso nachfolgend beschrieben.

Übersicht 1



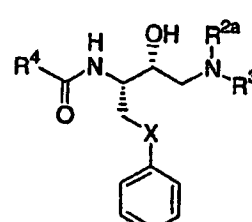
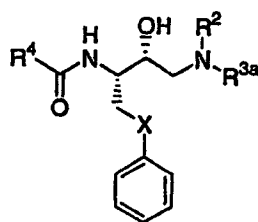
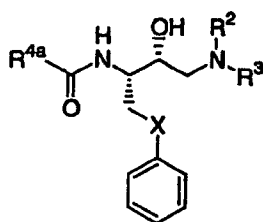
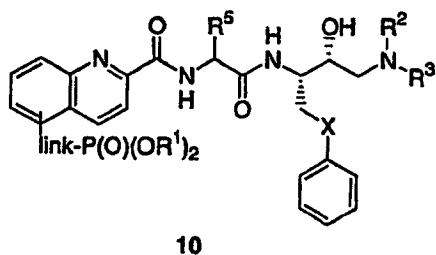
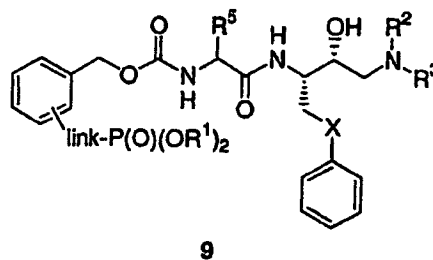
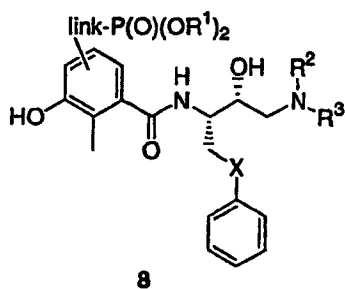
R^1 = H, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Aralkyl, Aryl

X = S oder direkte Bindung

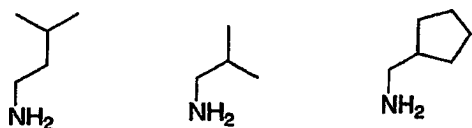
R^5 = Alkyl, $CH_2SO_2CH_3$, $C(CH_3)_2SO_2CH_3$, CH_2CONH_2 , CH_2SCH_3 , Imidaz-4-ylmethyl, CH_2NHAc ,

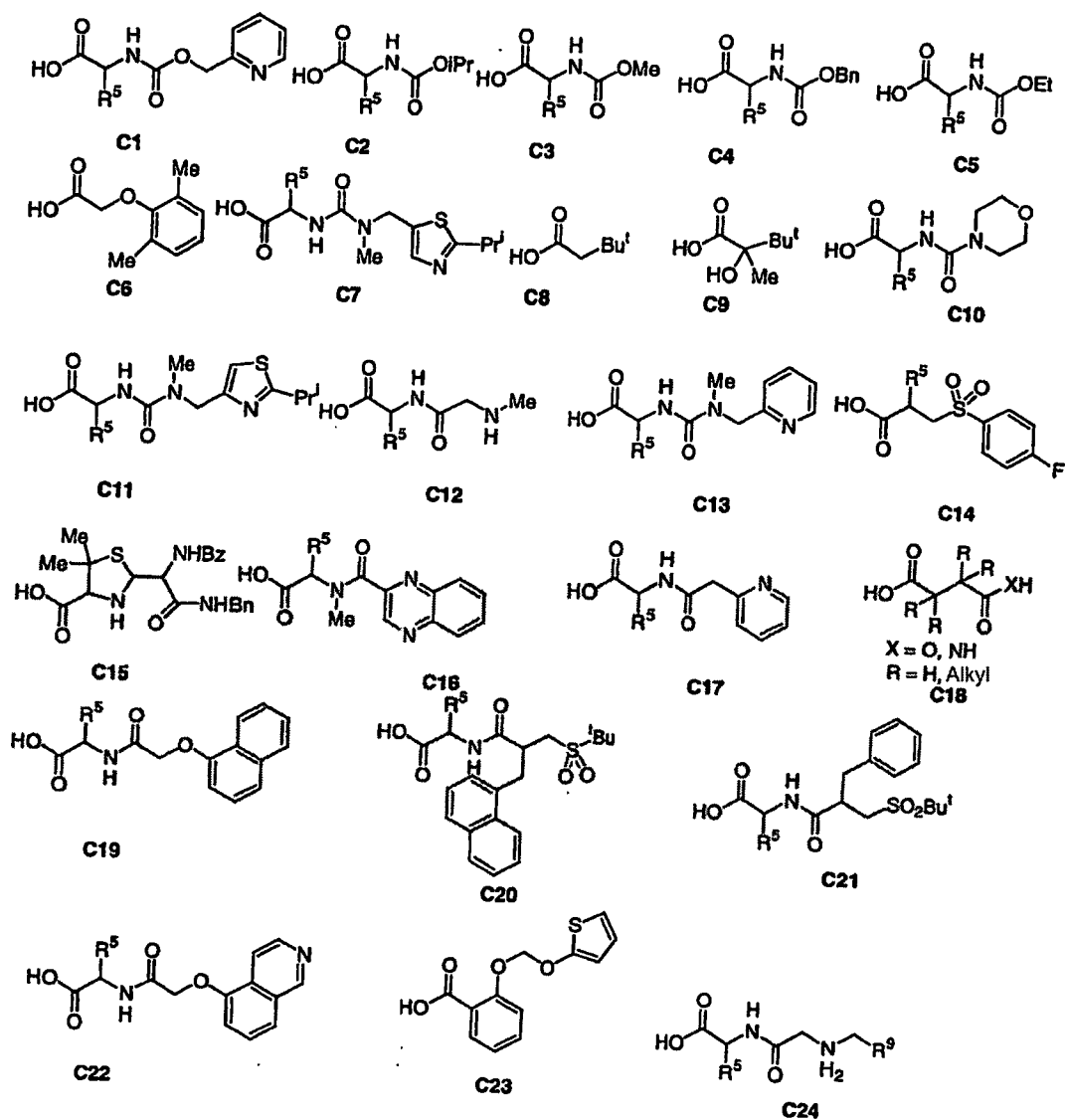
CH₂NHCOCF₃, tert-Butyl

Übersicht 2

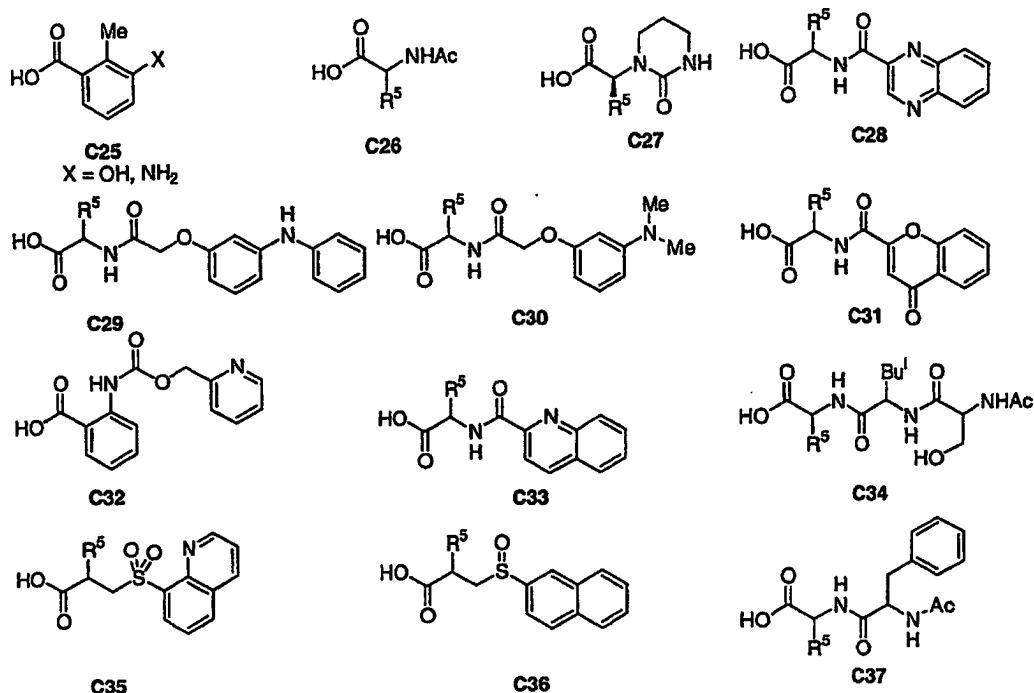
R^{4a} = Phosphonat enthaltendes R⁴R^{3a} = Phosphonat enthaltendes R³R^{2a} = Phosphonat enthaltendes R²R¹ = H, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Aralkyl, Aryl

X = S oder direkte Bindung

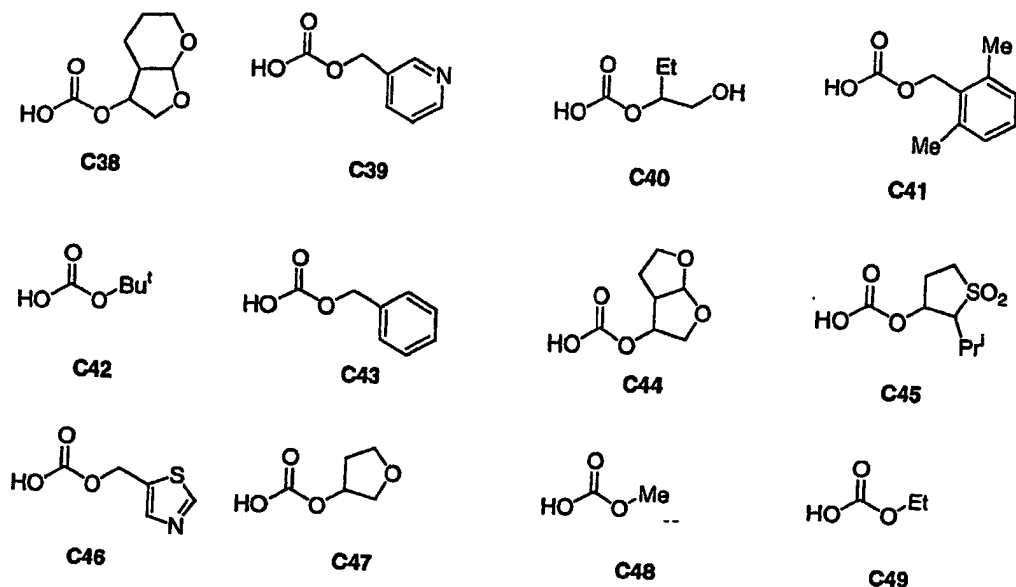
R⁵ = Alkyl, CH₂SO₂CH₃, C(CH₃)₂SO₂CH₃, CH₂CONH₂, CH₂SCH₃, Imidaz-4-ylmethyl, CH₂NHAc, CH₂NHCOCF₃, tert-ButylÜbersicht 3 Strukturen, die die NH₂-Komponenten enthaltenÜbersicht 4 Strukturen, die die R³-Cl-Komponenten enthalten

Übersicht 5a Strukturen der R⁴COOH-Komponenten

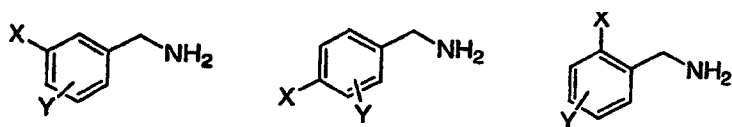
R⁵ = Alkyl, CH₂SO₂CH₃, C(CH₃)₂SO₂CH₃, CH₂CONH₂, CH₂SCH₃, Imidaz-4-ylmethyl, CH₂NHAc, CH₂NHCOCF₃, tert-Butyl

Übersicht 5b Strukturen der R⁴COOH-Komponenten

R⁵ = Alkyl, CH₂SO₂CH₃, C(CH₃)₂SO₂CH₃, CH₂CONH₂, CH₂SCH₃, Imidaz-4-ylmethyl, CH₂NHAc, CH₂NHCOCF₃, tert-Butyl

Übersicht 5c Strukturen der R⁴COOH-Komponenten

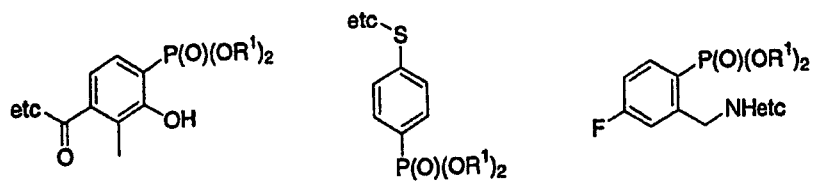
R⁵ = Alkyl, CH₂SO₂OH₃, C(CH₃)₂SO₂CH₃, CH₂CONH₂, CH₂SCH₃, Imidaz-4-ylmethyl, CH₂NHAc, CH₂NHCOCF₃, tert-Butyl

Übersicht 6 Strukturen der R⁹CH₂NH₂-Komponenten

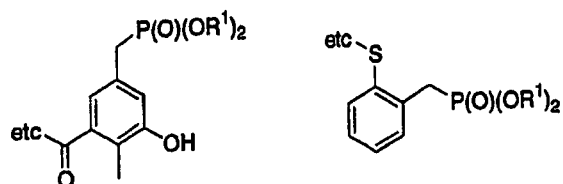
X = F, Br, Cl; Y = H, F, Br, Cl

Übersicht 7

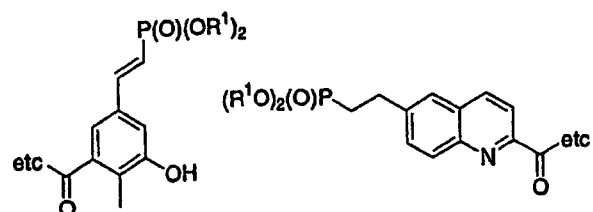
direkte Bin-
dung



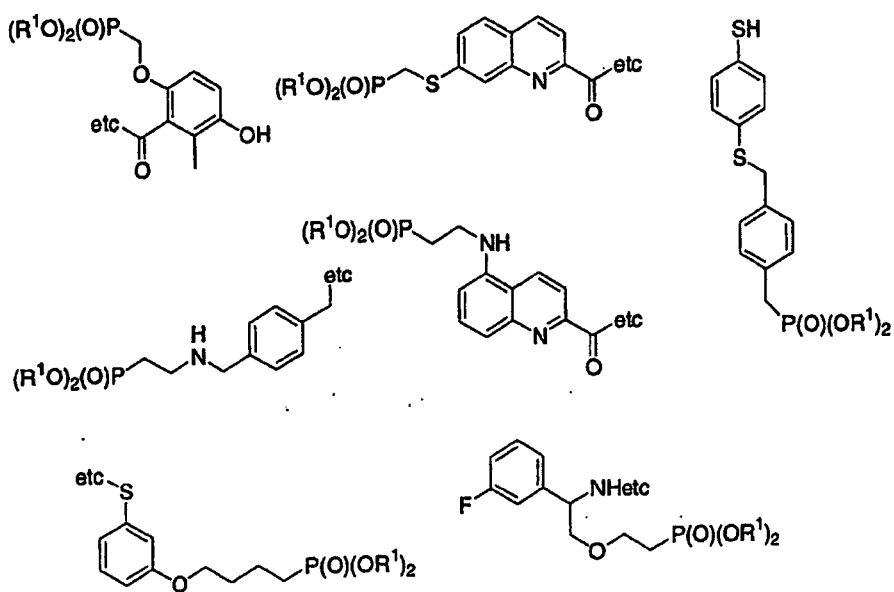
einzelnes
Kohlenstoffatom



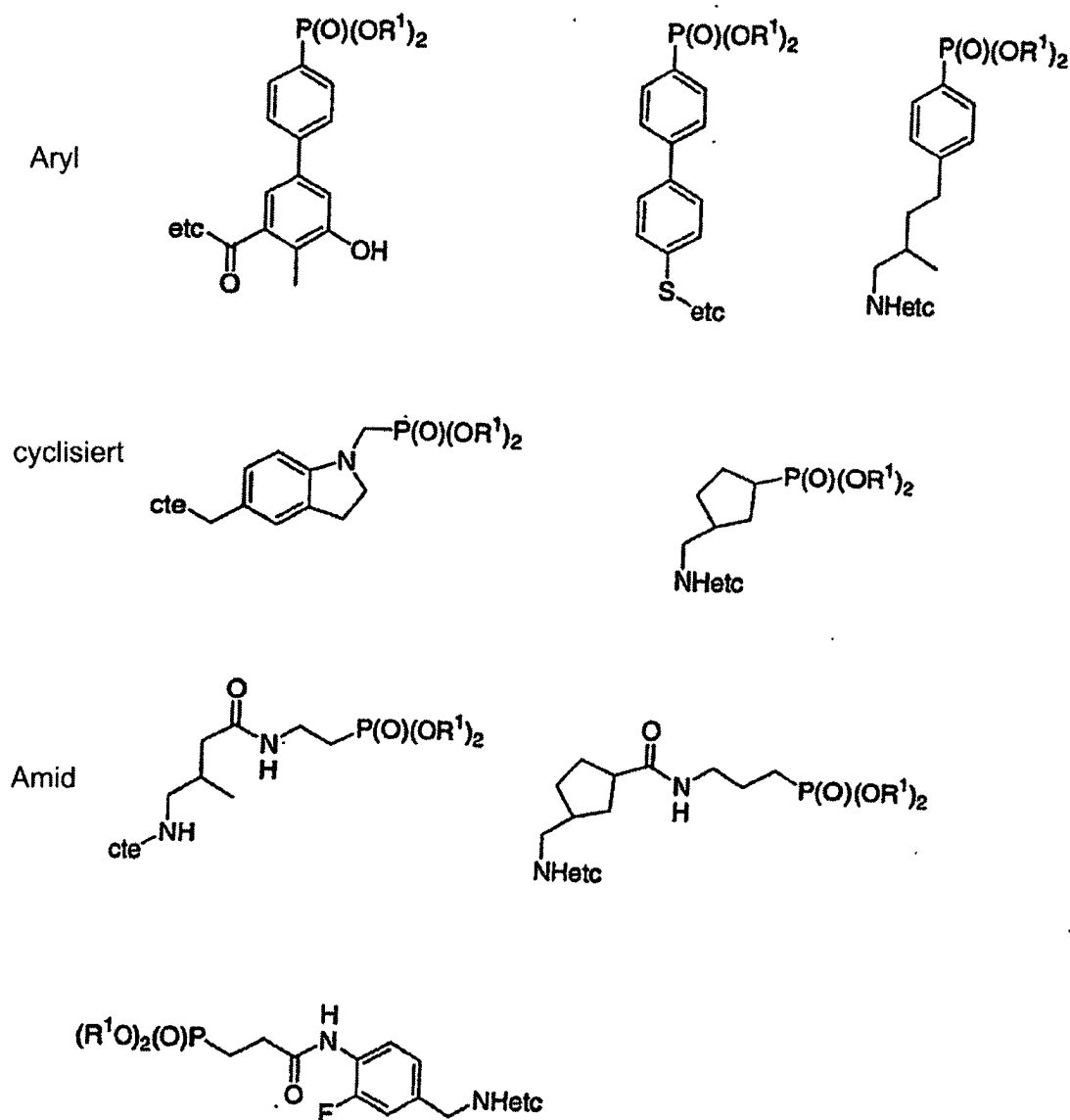
multiple
Kohlenstoffatome



Hetero-



Übersicht 8



Schutz von reaktiven Substituenten

[0252] In Abhängigkeit von den verwendeten Reaktionsbedingungen kann es notwendig sein, bestimmte reaktive Substituenten vor unerwünschten Reaktionen vor der beschriebenen Sequenz zu schützen und die Substituenten danach zu entschützen, entsprechend dem Wissen des Fachmanns. Schützen und Entschützen funktioneller Gruppen ist beispielsweise in Protective Groups in Organic Synthesis, von T.W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990 oder Third Edition 1999, beschrieben. Reaktive Substituenten, die geschützt werden können, sind in den begleitenden Schemata als beispielsweise [OH], [SH] etc., gezeigt.

Herstellung der Phosphonatester-Zwischenprodukte 1, bei denen X eine direkte Bindung ist

[0253] Die intermediären Phosphonatester 1, bei denen die Gruppe A an den Arylrest gebunden ist, die R_4COOH - Gruppe kein sekundäres Amin enthält und der Substituent A entweder die Gruppe $link-P(O)(OR^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., werden so hergestellt, wie in den Schemata 1 bis 2 gezeigt. Das Epoxid 1.1, in dem der Substituent A entweder die Gruppe $link-P(O)(OR^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, ist, wird, wie in den Schemata 56 bis 59 nachstehend beschrieben, hergestellt. Umsetzung des Epoxids 1.1 mit dem Amin 1.2 liefert den Aminoalkohol 1.3. Die Herstellung von Aminoalkoholen durch Reaktion zwischen einem Amin und einem Epoxid ist beispielsweise in Advanced Organic Chemistry, J. March, McGraw Hill 1968, S. 334, beschrieben. In einem typischen Verfahren werden äquimolare Mengen der Reaktanten in einem polaren Lösungsmittel, wie einem Alkohol oder Dimethylformamid oder dergleichen, bei Temperaturen von Raumtemperatur bis etwa 100 °C für 1 bis 24 Stunden vermischt, um das Produkt 1.3 zu ergeben.

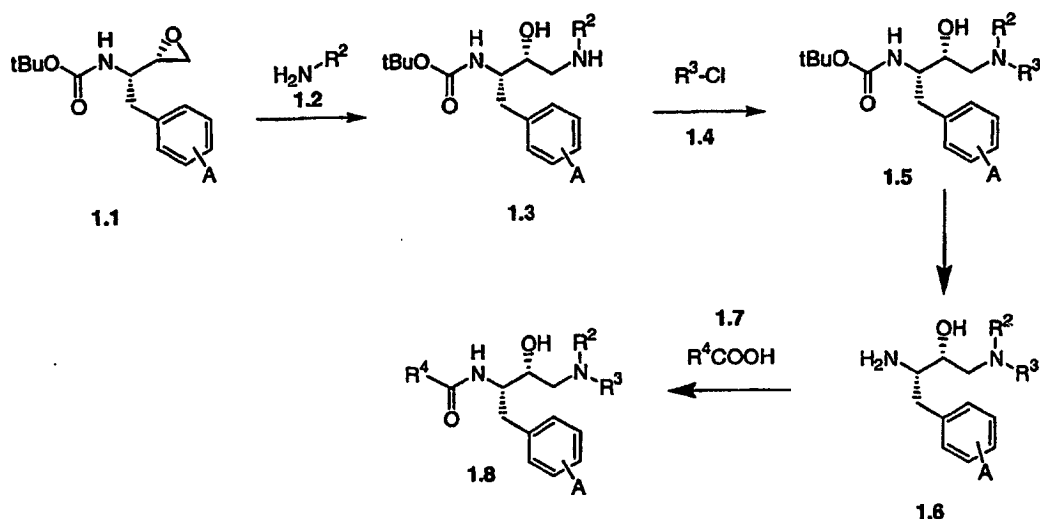
Der Aminoalkohol 1.3 wird danach mit einem Acylierungsmittel 1.4 umgesetzt, um das Produkt 1.5 zu ergeben. Das Acylierungsmittel ist typischerweise ein Chlorformiat oder ein Sulfonylchlorid, wie in Übersicht 4 gezeigt. Kupplungsbedingungen für Amine mit Sulfonylchloriden sind beschrieben in *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999, auf den Seiten 603–615 oder Chlorformiate ab S. 494 ff. Bevorzugt wird das Amin 1.3 mit dem Sulfonylchlorid 1.4 in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, Kaliumcarbonat etc. und THF/Wasser umgesetzt, um das Produkt 1.5 zu erhalten. Produkt 1.5 wird entschützt unter Verwendung der Bedingungen, die in *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999, S. 503, beschrieben sind. Bevorzugt wird das BOC-Amin mit TFA in einem aprotischen Lösungsmittel, wie THF, behandelt. Die Umwandlung in das Amid 1.8 wird unter Anwendung von Standard-Kupplungsbedingungen zwischen einer Säure 1.7 und dem Amin durchgeführt. Die Herstellung von Amiden aus Carbonsäuren und Derivaten wird beispielsweise in *Organic Functional Group Preparations*, S. R. Sandler und W. Karo, Academic Press 1968, S. 274, beschrieben. Die Carbonsäure wird mit dem Amin in Gegenwart eines Aktivierungsmittels, wie zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid, optional in Gegenwart von beispielsweise Hydroxybenztriazol, in einem nichterotischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Pyridin, DMF oder Dichlormethan, umgesetzt, um das Amid zu liefern.

[0254] Alternativ kann die Carbonsäure zuerst in ein aktiviertes Derivat, wie das Säurechlorid oder -anhydrid, umgewandelt und danach mit dem Amin in Gegenwart einer organischen Base, wie zum Beispiel Pyridin, umgesetzt werden, um das Amid zu liefern.

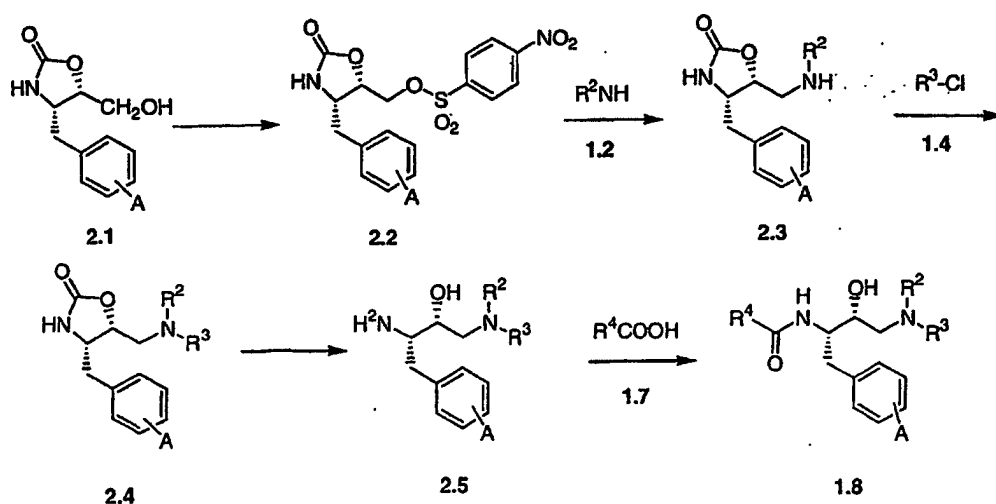
[0255] Die Umwandlung einer Carbonsäure in das korrespondierende Säurechlorid wird durch Behandlung der Carbonsäure mit einem Reagens, wie zum Beispiel Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bewirkt. Bevorzugt wird die Carbonsäure 1.7 mit einer äquimolaren Menge des Amins 1.6 in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und Hydroxybenztriazol, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, bei etwa Raumtemperatur umgesetzt, um so das Amidprodukt 1.8 zu ergeben. Die Verbindung 1.8 und analoge nachstehend beschriebene Acylierungsprodukte, in denen die Carbonsäure R^4COOH eines der Carbonsäurederivate C38 bis C49 ist, wie in Übersicht 5c definiert, sind Carbamate. Verfahren zur Herstellung von Carbamaten sind nachfolgend beschrieben, Schema 98.

[0256] Schema 2 zeigt ein alternatives Verfahren zur Herstellung von intermediären Phosphonatestern 1, bei denen die Gruppe A an den Arylrest gebunden ist, die R_4COOH -Gruppe kein sekundäres Amin enthält, und der Substituent A entweder die Gruppe $link-P(O)(OR^1)_2$ oder ein Precursor, wie $[OH]$, $[SH]$, $[NH]$, Br, ist. Das Oxazolidinon 2.1, hergestellt, wie in den Schemata 60 bis 62 beschrieben, wird zuerst so aktiviert, wie in 2.2 gezeigt, und danach mit dem Amin 1.2 umgesetzt, um das sekundäre Amin 2.3 zu ergeben. Die Hydroxylgruppe kann aktiviert werden durch Umwandlung in ein Bromderivat, etwa durch Reaktion mit Triphenylphosphin und Kohlenstofftetrabromid, wie in J. Am.Chem. Soc. 1970, 92, 2139, beschrieben, durch Umwandlung in ein Methansulfonyloxyderivat über eine Reaktion mit Methansulfonylchlorid und einer Base, oder bevorzugt durch Umwandlung in das 4-Nitrobenzol-sulfonyloxy-Derivat 2.2 durch Umsetzung mit 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid und einer Base, wie Triethylamin oder N-Methylmorpholin, in einem Lösungsmittel wie Ethylacetat oder Tetrahydrofuran, wie in der WO 96/07642 beschrieben. Das Nosylatprodukt 2.2 wird danach mit der Aminkomponente 1.2 umgesetzt, um das Substitutionsprodukt 2.3 zu ergeben. Äquimolare Mengen der Reaktanten werden in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Acetonitril oder Aceton, kombiniert, optional in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base, wie Triethylamin oder Natriumcarbonat, bei etwa 0 bis 100 °C, um das Aminprodukt 2.3 zu liefern. Bevorzugt wird die Reaktion in Methylisobutylketon bei 80 °C in Gegenwart von Natriumcarbonat durchgeführt, wie in der WO 96/07642 beschrieben. Umsetzung des Aminproduktes 2.3 mit dem R^3 -Chlorid 1.4, wie in Schema 1 beschrieben, ergibt danach das Produkt 2.4. Die in dem Produkt 2.4 vorhandene Oxazolidinongruppe wird anschließend hydrolysiert, um das Hydroxyamin 2.5 zu liefern. Die Hydrolysereaktion wird in Gegenwart einer wässrigen Lösung einer Base, wie eines Alkalimetallhydroxids, optional in Gegenwart eines organischen Co-Lösungsmittels, durchgeführt. Bevorzugt wird die Oxazolidinonverbindung 2.4 mit wässrigem ethanolischem Natriumhydroxid bei Rückflusstemperaturen umgesetzt, wie in der WO 96/07642 beschrieben, um das Amin 2.5 zu liefern. Dieses Produkt wird danach mit der R^4COOH -Carbonsäure oder ihren aktivierten Derivaten 1.7 umgesetzt, um das Produkt 1.8 zu ergeben. Die Amidbildungsreaktion wird unter den gleichen Bedingungen wie vorstehend beschrieben durchgeführt (Schema 1).

Schema 1



Schema 2

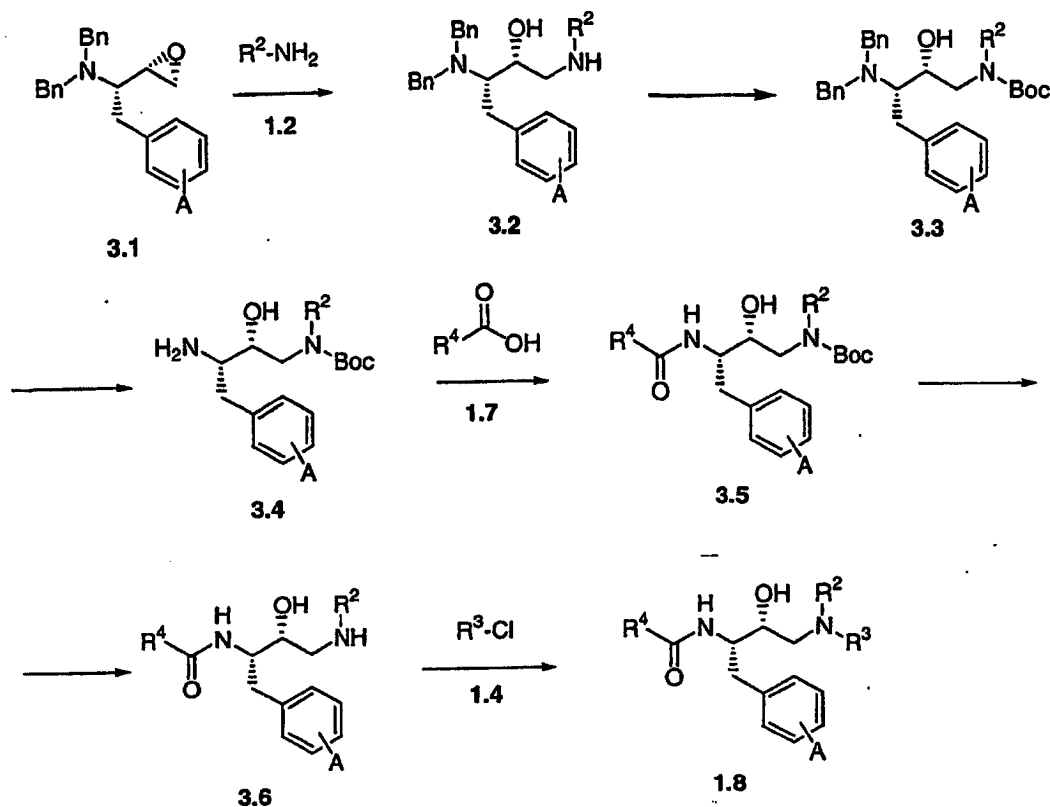


[0257] Schema 3 zeigt die Herstellung von intermediären Phosphonatestern 1, bei denen die Gruppe A an den Arylrest gebunden ist, die R_4COOH -Gruppe ein sekundäres Amin enthält, und der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Das Dibenzylamin 3.2 wird aus dem Epoxid 3.1 und dem Amin 1.2 hergestellt, indem den gleichen Verfahren gefolgt wird, die in Schema 1 zur Herstellung von 1.3 beschrieben werden. Das Epoxid 3.1 wird hergestellt, wie in Schema 56a beschrieben. Das Amin 3.2 wird danach in das Amin 3.4, wie in der US 6391919 beschrieben, umgewandelt. Bevorzugt wird das Amin erst als BOC-Carbamat geschützt und dann mit Palladiumhydroxid auf Kohle (20%) in Methanol, unter Wasserstoff bei hohen Drücken umgesetzt, um das Amin 3.4 zu ergeben. Umsetzung von 3.4 mit der R^4COOH -Säure 1.7, die ein sekundäres oder primäres Amin enthält, unter Standard-Amidbildungsbedingungen, wie obenstehend in Schema 1 beschrieben, ergibt dann das Amid 3.5. Bevorzugt werden die Säure 1.7, EDC und N-Hydroxybenzotriazol in DMF mit dem Amin 3.4 umgesetzt, um das Amid 3.5 zu erhalten. Die Entfernung der BOC-Gruppe, wie in Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 S. 520–525, beschrieben, liefert danach das Amin 3.6. Bevorzugt wird das BOC-Amin 3.5 mit HCl in Dioxan und Wasser umgesetzt, um das freie Amin 3.6 zu erhalten. Das Amin 3.6 wird danach mit einem Acylierungsmittel, wie einer Säure, Chlorformiat oder Sulfonylchlorid, umgesetzt, um das Endprodukt 1.8 zu ergeben. Standardkupplungsbedingungen für Amine mit Säuren oder Sulfonylchloriden sind in Schema 1 gezeigt. Bevorzugt wird das Amin 3.6 mit Nitrosulfonylchlorid in THF und Wasser in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, umgesetzt, um das Sulfonamid 1.8 zu ergeben.

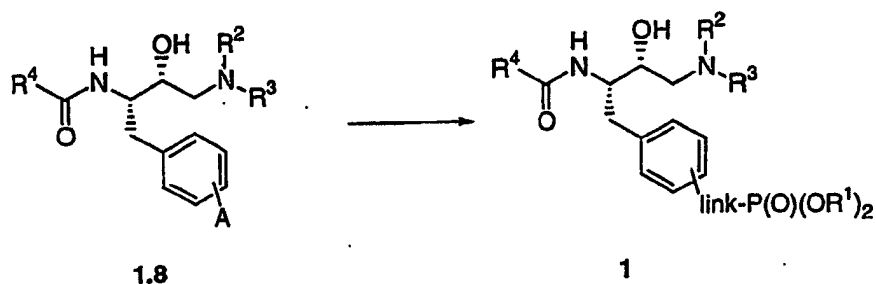
[0258] Die in den Schemata 1 bis 3 gezeigten Reaktionen erläutern die Herstellung der Verbindung 1.8, in der der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 4 beschreibt die Umwandlung von 1.8, bei der A [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, in den Phosphonatester

1, in dem X eine direkte Bindung ist. In diesem Verfahren wird 1.8 unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindung 1 umgewandelt. Ebenso werden in den vorhergehenden und folgenden Schemata die aminosubstituierten Sulfonamidreagenzien typischerweise als Nitro-Sulfonamidreagenzien eingesetzt. Daher wird, falls notwendig, ein zusätzlicher Schritt der Nitrogruppen-Reduzierung, wie in Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, 2nd Edition, 199, S. 821 ff. beschrieben, durchgeführt, um die Aminoendprodukte zu erhalten.

Schema 3



Schema 4



[0259] Schema 5 beschreibt ein alternatives Verfahren zur Herstellung der Verbindung 1, in der die Gruppe A an den Arylrest gebunden ist, die R_4COOH -Gruppe ein primäres oder sekundäres Amin enthält, und der Substituent A entweder die Gruppe $link-P(O)(OR^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. Das Amin 3.4 (Schema 3) wird mit einer Aminosäure 5.1 unter typischen Amidbindungsbildungs-Bedingungen umgesetzt, um Amid 5.2, wie obenstehend beschrieben, Schema 1, zu ergeben. Bevorzugt wird die Säure 5.1 zuerst mit EDC und N-Hydroxybenztriazol in DMF umgesetzt, und danach wird das Amin 3.4 in DMF zugegeben, gefolgt von N-Methylmorpholin, um das Amid 5.2 zu ergeben. Reduktion des Amids unter den gleichen katalytischen Hydrierbedingungen, wie obenstehend in Schema 3 beschrieben, ergibt das freie Amin 5.3. Das Amin wird anschließend mit Chloracetylchlorid umgesetzt, um die Chlorverbindung 5.4 zu liefern. Bevorzugt wird die Umsetzung mit Chloracetylchlorid in einem Ethylacetat-Wasser-Gemisch in Gegenwart einer Base, wie Kaliumhydrogencarbonat, durchgeführt. Die Chlorverbindung 5.4 wird mit Chlorwasserstoffsäure in Dioxan und Ethylacetat umgesetzt, um das Salz des freien Amins 5.5 zu erhalten. Das Salz 5.5 wird danach mit einem Nitro-Sulfonylchlorid 1.4 in THF und Wasser in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, umgesetzt, um das Sulfonamid 5.6 zu ergeben. Alternativ wird das freie Amin 5.5 mit einem Chlorformiat 1.4 in Gegenwart einer

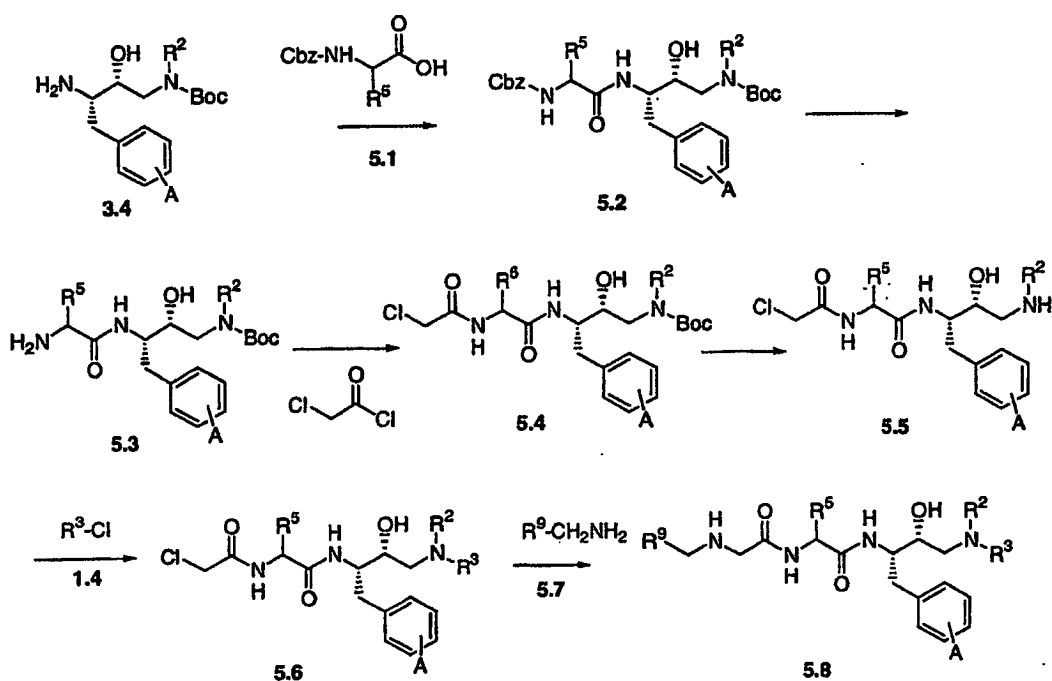
Base, wie Triethylamin, umgesetzt, um das Carbamat zu liefern. Verfahren zur Herstellung von Carbamaten werden ebenso nachfolgend beschrieben, siehe Schema 98. Die Verbindung 5.6 wird dann mit dem Amin 5.7 umgesetzt, um das sekundäre Amin 5.8 zu ergeben. Bevorzugt wird das Chlorid in Gegenwart des Amins 5.7 am Rückfluss in THF erhitzt.

[0260] Die in Schema 5 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindung 5.8, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 6 zeigt die Umwandlung von 5.8, wobei A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in den Phosphonatester 1, in dem X eine direkte Bindung ist. In diesem Verfahren wird 5.8 unter Verwendung der Verfahren, wie sie nachfolgend beschrieben sind, Schemata 47 bis 99, in die Verbindung I umgewandelt.

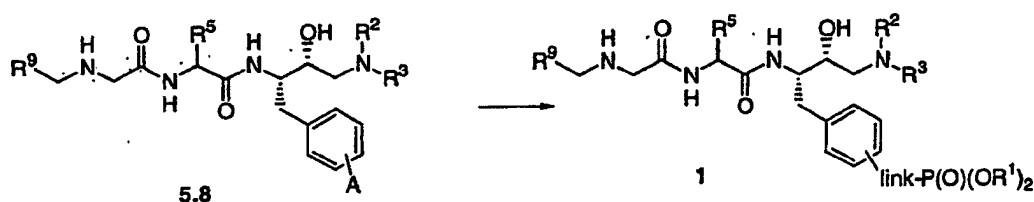
[0261] In den vorstehenden und folgenden Schemata kann die Umwandlung verschiedener Substituenten in die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ auf jeder passenden Stufe der Synthesesequenz oder im letzten Schritt erfolgen. Die Wahl eines geeigneten Schritts zur Einführung des Phosphonatsubstituenten erfolgt unter der Berücksichtigung der erforderlichen chemischen Prozeduren und der Stabilität der Substrate in diesen Prozeduren. Es kann notwendig sein, reaktive Gruppen, wie Hydroxyl, während der Einführung der Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ zu schützen.

[0262] In den vorhergehenden und nachfolgenden Beispielen kann die Natur der Phosphonatestergruppe entweder vor oder nach dem Einbau in das Grundgerüst durch chemische Transformationen variiert werden. Die Transformationen und die Verfahren, mit denen sie zu Stande kommen, werden untenstehend beschrieben (Schema 99).

Schema 5



Schema 6



Herstellung von Phosphonatester-Zwischenprodukten, in denen X für Schwefel steht

[0263] Die intermediären Phosphonatester 1, wobei X für Schwefel steht, die R₄COOH- Gruppe keine Ami-

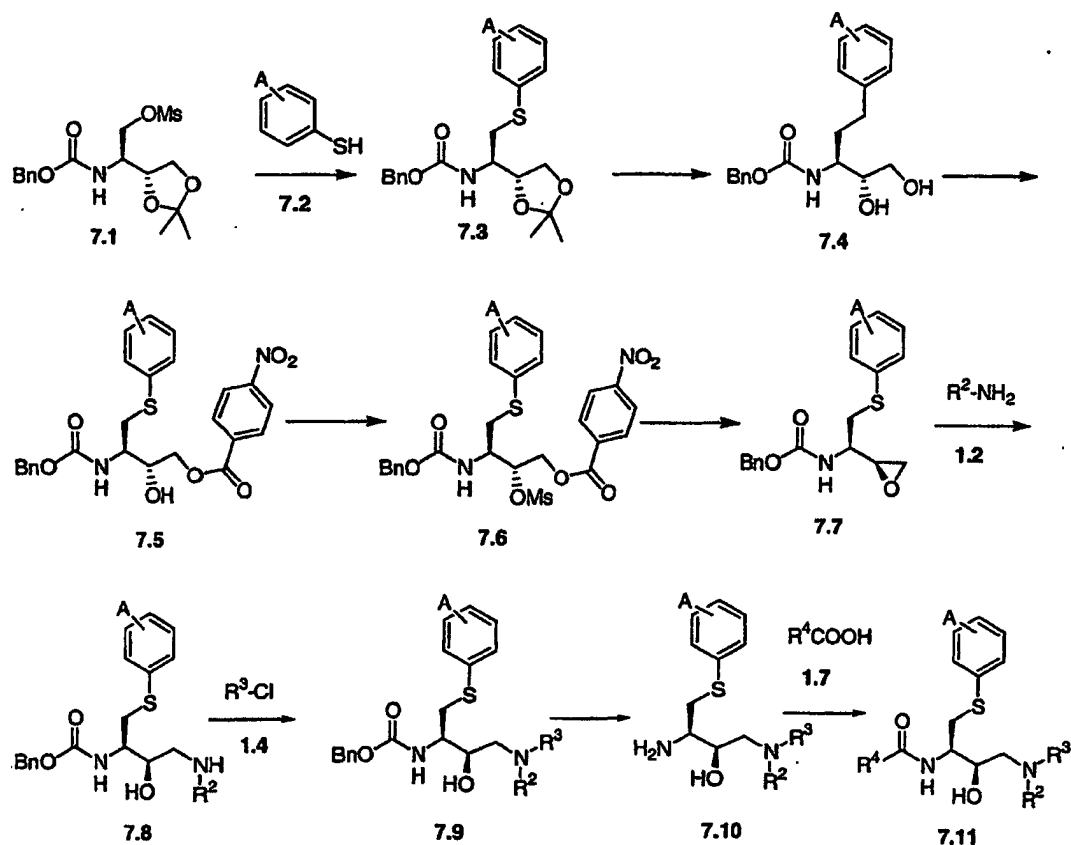
nogruppe enthält, und der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., werden hergestellt, wie in den Schemata 7 bis 9 gezeigt.

[0264] Schema 7 beschreibt eine Methode zur Herstellung der Verbindungen 1, in denen der Substituent X für S steht, und in denen die Gruppe A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor davon, wie [OH], [SH], Br, etc. ist. In dieser Sequenz wird Methansulfonsäure-2-benzoyloxycarbonylamino-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethylester 7.1q, hergestellt, wie in J. Org. Chem. 2000, 65, 1623 beschrieben, mit einem Thiol 7.2 umgesetzt, um den Thioether 7.3 zu liefern. Die Herstellung des Thiols 7.2 ist in den Schemata 63 bis 72 beschrieben. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Pyridin, DMF und dergleichen, in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, bei Temperaturen von 0 °C bis 70 °C, über 1 bis 12 Stunden ausgeführt, um den Thioether 7.3 zu ergeben. Bevorzugt wird das Mesylat 7.1 mit einer äquimolaren Menge des Thiols in einem Gemisch aus einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel wie Toluol und Wasser, in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators, wie zum Beispiel Tetra-butylammoniumbromid, und einer anorganischen Base, wie Natriumhydroxid, bei etwa 50 °C umgesetzt, um das Produkt 7.3 zu liefern. Die 1,3-Dioxolan-Schutzgruppe in der Verbindung 7.3 wird danach durch säurekatalysierte Hydrolyse oder durch Austausch mit einer reaktiven Carbonylgruppe entfernt, um das Diol 7.4 zu liefern. Verfahren zur Umwandlung von 1,3-Dioxolanen in die korrespondierenden Diols werden in Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene und P.G.M Wutts, Second Edition 1990, S. 191, beschrieben. Die 1,3-Dioxolanverbindung 7.3 wird beispielsweise durch Reaktion mit einer katalytischen Menge einer Säure in einem wässrigen organischen Lösungsmittelgemisch hydrolysiert. Bevorzugt wird das Dioxolan 7.3 in wässrigem Methanol, welches Chlorwasserstoffsäure enthält, gelöst und auf etwa 50 °C erwärmt, um das Produkt 7.4 zu erhalten. Die primäre Hydroxylgruppe des Diols 7.4 wird danach selektiv durch Reaktion mit einem elektronenziehenden Acylhalogenid, wie zum Beispiel Pentafluorbenzoylchlorid oder Mono- oder Di-Nitrobenzoylchloride, acyliert. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan und dergleichen, in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base.

[0265] Bevorzugt werden äquimolare Mengen des Diols 7.4 und 4-Nitrobenzoylchlorid in einem Lösungsmittel, wie Ethylacetat, in Gegenwart einer tertiären organischen Base, wie 2-Picolin, bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um den Hydroxyester 7.5 zu ergeben. Der Hydroxyester wird danach mit einem Sulfonylchlorid, wie Methansulfonylchlorid, 4-Toluolsulfonylchlorid und dergleichen, in Gegenwart einer Base in einem aprotischen polaren Lösungsmittel bei niedriger Temperatur umgesetzt, um den korrespondierenden Sulfonylester 7.6 zu ergeben. Bevorzugt werden äquimolare Mengen des Carbinols 7.5 und Methansulfonylchlorid gemeinsam in Ethylacetat, das Triethylamin enthält, bei etwa 10 °C umgesetzt, um das Mesylat 7.6 zu erhalten. Die Verbindung 7.6 wird dann einer Hydrolyse-Zyklisierungsreaktion unterworfen, um das Oxiran 7.7 zu ergeben. Das Mesylat oder eine analoge in 7.6 vorhandene Abgangsgruppe werden durch das Hydroxid-Ion ersetzt, und das so hergestellte Carbinol wandelt sich unter Abspaltung von 4-Nitrobenzoat spontan in das Oxiran 7.7 um. Um diese Umwandlung zu bewirken, wird der Sulfonylester 7.6 mit einem Alkalimetallhydroxid oder Tetraalkylammoniumhydroxid in einem wässrigen organischen Lösungsmittel umgesetzt. Bevorzugt wird das Mesylat 7.6 mit Kaliumhydroxid in wässrigem Dioxan bei Umgebungstemperatur etwa 1 Stunde umgesetzt, um das Oxiran 7.7 zu ergeben.

[0266] Die Oxiranverbindung 7.7 wird dann einer regiospezifischen Ringöffnungsreaktion durch Behandlung mit einem sekundären Amin 1.2 unterworfen, um den Aminoalkohol 7.8 zu ergeben. Das Amin und das Oxiran werden in einem erotischen organischen Lösungsmittel, optional unter zusätzlicher Zugabe von Wasser, bei 0 °C bis 100 °C und in Gegenwart einer anorganischen Base, 1 bis 12 Stunden umgesetzt, um das Produkt 7.8 zu ergeben. Bevorzugt werden äquimolare Mengen der Reaktanten 7.7 und 1.2 in wässrigem Methanol bei etwa 60 °C in Gegenwart von Kaliumcarbonat etwa 6 Stunden umgesetzt, um den Aminoalkohol 7.8 zu erhalten. Das freie Amin wird dann durch Behandlung mit einer Säure, Chlorformiat oder Sulfonylchlorid, wie in Schema 1 beschrieben, umgesetzt, um das Amin 7.9 zu ergeben. Die Carbobenzyloxy-(cbz)-Schutzgruppe im Produkt 7.9 wird entfernt, um das freie Amin 7.10 zu erhalten. Verfahren zur Entfernung von cbz-Gruppen werden beispielsweise in Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene und P.G.M Wutts, Second Edition 1990, S. 335, beschrieben. Die Verfahren schließen katalytische Hydrierung und saure oder basische Hydrolyse ein. Das cbz-geschützte Amin 7.9 wird beispielsweise mit einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid in einem wässrigen organischen oder anorganischen alkoholischen Lösungsmittel umgesetzt, um das freie Amin 7.10 zu liefern. Bevorzugt wird die cbz-Gruppe durch Reaktion von 7.9 mit Kaliumhydroxid in einem Alkohol, wie Isopropanol, bei etwa 60 °C umgesetzt, um das Amin 7.10 zu erhalten. Das so erhaltene Amin 7.10 wird als Nächstes mit einer Carbonsäure oder dem aktivierten Derivat 1.7 unter Verwendung der Bedingungen, wie sie in Schema 1 beschrieben sind, acyliert, um das Produkt 7.11 zu ergeben.

Schema 7



[0267] Schema 8 beschreibt eine alternative Herstellung der Verbindungen I, in denen der Substituent X für S steht; und in denen die Gruppe A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor davon ist, wie [OH], [SH], Br, etc.. In dieser Sequenz wird 4-Amino-tetrahydrofuran-3-ol, dessen Herstellung in Tet.Lett.2000, 41, 7017, beschrieben ist, mit einer Carbonsäure R^4COOH , 1.7, oder einem aktivierten Derivat davon, unter Verwendung der Bedingungen, wie sie in Schema 1 für die Herstellung von Amid en beschrieben sind, umgesetzt, um das Amid 8.2 zu ergeben. Das Amidprodukt 8.2 wird dann, unter Verwendung der Reaktionsabfolge, wie sie in Schema 8 gezeigt ist, in die Oxazolinverbindung 8.5 umgewandelt. Die Hydroxylgruppe am Tetrahydrofuranrest in 8.2 wird durch Reaktion mit einem Sulfonylchlorid in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Pyridin oder Dichlormethan, in eine Abgangsgruppe, wie p-Toluolsulfonyl oder dergleichen, umgewandelt. Bevorzugt wird das Hydroxylamid 8.2 mit einer äquimolaren Menge Methansulfonylchlorid in Pyridin bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um den Methansulfonylester 8.3 zu ergeben. Das Produkt 8.3, das eine geeignete Sulfonylester-Abgangsgruppe trägt, wird dann einer säurekatalysierten Umlagerung unterworfen, um das Isoxazolin 8.4 zu erhalten. Die Umlagerungsreaktion wird in Gegenwart eines Acylierungsmittels, etwa eines Carbonsäureanhydrids, in Anwesenheit eines stark sauren Katalysators durchgeführt. Bevorzugt wird das Mesylat 8.3 in einem Acylierungsmittel, wie Essigsäureanhydrid, bei etwa 0 °C in Anwesenheit von etwa 5 Mol-% einer starken Säure, wie Schwefelsäure, gelöst, um das Isoxazolinmesylat 8.4 zu ergeben. Die Abgangsgruppe, etwa eine Mesylatgruppe, wird als nächstes einer Austauschreaktion mit einem Amin unterworfen. Die Verbindung 8.4 wird mit einem Amin 1.3, wie in Übersicht 3 definiert, in einem erotischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base umgesetzt, um das Austauschprodukt zu ergeben. Bevorzugt wird die Mesylatverbindung 8.4 mit einer äquimolaren Menge eines Amins 1.2, in Anwesenheit eines Überschusses einer anorganischen Base, wie Kaliumcarbonat, bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um das Produkt 8.5 zu ergeben. Das Produkt 8.5 wird danach mit R^3Cl , Abb. 6, wie in Schema 1 beschrieben, behandelt, um das Amin 8.6 zu erhalten. Die Verbindung 8.6 wird danach mit einem Thiol 7.2 umgesetzt, um den Thioether 7.11 zu ergeben. Die Reaktion wird in einem polaren Lösungsmittel, wie DMF, Pyridin oder ein Alkohol, in Gegenwart einer schwachen organischen oder anorganischen Base durchgeführt, um das Produkt 7.11 zu erhalten. Bevorzugt wird das Isoxazolidin 8.6 in Methanol mit einer äquimolaren Menge des Thiols 7.2, in Anwesenheit eines Überschusses einer Base, wie Kaliumcarbonat, bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um den Thioether 7.11 zu ergeben.

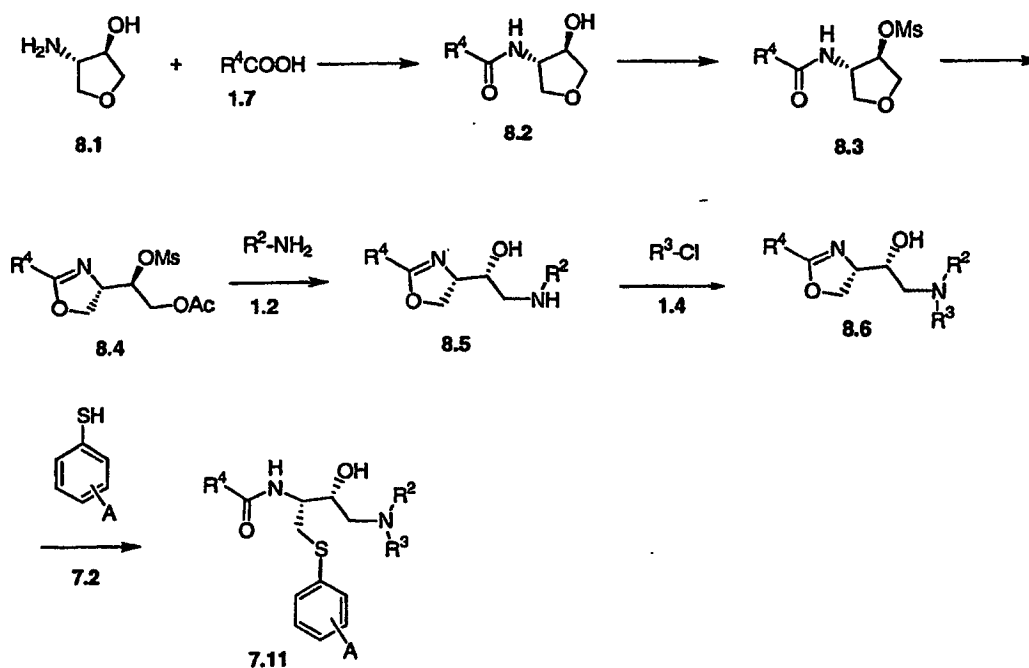
[0268] Die in den Schemata 7 bis 8 beschriebenen Verfahren beschreiben die Herstellung der Verbindungen 7.11, in denen der Substituent X für S steht; und in denen der Substituent A entweder die Gruppe

link-P(O)(OR¹)₂ oder ein Precursor davon, wie [OH], [SH], Br, etc. ist, wie nachfolgend beschrieben. Schema 9 beschreibt die Umwandlung von Verbindungen 7.11, in denen die Gruppe A ein Precursor der Gruppe link-P(O)(OR¹)₂ ist, in die Verbindungen 1, bei denen X für S steht. Verfahren zur Umwandlung des Substituenten A in die Gruppe link-P(O)(OR¹)₂ werden nachfolgend beschrieben (Schemata 47 bis 99).

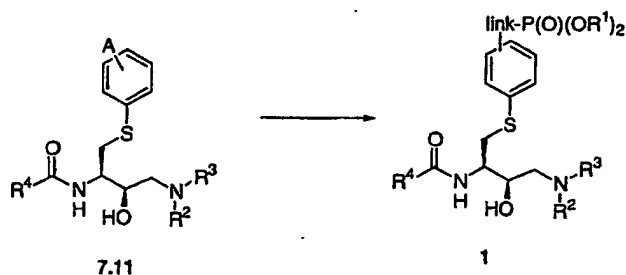
[0269] Schema 9a–9b zeigt die Herstellung der Phosphonatester 1, in denen der Substituent X für S steht, bei denen die R₄COOH- Gruppe eine Aminogruppe enthält, und in denen der Substituent A entweder die Gruppe link-P(O)(OR¹)₂ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Das in Schema 7 hergestellte Amin 7.10 wird mit dem CBZ-geschützten Amin 5.1 unter Verwendung der gleichen Bedingungen, wie in Schema 5 für die Herstellung von 5.2 beschrieben, umgesetzt, um das CBZ-Amin 9a.1 zu ergeben. Entfernen der CBZ-Gruppe, wie in Schema 5 beschrieben, um 9a.2 zu erhalten, gefolgt von der Behandlung mit Chloracetylchlorid, wie in Schema 5 beschrieben, gibt das Chlorid 9a.3. Das Chlorid 9a.3 wird danach mit dem Amin 5.7 umgesetzt, um das Amin 9a.4 zu ergeben, wie in Schema 5 beschrieben.

[0270] Die in Schema 9a gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindung 9a.4, in der der Substituent A entweder die Gruppe link-P(O)(OR¹)₂ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 9b zeigt die Umwandlung von 9a.4, wobei A [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, in den Phosphonatester 1, in dem X für Schwefel steht. In diesem Verfahren wird 9a.4 unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47–99, in die Verbindung 1 umgewandelt.

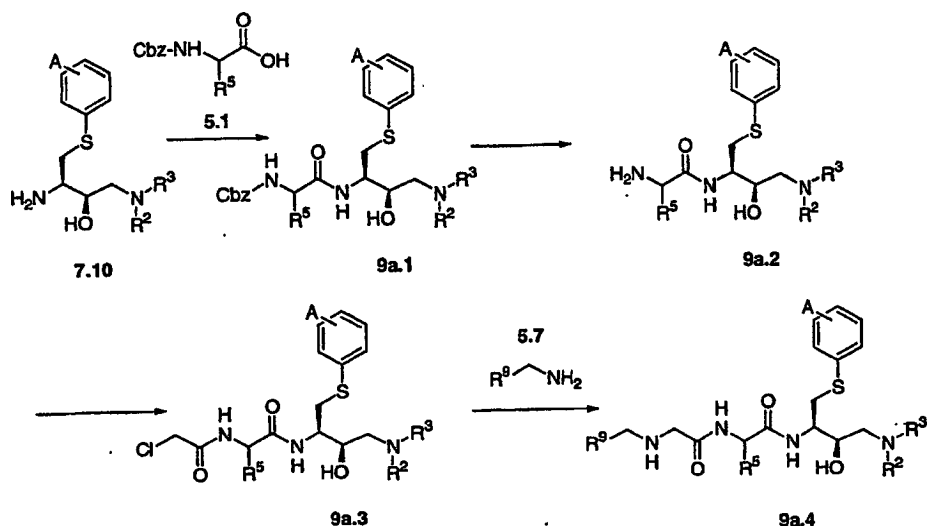
Schema 8



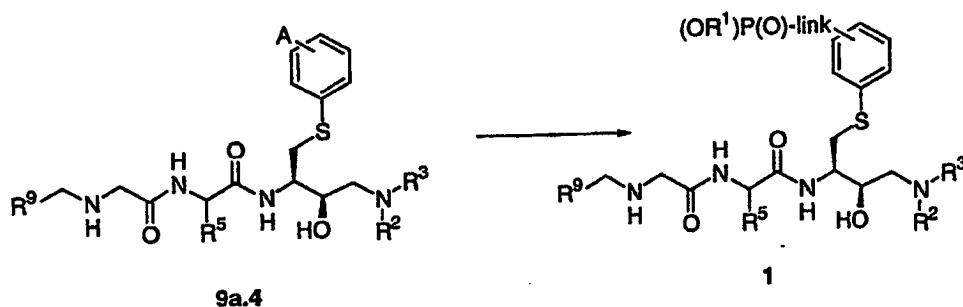
Schema 9



Schema 9a



Schema 9b



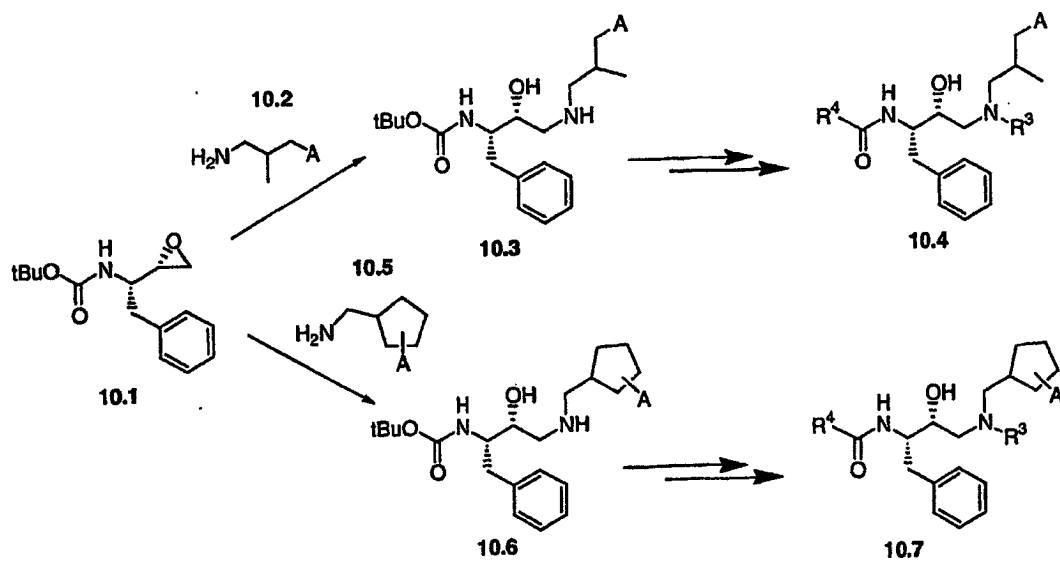
Herstellung der Phosphonatester-Zwischenprodukte 2 und 3, in denen X eine direkte Bindung ist

[0271] Die Schemata 10 bis 12 beschreiben die Herstellung der Phosphonatester 2 und 3, in denen X eine direkte Bindung ist und bei denen die $R_4\text{COOH}$ -Gruppe ein primäres oder sekundäres Amin enthält. Wie in Schema 10 zu sehen, wird das Epoxid 10.1, hergestellt, wie in J. Med. Chem. 1994, 37, 1758, beschrieben, mit dem Amin 10.2 oder 10.5 umgesetzt, in dem der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, um das Amin 10.3 bzw. 10.6 zu erhalten. Die Reaktion wird unter Verwendung der gleichen Bedingungen durchgeführt, wie obenstehend, Schema 1, zur Herstellung des Amins 1.3 beschrieben. Die Herstellung der Amine 10.2 ist in den Schemata 73 bis 75 beschrieben, und die der Amine 10.5 in den Schemata 76 bis 78. Die Produkte 10.3 und 10.6 werden dann unter Verwendung der Abfolge der obenstehend beschriebenen Reaktionen, Schema 1, für die Umwandlung des Amins 1.3 in das Amid 1.8, in das Aminoamid 10.4 bzw. 10.7 umgewandelt.

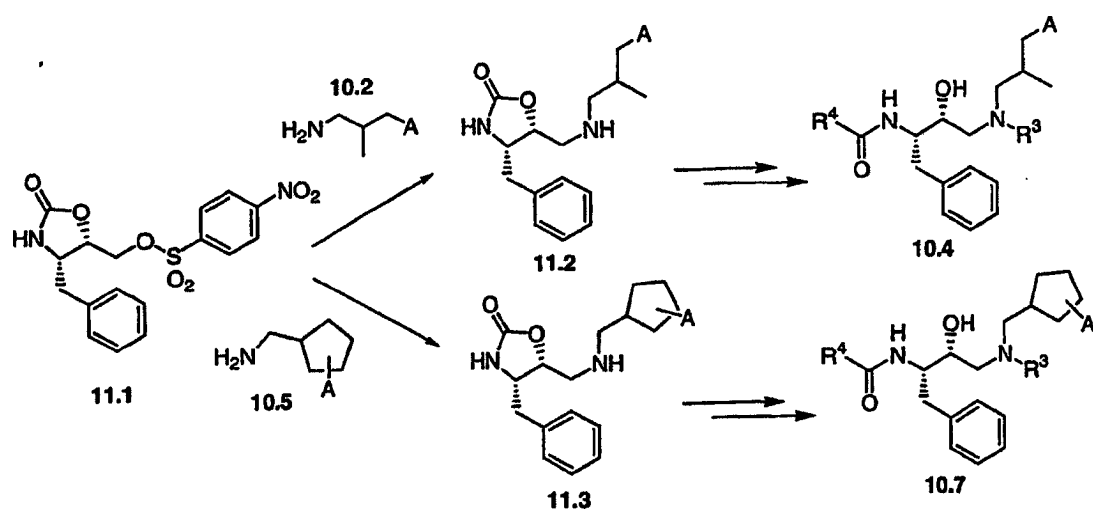
[0272] Ein alternativer Weg zu den Aminen 10.4 und 10.7 ist in Schema 11 gezeigt, in welchem der Sulfonyl-ester 11.1, hergestellt gemäß Chimia 1996, 50, 332, unter Bedingungen, wie sie in Schema 2 bei den Aminen 10.2 oder 10.5 beschrieben sind, umgesetzt wird, um die Amine 11.2 bzw. 11.5 zu ergeben. Diese Aminprodukte werden dann, wie obenstehend in Schema 2 gezeigt, in die Amide 10.4 bzw. 10.7 umgewandelt.

[0273] Die in den Schemata 10 und 11 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindungen 10.4 und 10.7, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 12 zeigt die Umwandlung dieser Verbindungen 10.4 und 10.7, in denen A [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, in die Phosphonatester 2 bzw. 3, in denen X für eine direkte Bindung steht. In diesem Verfahren werden die Amine 10.4 und 10.7 unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindungen 2 bzw. 3 umgewandelt.

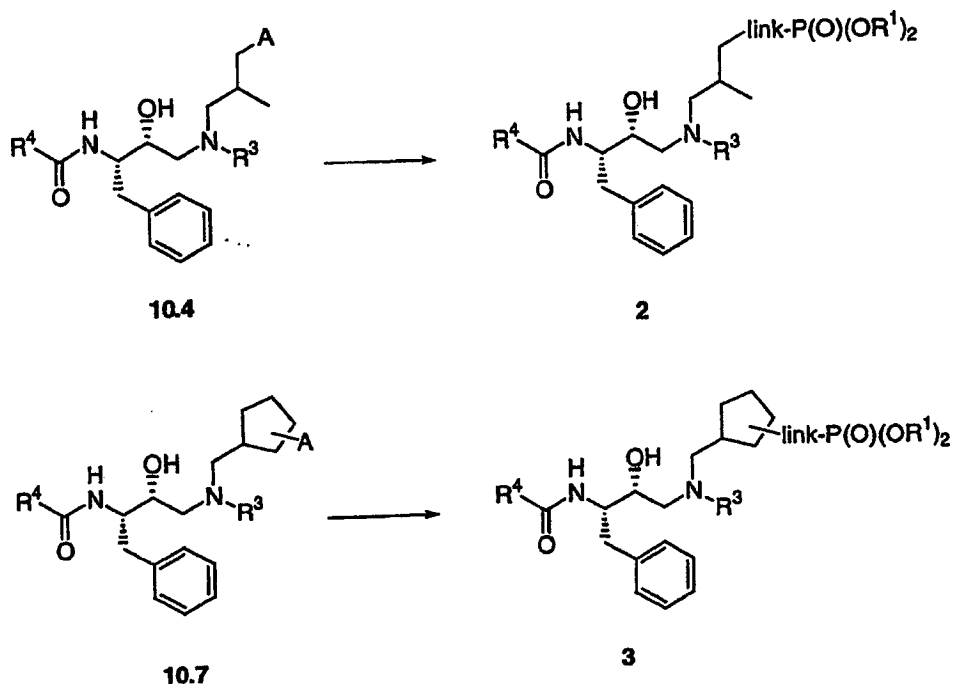
Schema 10



Schema 11



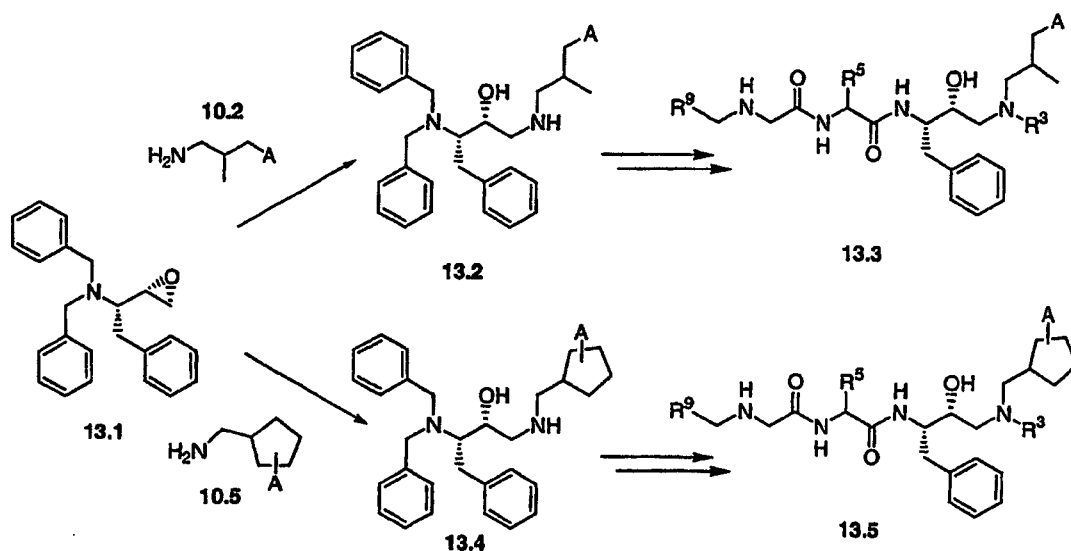
Schema 12



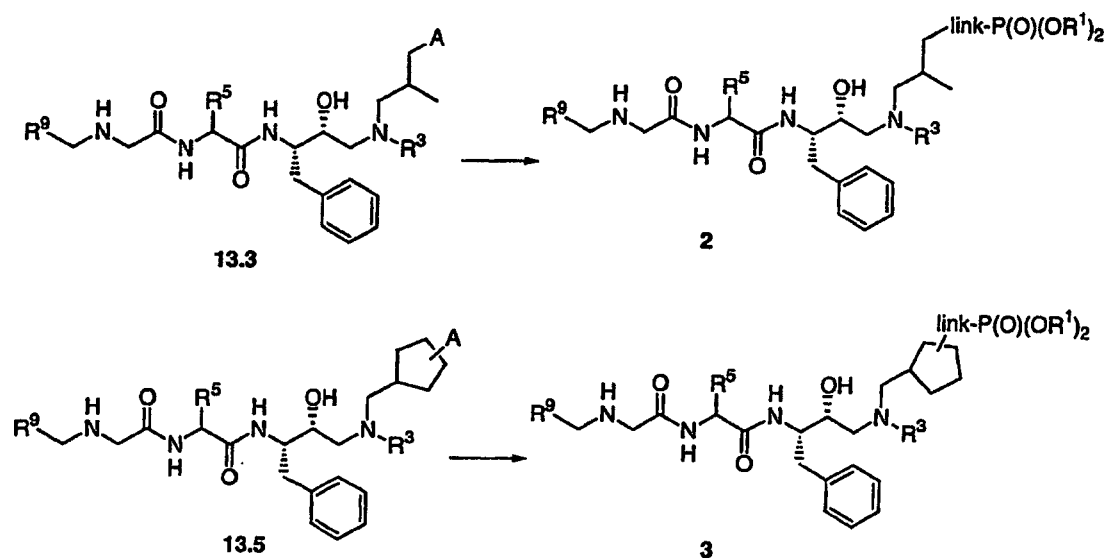
[0274] Die Schemata 13 bis 14 beschreiben die Herstellung der Phosphonatester 2 und 3, in denen X für eine direkte Bindung steht, und die R^4COOH -Gruppe ein Amin enthält. Das Epoxid 13.1, hergestellt, wie in der US 639191961, oder in J. Org. Chem. 1966, 61, 3635, beschrieben, wird, wie obenstehend beschrieben (Schema 1), mit dem Amin 10.2 oder 10.5, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., zu den Aminoalkoholen 13.2 bzw. 13.4 umgesetzt. Diese Amine werden dann, wie in Schema 3 für die Umwandlung von 3.2 in 3.4 und in Schema 5 für die Umwandlung von 3.4 in 5.8 beschrieben, in die Aminprodukte 13.3 bzw. 13.5 umgewandelt.

[0275] Die in Schema 13 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindungen 13.3 und 13.5, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. Schema 14 zeigt die Umwandlung der Verbindungen 13.3 und 13.5, in denen A [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, in die Phosphonatester 2 und 3, in denen X für eine Direktbindung steht. In diesem Verfahren werden die Verbindungen 13.3 und 13.5, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindungen 2 bzw. 3 umgewandelt.

Schema 13



Schema 14

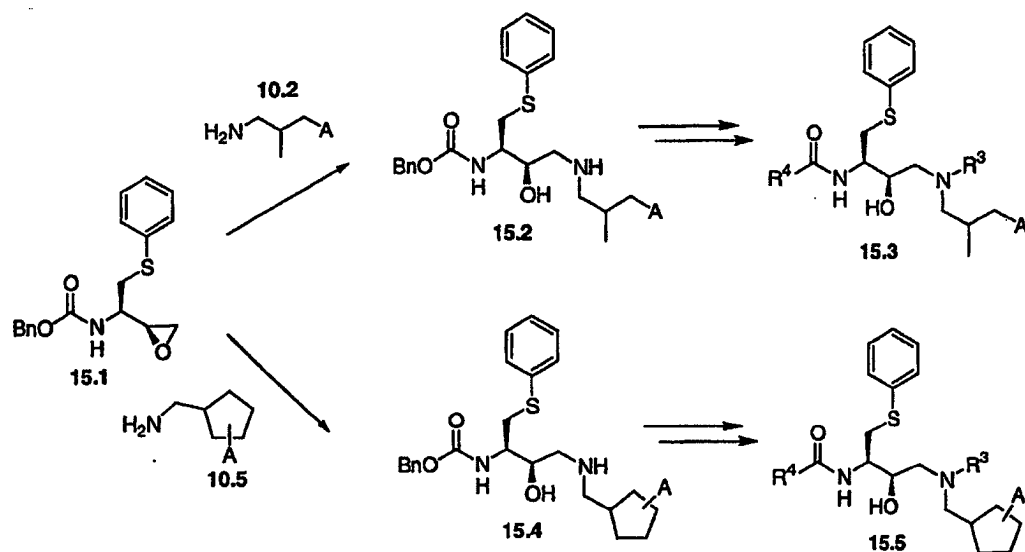


Herstellung der Phosphonatester 2 und 3, in denen X für Schwefel steht.

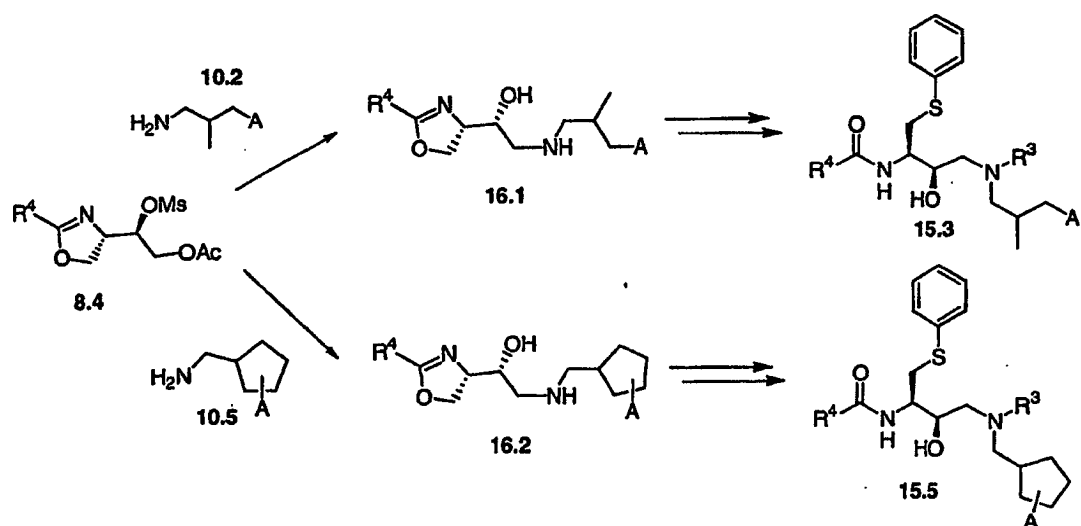
[0276] Die intermediären Phosphonatester 2 und 3, in denen die Gruppe A an einen schwefelverknüpften Arylrest gebunden ist und die R⁴COOH-Gruppe keine Aminogruppe enthält, werden hergestellt, wie in den Schemata 15 bis 17 beschrieben. In Schema 15 wird das Epoxid 15.1 aus dem Mesylat 7.1 hergestellt, unter Verwendung der Bedingungen, wie sie in Schema 7 für die Herstellung von 7.7 aus 7.1 beschrieben sind, abgesehen von der Verwendung des Thiophenols anstatt des Thiols 7.2. Das Epoxid 15.1 wird danach mit dem Amin 10.2 oder dem Amin 10.5, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, umgesetzt, wie in Schema 7 beschrieben, um die Amine 15.2 und 15.4 zu ergeben. Weitere Anwendung von Schema 7 auf die Amine 15.2 und 15.4 liefert die Alkohole 15.3 bzw. 15.5. Alternativ zeigt Schema 16 die Herstellung von 15.3 und 15.5 unter Verwendung des Mesylats 8.4. Die Amine 10.2 und 10.5 werden mit dem Mesylat 8.4 unter Bedingungen, wie sie in Schema 8 beschrieben sind, zu den Aminen 16.1 bzw. 16.2 umgesetzt. Weitere Modifizierung von 16.1 und 16.2 gemäß den in Schema 8 beschriebenen Bedingungen ergibt die Alkohole 15.3 bzw. 15.5.

[0277] Die in den Schemata 15 bis 16 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindungen 15.3 und 15.5, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 17 zeigt die Umwandlung dieser Verbindungen 15.3 und 15.5, in denen A [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, in die Phosphonatester 2 bzw. 3, in denen X für Schwefel steht. In diesem Verfahren werden die Amine 15.3 und 15.5 unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindungen 2 bzw. 3 umgewandelt.

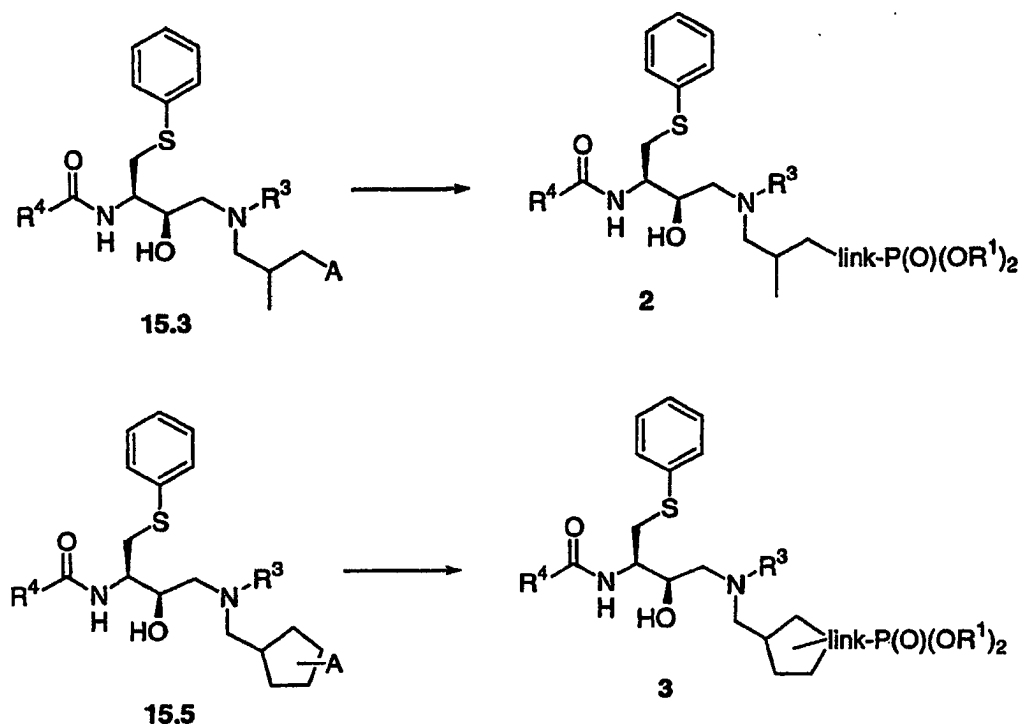
Schema 15



Schema 16



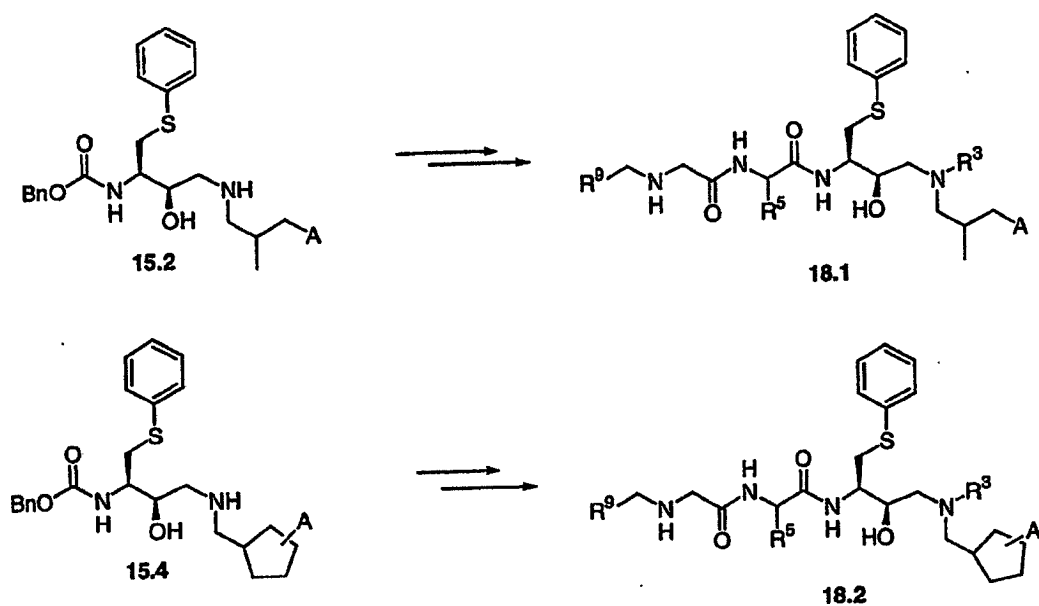
Schema 17



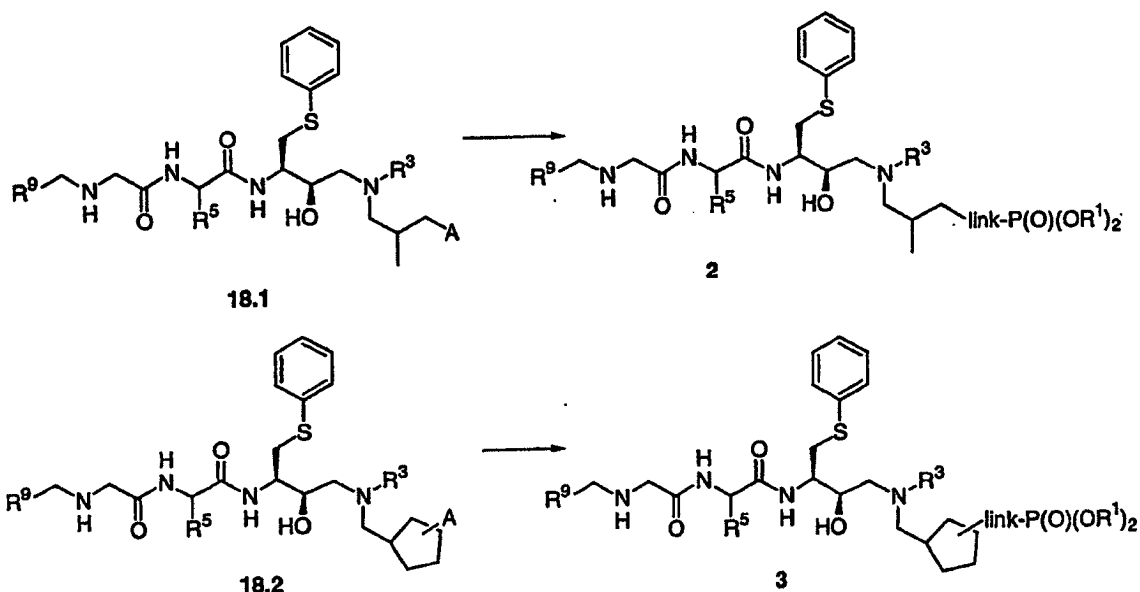
[0278] Die Schemata 18 bis 19 beschreiben die Herstellung der Phosphonatester 2 und 3, in denen die Gruppe A an einen schwefelverknüpften Arylrest gebunden ist und die R⁴COOH-Gruppe eine Aminogruppe enthält. Die Amine 15.2 und 15.4, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., hergestellt gemäß Schema 15, werden unter Verwendung der gleichen Bedingungen, wie in Schema 7 für die Herstellung von 7.10 aus 7.8 und in Schema 9a für die Herstellung von 9a.4 aus 7.10 gezeigt, in 18.1 bzw. 18.2 umgewandelt.

[0279] Die in Schema 18 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindungen 18.1 und 18.2, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 19 zeigt die Umwandlung der Verbindungen 18.1 und 18.2, in denen A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in die Phosphonatester 2 und 3, in denen X für Schwefel steht. In diesem Verfahren werden die Verbindungen 18.1 und 18.2, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindungen 2 bzw. 3 umgewandelt.

Schema 18



Schema 19



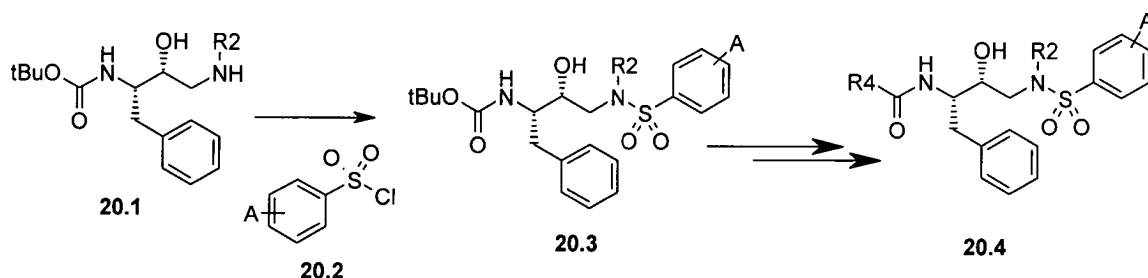
Herstellung der Phosphonatester-Zwischenprodukte 4, in denen X eine direkte Bindung ist

[0280] Die Schemata 20 bis 22 beschreiben die Herstellung der Phosphonatester 4, in denen X für eine direkte Bindung steht und die R^4COOH -Gruppe keine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält. Wie in Schema 20 gezeigt, wird das Amin 20.1 mit dem Sulfonylchlorid 20.2, in dem Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., umgesetzt, um das Produkt 20.3 zu erhalten. Die Reaktion wird unter den gleichen Bedingungen durchgeführt, wie obenstehend, Schema 1, für die Herstellung des Sulfonamides 1.5 beschrieben. Das Amin 20.1 wird durch Behandlung des Epoxids 10.1 mit dem Amin 1.2, wie in Schema 1 für die Herstellung von 1.3 beschrieben, hergestellt. Die Herstellung des Sulfonylchlorids 20.2 ist in den Schemata 92–97 beschrieben. Das Produkt 20.3 wird dann unter Verwendung der obenstehend, Schema 1, für die Umwandlung des Amids 1.5 in das Amid 1.8 beschriebenen Reaktionsfolge in das Produkt 20.4 umgewandelt.

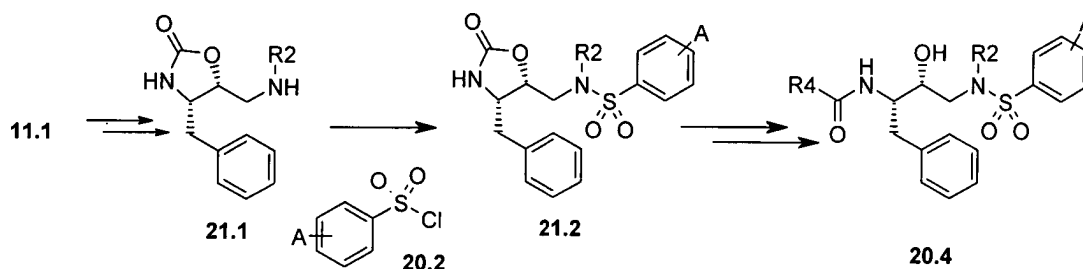
[0281] Ein alternativer Weg zum Produkt 20.4 ist in Schema 21 gezeigt, bei dem das Amin 11.1 unter Bedingungen, wie sie in Schema 2 bezüglich des Amins 1.2 beschrieben sind, umgesetzt wird, um das Amin 21.1 zu ergeben. Das Amin 21.1 wird dann mit 20.2 sulfyliert, in dem der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., wie in Schema 2 beschrieben, um das Produkt 21.2 zu erhalten. Das Produkt 21.2 wird dann, wie obenstehend, Schema 2, beschrieben, in das Sulfonamid 20.4 umgewandelt.

[0282] Die in Schema 20 und 21 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindung 20.4, in der der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 22 zeigt die Umwandlung der Verbindung 20.4, in der A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in die Phosphonatester 4, in denen X für eine direkte Bindung steht. In diesem Verfahren wird das Amin 20.4, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindungen 4 umgewandelt.

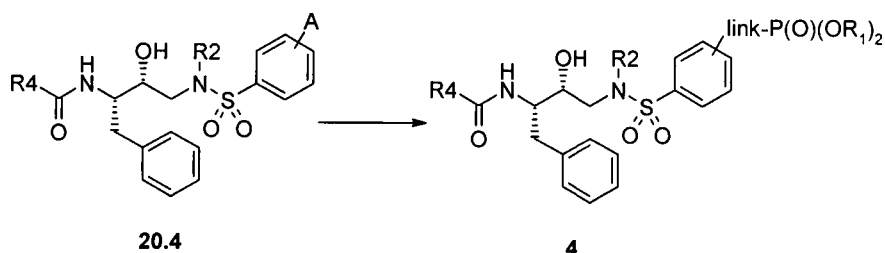
Schema 20



Schema 21



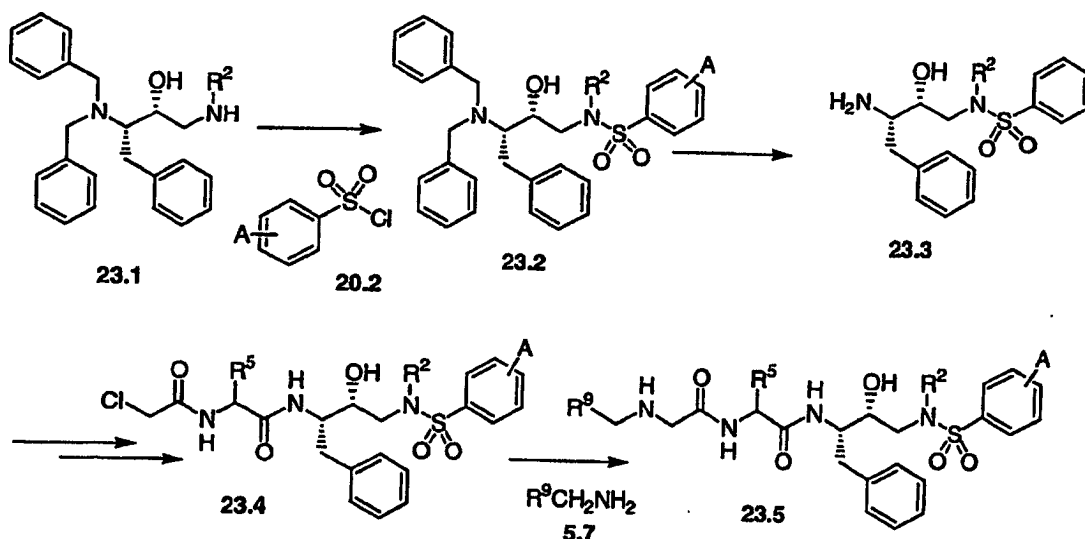
Schema 22



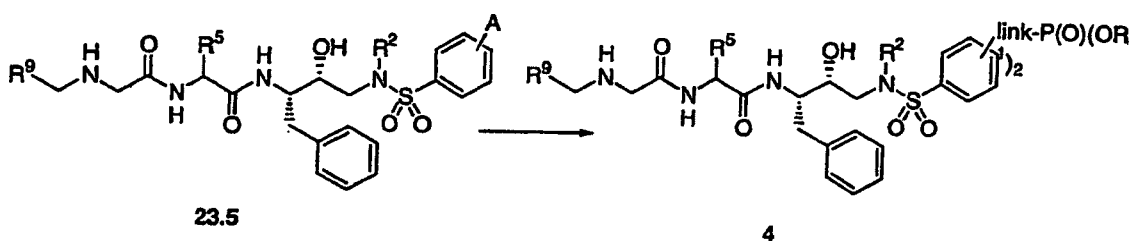
[0283] Schema 23 beschreibt die Herstellung der Phosphonatester 4, in denen X für eine direkte Bindung steht und die R⁴COOH-Gruppe eine Aminogruppe enthält. Das Amin 23.1, hergestellt aus dem Epoxid 13.1 und einem Amin 1.2, wie in Schema 13 für die Synthese von 13.2 aus 13.1 beschrieben, wird, wie in Schema 1 für die Synthese von 1.5 beschrieben, mit dem Sulfonylchlorid 20.2, in dem Substituent A entweder die Gruppe link-P(O)(OR¹)₂ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, umgesetzt, um das Produkt 23.2 zu erhalten. Das Produkt 23.2 wird dann zum Amin 23.3 entsprechend der Bedingungen, wie sie in Schema 3 für die Herstellung von 3.4 aus 3.3 beschrieben sind, reduziert. Das Aminprodukt wird danach, wie in Schema 5 beschrieben, in das Chlorid 23.4 umgesetzt. Das Chlorid wird mit dem Amin 5.7 umgesetzt, wie in Schema 5 für die Herstellung von 5.8 aus 5.7 beschrieben, um das Amin 23.5 zu erhalten.

[0284] Die in Schema 23 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindung 23.5, in der der Substituent A entweder die Gruppe link-P(O)(OR¹)₂ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 24 zeigt die Umwandlung der Verbindung 23.5, in der A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in die Phosphonatester 4, in denen X für eine direkte Bindung steht. In diesem Verfahren wird die Verbindung 23.5, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindung 4 umgewandelt.

Schema 23



Schema 24



Herstellung der Phosphonatester-Zwischenprodukte, bei denen X für Schwefel steht

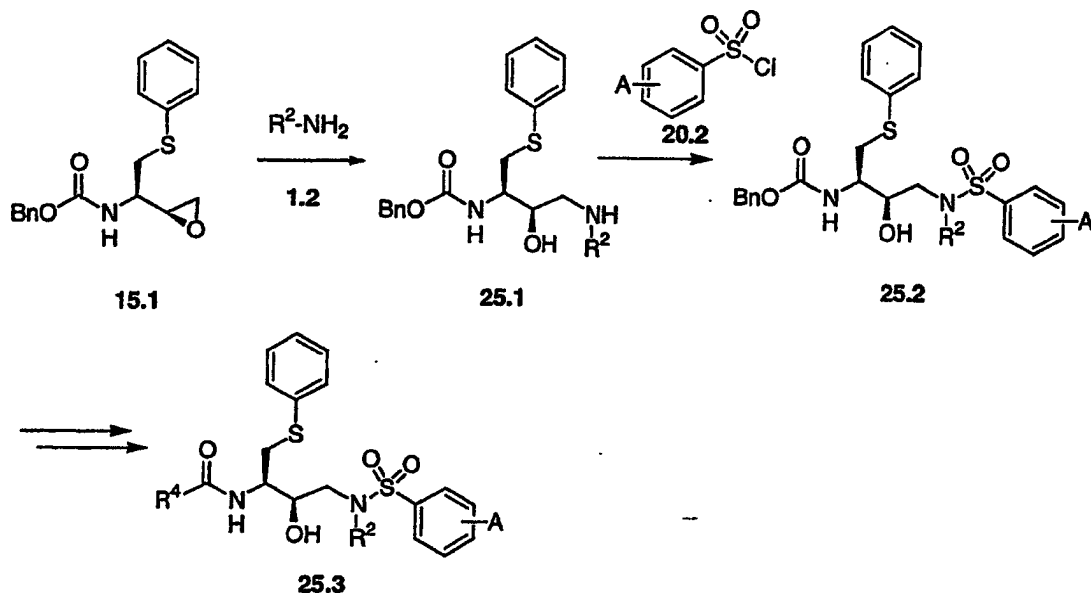
[0285] Die intermediären Phosphonatester 4, in denen die Gruppe A an einen schwefelverknüpften Arylrest gebunden ist und die $R^4\text{COOH}$ -Gruppe kein Amin enthält, werden hergestellt, wie in den Schemata 25 bis 27 beschrieben. Das Amin 25.1, hergestellt aus dem Epoxid 15.1 und dem Amin 1.2, wie in Schema 15 beschrieben, wird mit dem Sulfonamid 20.2, in dem der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, unter den Bedingungen, wie sie in Schema 7 beschrieben sind, umgesetzt, um das Sulfonamid 25.2 zu ergeben. Das Sulfonamid wird danach, wie in Schema 7 für die Umwandlung von 7.9 in 7.10 und in Schema 9a für die Umwandlung von 7.10 in 9a.4 beschrieben, in das Produkt 25.3 umgewandelt. Alternativ beschreibt Schema 26, wie das Amin 8.5, hergestellt gemäß Schema 8, mit 20.2, unter Bedingungen, wie sie in Schema 8 für die Herstellung von 8.6 aus 8.5 beschrieben sind, umgesetzt wird, um das Sulfonamid 26.1 zu geben. Weitere Modifizierung entsprechend den in Schema 8 für die Herstellung von 7.11 beschriebenen Bedingungen ergibt das Sulfonamid 25.3.

[0286] Die in Schema 25 bis 26 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Sulfonamid-Verbindungen 25.3, in der der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 27 zeigt die Umwandlung der Verbindung 25.3, in der A [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, in die Phosphonate 4, in denen X für Schwefel steht. In diesem Verfahren wird 25.3 unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindung 4 umgewandelt.

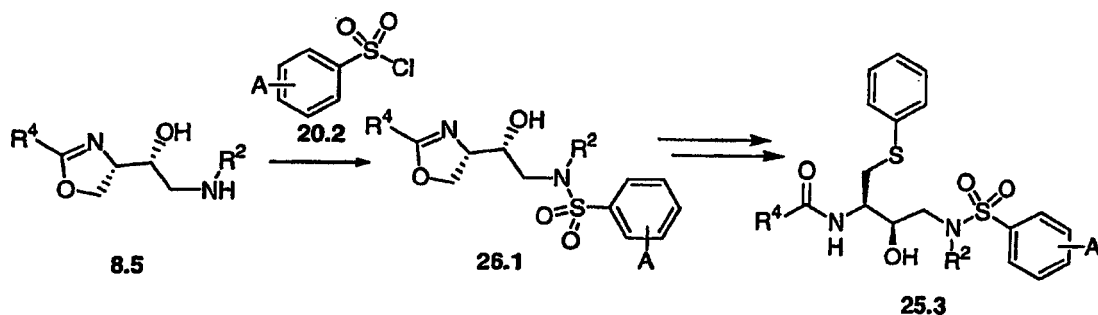
[0287] Die Herstellung des intermediären Phosphonatesters 4, in dem die Gruppe A an einen schwefelverknüpften Arylrest gebunden ist und die $R^4\text{COOH}$ -Gruppe ein Amin enthält, wird in den Schemata 28 bis 29 gezeigt. Das Amin 25.2 (Schema 25), in dem der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ ist oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., wird, wie in Schema 7 für die Herstellung von 7.10 aus 7.9 und in Schema 9a für die Herstellung von 9a.4 aus 7.10 beschrieben, in das Produkt 28.1 umgewandelt.

[0288] Die in Schema 28 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindung 28.1, in der der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 29 zeigt die Umwandlung der Verbindung 28.1, in der A [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, in die Phosphonatester 4, in denen X für eine direkte Brandung steht. In diesem Verfahren wird 28.1, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindungen 4 umgewandelt.

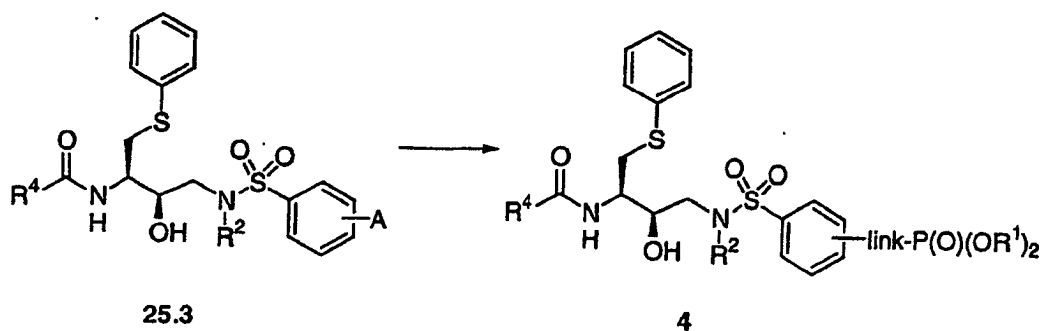
Schema 25



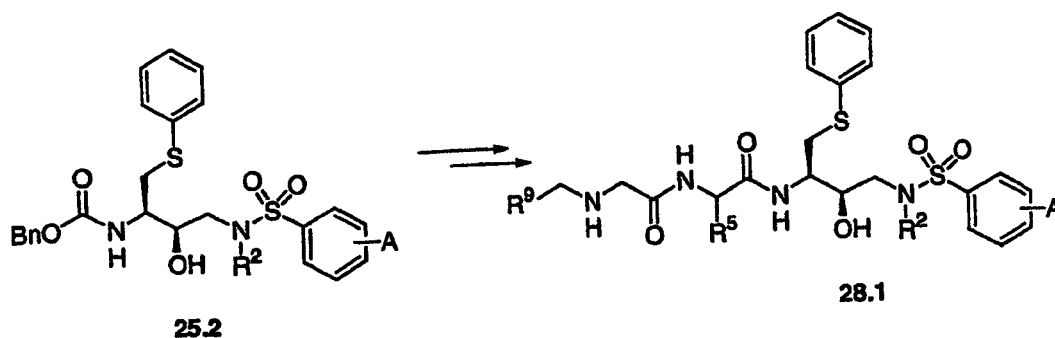
Schema 26



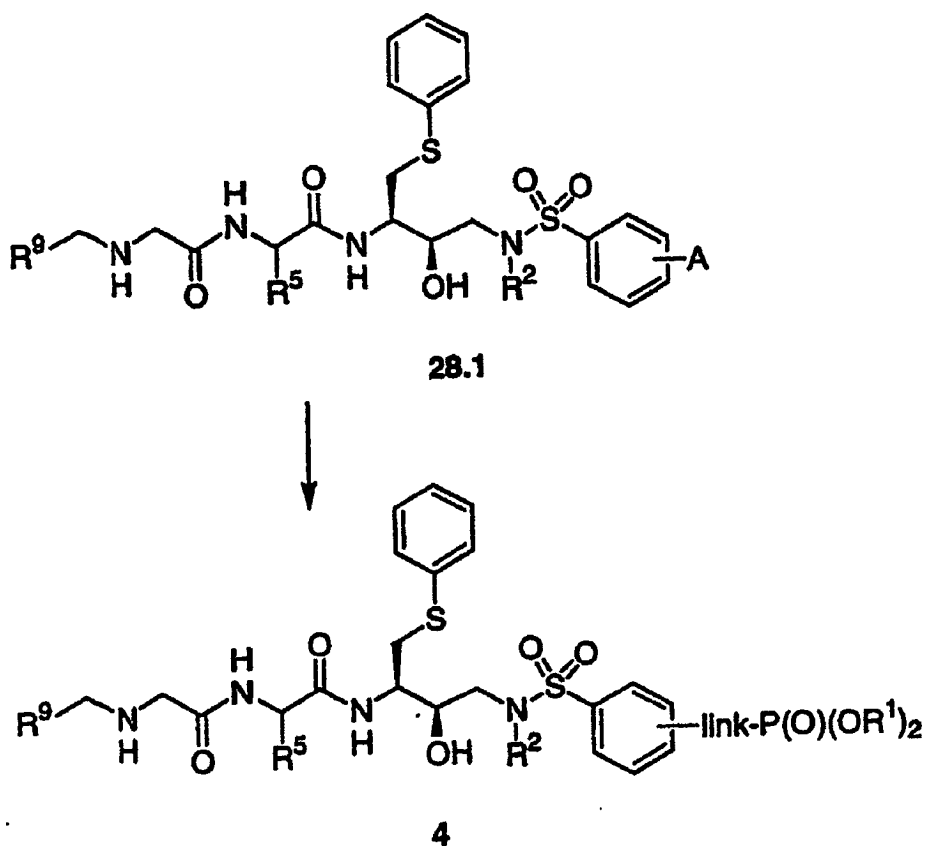
Schema 27



Schema 28



Schema 29



Herstellung der Phosphonatester-Zwischenprodukte 5, in denen X für eine direkte Bindung steht

[0289] Schema 30 beschreibt die Herstellung der Phosphonatester 5, in denen X für eine direkte Bindung steht und die $R^4\text{COOH}$ -Gruppe eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält. Wie in Schema 30 gezeigt, wird das Amin 23.1 (Schema 23) mit dem Alkohol 30.1, in dem Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ ist oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., umgesetzt, um das Carbamat 30.2 zu ergeben. Die Reaktion wird unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen, Schema 98, für die Herstellung von Carbamaten aus Aminen und Alkoholen durchgeführt. Die Herstellung von 30.1 ist in den Schemata 83 bis 86 beschrieben.

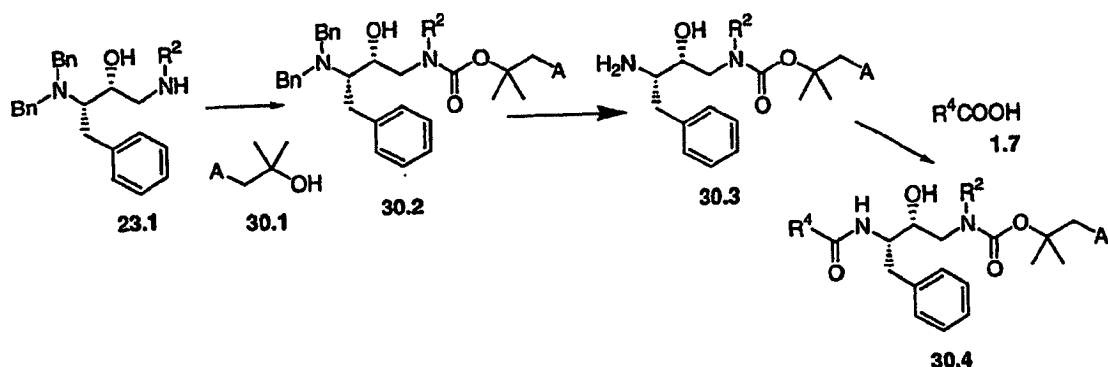
[0290] Das Carbamat 30.2 wird anschließend unter den in Schema 30.1 zur Entfernung der Benzylgruppen verwendeten Bedingungen entschützt, um 30.3 zu ergeben. Behandlung von 30.3 mit der $R^4\text{COOH}$ -Säure 1.7 unter den in Schema 1 verwendeten Bedingungen liefert danach das Amid 30.4. Die in Schema 23 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindung 23.5, in der der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc.

[0291] Die in Schema 30 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindung 30.4, in der der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. Schema 31 zeigt die Umwandlung der Verbindung 34, in der A [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, in die Phosphonatester 5, in denen X für eine direkte Bindung steht. In diesem Verfahren werden die Amine 30.4, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindungen 5 umgewandelt.

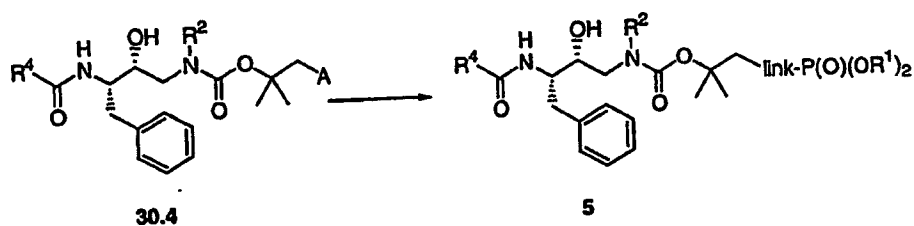
[0292] Schema 32 beschreibt die Herstellung der Phosphonatester 5, in denen X für eine direkte Bindung steht und die R^4COOH -Gruppe ein Amin enthält. Das Carbamat 30.2, in dem Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist, wird unter den in Schema 9a beschriebenen Bedingungen in das Chlorid 32.1 umgewandelt. Das Chlorid 32.1 wird dann mit dem Amin 5.7 umgesetzt, um das Amin 32.2 zu ergeben, wie es in Schema 9a für die Umwandlung von 7.10 in 9a.3 beschrieben ist.

[0293] Die in Schema 32 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindung 32.2, in der der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. Schema 33 zeigt die Umwandlung der Verbindung 32.2, in der A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in die Phosphonatester 5, in denen X für eine direkte Bindung steht. In diesem Verfahren wird die Verbindung 32.2, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindung 5 umgewandelt.

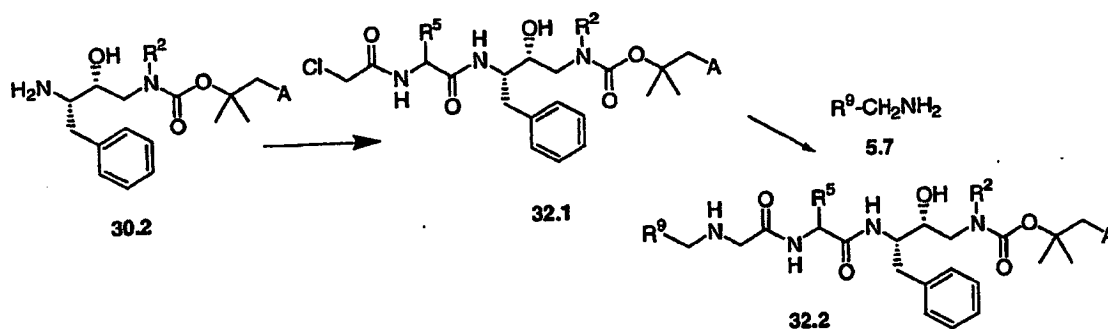
Schema 30



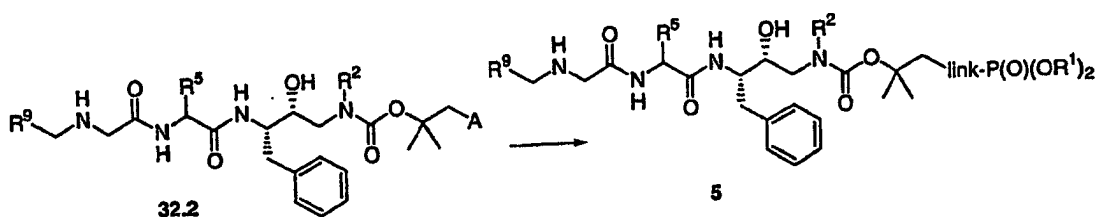
Schema 31



Schema 32



Schema 33



Herstellung der Phosphonatester-Zwischenprodukte 5, bei denen X für Schwefel steht

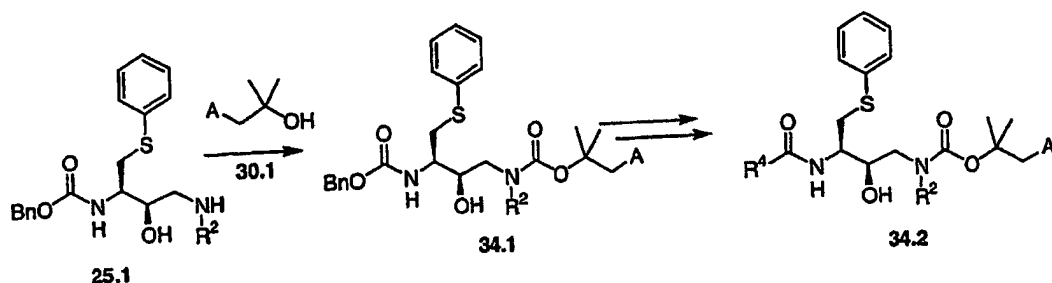
[0294] Die intermediären Phosphonatester 5, in denen die Gruppe A an einen schwefelverknüpfte Arylrest gebunden ist, werden hergestellt, wie in den Schemata 34 bis 36 beschrieben. Das Amin 25.1, hergestellt nach Schema 25, wird mit dem Alkohol 30.1, in dem Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., unter den untenstehend beschriebenen Bedingungen, Schema 98, umgesetzt, um das Carbamat 34.1 zu ergeben. Das Carbamat 34.1 wird danach, wie in Schema 7 für die Umwandlung von 7.9 in 7.11 beschrieben, in das Produkt 34.2 umgewandelt. Alternativ kann das nach Schema 8 hergestellte Amin 8.5 unter den in Schema 98 beschriebenen Bedingungen mit dem Alkohol 30.1 umgesetzt werden, um das Carbamat 35.1 zu ergeben. Weitere Modifizierung entsprechend der in Schema 8 beschriebenen Bedingungen, mit Ausnahme der Einbeziehung des Thiophenols, liefert das Sulfonamid 34.2.

[0295] Die in den Schemata 34 und 35 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Sulfonamid-Verbindungen 34.2, in der der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc.. Schema 36 zeigt die Umwandlung von 34.2, in dem A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in die Phosphonatester 5, in denen X für Schwefel steht. In diesem Verfahren wird die Verbindung 34.2, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindung 5 umgewandelt.

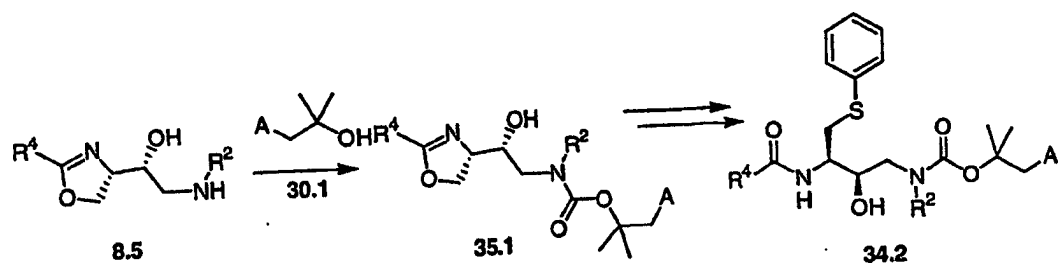
[0296] Die Herstellung des intermediären Phosphonatesters 5, in denen die Gruppe A an einen schwefelverknüpften Arylrest gebunden ist und die R^4COOH -Gruppe ein Amin enthält, wird in den Schemata 37 bis 38 gezeigt. Das Carbamat 34.1 (Schema 35), in dem der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., wird, wie in Schema 7 für die Herstellung von 7.10 aus 7.9 und in Schema 9a für die Herstellung von 9a.4 aus 7.10 beschrieben, in das Produkt 37.1 umgewandelt.

[0297] Die in Schema 37 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Sulfonamid-Verbindung 37.1, in der der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. Schema 38 zeigt die Umwandlung von 37.1, in dem A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in das Phosphonat 5, in dem X für Schwefel steht. In diesem Verfahren wird 37.1 unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindung 5 umgewandelt.

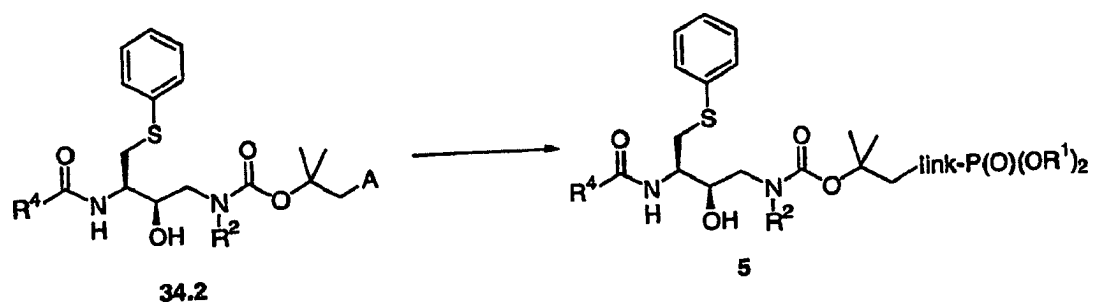
Schema 34



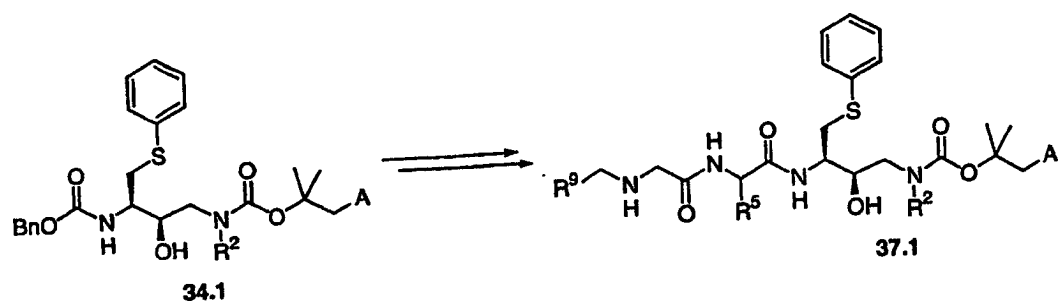
Schema 35



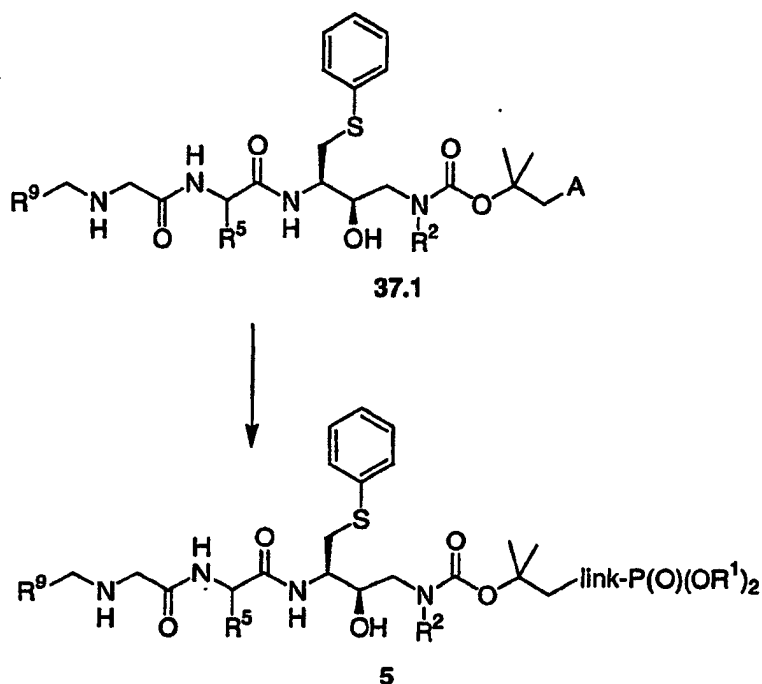
Schema 36



Schema 37



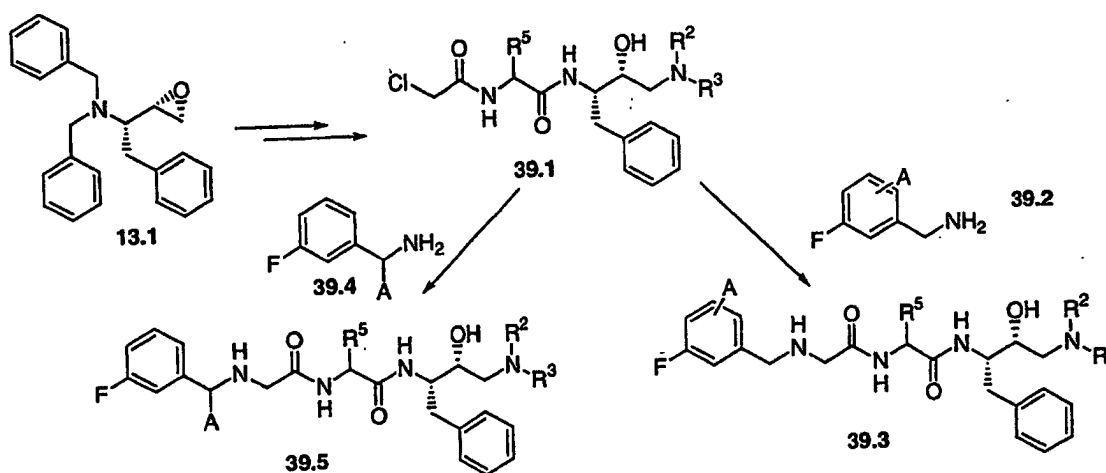
Schema 38



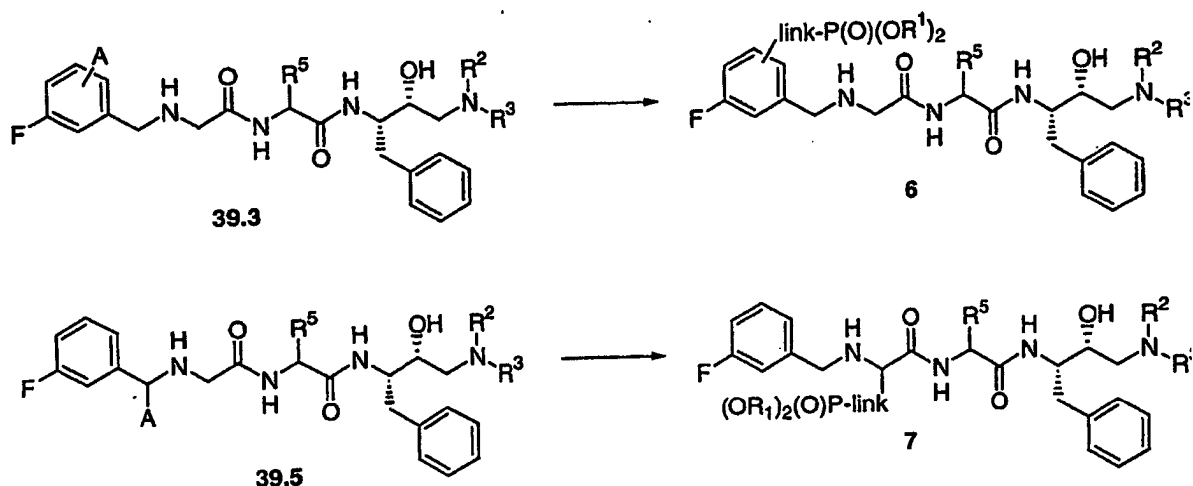
[0298] Herstellung der Phosphonatester 6 und 7, in denen X für eine direkte Bindung steht Die Schemata 39 und 40 beschreiben die Herstellung der Phosphonatester 6 und 7, in denen X für eine direkte Bindung steht. Wie in Schema 39 gezeigt, wird das Epoxid 13.1, hergestellt wie in Schema 13 beschrieben, in das Chlorid 39.1 konvertiert, wie in Schema 3 für die Herstellung von 3.4 und in Schema 5 für die Umwandlung von 3.4 zu 5.6 beschrieben. Das Chlorid 39.1 wird danach mit dem Amin 39.2 oder 39.4, in dem Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., umgesetzt, um das Amin 39.3 bzw. 39.5 zu ergeben. Die Reaktion wird unter den gleichen Bedingungen, wie in Schema 5 für die Herstellung desamins 5.8 aus 5.6 beschrieben, durchgeführt. Die Herstellung von 39.2 und 39.4, Aminen, in denen A für $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ steht, wird in den Schemata 79 und 80 bzw. 81 und 82 gezeigt.

[0299] Die in Schema 39 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindungen 39.3 und 39.5, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. ist. Schema 40 zeigt die Umwandlung dieser Verbindungen 39.3 und 39.5, in denen A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in die Phosphonatester 6 bzw. 7, in denen X für eine direkte Bindung steht. In diesem Verfahren werden die Amine 39.3 und 39.5, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindungen 6 bzw. 7 umgewandelt.

Schema 39



Schema 40

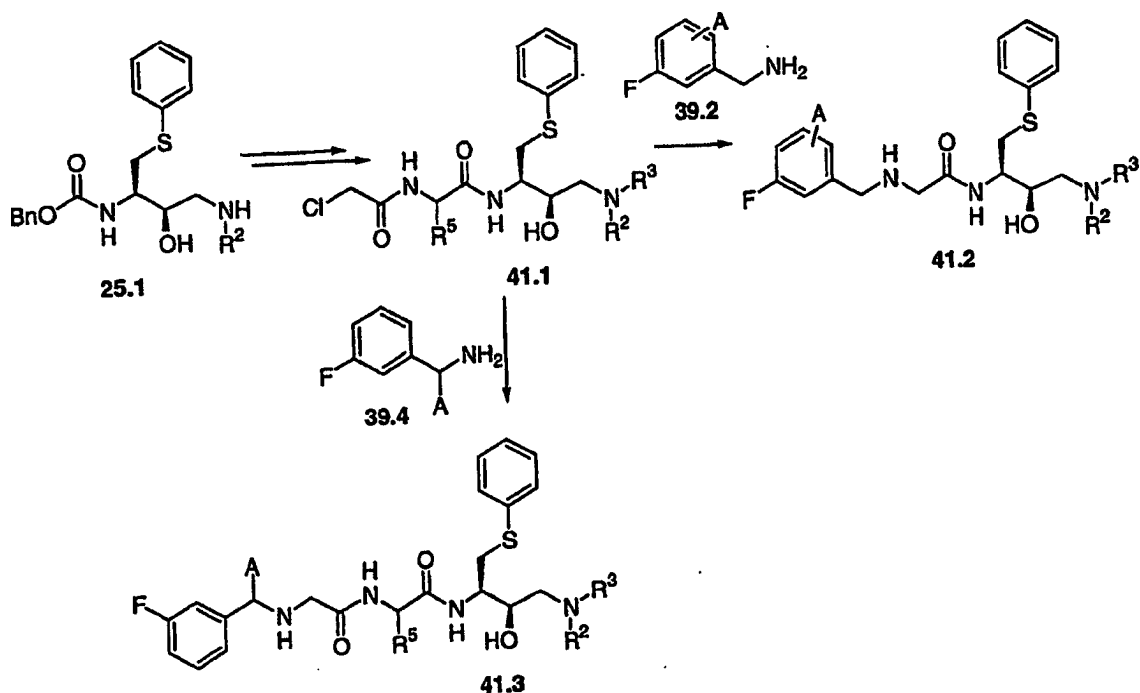


Herstellung der Phosphonatester 6 und 7, in denen X für Schwefel steht

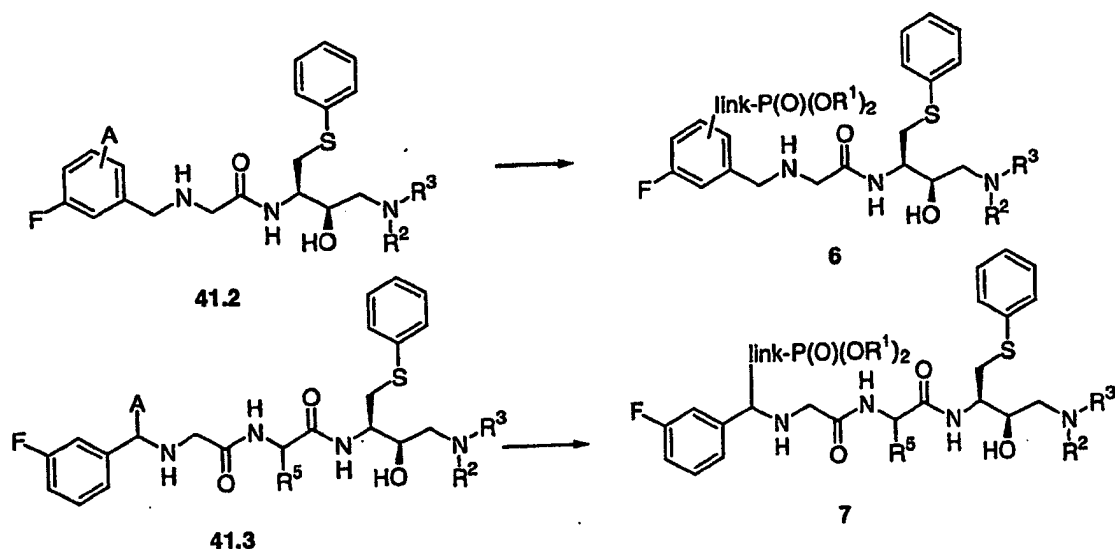
[0300] Die intermediären Phosphonatester 6 und 7, in denen die Gruppe A an einen schwefelverknüpften Arylrest gebunden ist, werden hergestellt, wie in den Schemata 41 und 42 beschrieben. Das Amin 25.1 (Schema 25) wird, wie in Schema 7 für die Herstellung von 7.10 aus 7.8 und in Schema 9a für die Umwandlung von 7.10 zu 9a.3 beschrieben, in das Chlorid 41.1 umgewandelt. Das Chlorid 41.1 wird danach mit dem Amin 39.2 oder 39.4, in dem der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., umgesetzt, wie in Schema 5 beschrieben, um das Amin 41.2 bzw. 41.3 zu ergeben.

[0301] Die in Schema 41 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindungen 41.2 und 41.3, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. Schema 42 zeigt die Umwandlung der Verbindungen 41.2 und 41.3, in denen A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in die Phosphonatester 6 und 7, in denen X für Schwefel steht. In diesem Verfahren werden 41.2 oder 41.3, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindung 6 und 7 umgewandelt.

Schema 41



Schema 42



Herstellung der Phosphonatester-Zwischenprodukte 8 bis 10, in denen X für eine direkte Bindung steht

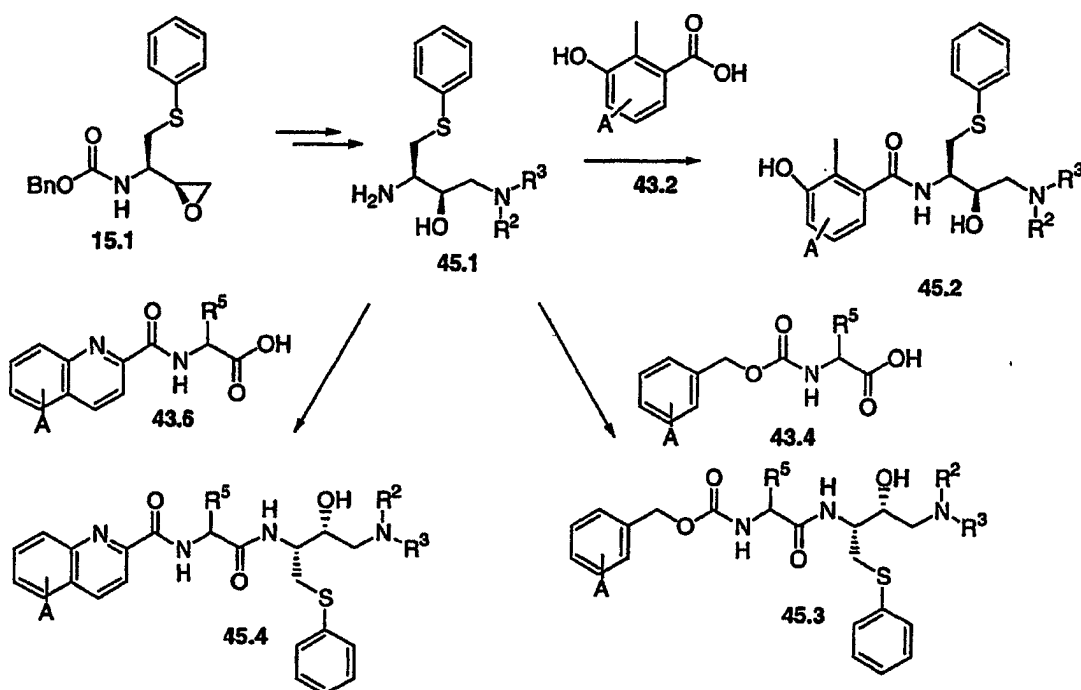
[0302] Die Schemata 43 und 44 beschreiben die Herstellung der Phosphonatester 8 bis 10, in denen X für eine direkte Bindung steht. Wie in Schema 43 gezeigt, wird das aus 10.1 oder 21.2 hergestellte Amin 43.1 mit der Säure 43.2, 43.4 oder 43.6, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., umgesetzt, um das Amid 43.3, 43.5 bzw. 43.7 zu ergeben. Die Reaktion wird unter den gleichen Bedingungen, wie vorstehend in Schema 1 für die Herstellung des Amids 1.8 beschrieben, durchgeführt. Das Amin 43.1 wird aus dem Epoxid 10.1 unter den in Schema 1 beschriebenen Bedingungen, mit Ausnahme der Verwendung von 10.1 an Stelle von 1.1, hergestellt. Das Amin 43.1 wird aus 21.2 gemäß der in Schema 2 beschriebenen Bedingungen, mit Ausnahme der Verwendung von 21.2 an Stelle von 2.1, hergestellt. Die Herstellung der Säure 43.2 ist in den Schemata 47 bis 51 beschrieben, die Säure 43.4 ist in den Schemata 87 bis 91 beschrieben, und die Säure 43.6 ist in den Schemata 52 bis 55 beschrieben.

[0303] Die in Schema 43 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindungen 43.3, 43.5 und 43.7, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. Schema 44 zeigt die Umwandlung dieser Verbindungen 43.3, 43.5 und 43.7, in denen A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in die Phosphonatester 8, 9 bzw. 10, in denen X für eine direkte Bindung steht. In diesem Verfahren werden die Amine 43.3, 43.5 und 43.7, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindungen 8, 9 und 10 umgewandelt.

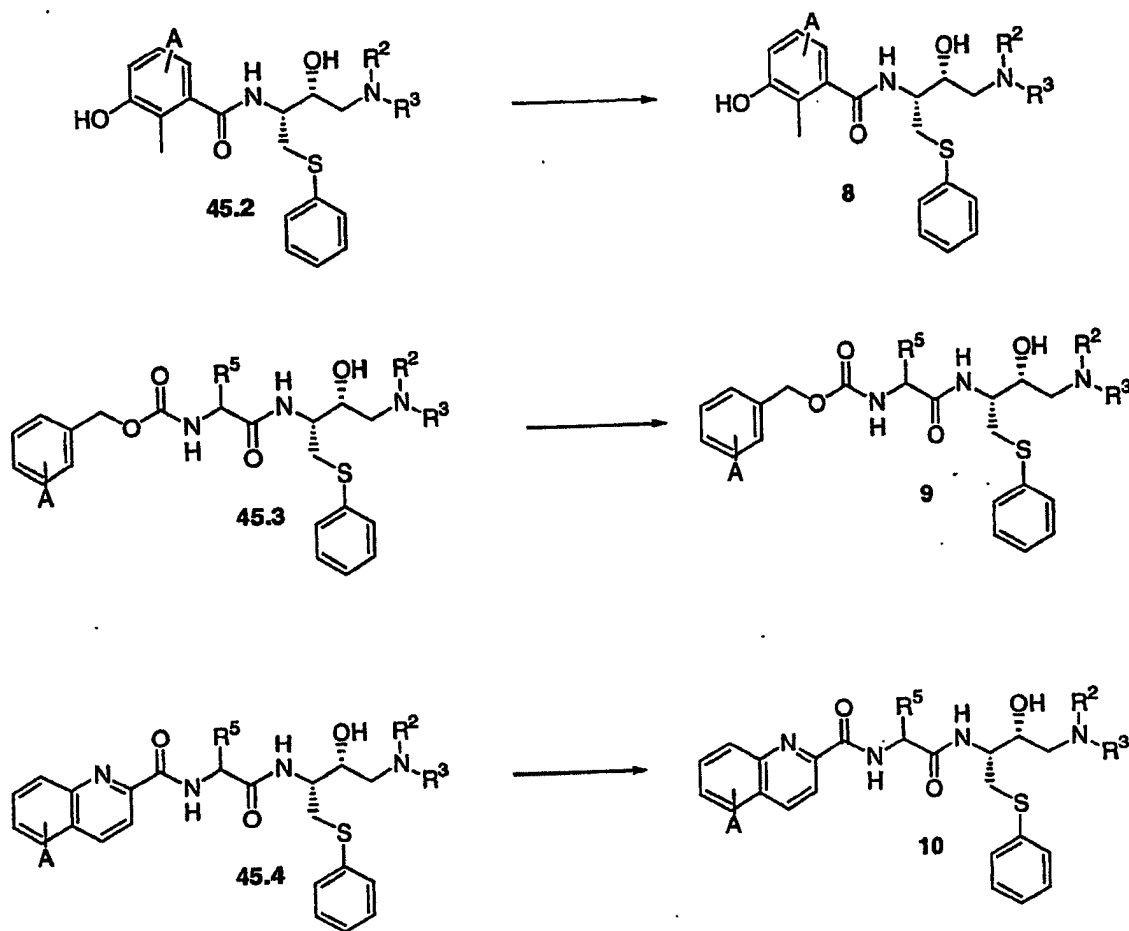
des Thiophenols statt des Thiols 7.2, aus dem Mesylat 7.1 hergestellt. Das Epoxid 15.1 wird danach in das Amin 45.1, gemäß der in Schema 7 für die Herstellung von 7.10 aus 7.7 beschriebenen Bedingungen, umgewandelt. Das Amin 43.1 wird danach mit den Säuren 43.2, 43.4 oder 43.6, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc., wie in Schema 7 beschrieben, umgesetzt, um die Amide 45.2, 45.3 bzw. 45.4 zu ergeben.

[0305] Die in Schema 45 gezeigten Reaktionen beschreiben die Herstellung der Verbindungen 45.2, 45.3 und 45.4, in denen der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1\text{)}_2$ oder ein Precursor ist, wie [OH], [SH], [NH], Br, etc. Schema 46 zeigt die Umwandlung von 45.2, 45.3 und 45.4, in denen A für [OH], [SH], [NH], Br, etc. steht, in die Phosphonatester 8, 9 bzw. 10, in denen X für Schwefel steht. In diesem Verfahren werden die Verbindungen 45.2, 45.3 und 45.4, unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schemata 47 bis 99, in die Verbindungen 8, 9 bzw. 10 umgewandelt.

Schema 45



Schema 46



Herstellung der phosphonathaltigen Hydroxymethylbenzoesäuren 43.2

[0306] Die Schemata 47 bis 51 beschreiben Verfahren zur Herstellung phosphonathaltiger Hydroxymethylbenzoesäuren 43.2, die bei der Herstellung der Phosphonatester 8 verwendet werden.

[0307] Schema 47 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Hydroxymethyl-benzoesäure-Reaktanten, in denen der Phosphonatrest direkt an den Phenylrest gebunden ist. In diesem Verfahren wird eine geeignet geschützte Bromhydroxymethylbenzoesäure 47 einem Halogen-Methyl-Austausch unterworfen, um das organometallische Zwischenprodukt 47.2 zu erhalten. Diese Verbindung wird mit einem Chlordialkylphosphit 47.3 umgesetzt, um den Phenylphosphonatester 47.4 zu ergeben, der nach Entschützen die Carbonsäure 47.5 ergibt.

[0308] Beispielsweise wird 4-Brom-3-hydroxy-2-methylbenzoesäure 47.6, hergestellt durch Bromierung von 3-Hydroxy-2-methylbenzoesäure, wie zum Beispiel in J. Am. Chem. Soc, 55, 1676, 1933 beschrieben, in das Säurechlorid umgewandelt, etwa durch Umsetzung mit Thionylchlorid. Das Säurechlorid wird dann mit 3-Methyl-3-hydroxymethyloxetan 47.7, wie beschrieben in Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene und P.G.M. Wuts, Wiley, 1991, S. 268 ff., umgesetzt, um den Ester 47.8 zu erhalten. Diese Verbindung wird bei 0 °C mit Bortrifluorid umgesetzt, was eine Umlagerung in den Orthoester 47.9 bewirkt, bekannt als OBO-Ester. Dieses Material wird mit einem Silylierungsmittel, etwa tert-Butylchloridimethylsilan, in Gegenwart einer Base, wie Imidazol, versetzt, um den Silylether 47.10 zu liefern. Ein Halogen-Metall-Austausch wird durch Reaktion des Substrates 47.10 mit Butyllithium durchgeführt, und das lithiierte Zwischenprodukt wird danach mit einem Chlordialkylphosphit 47.3 gekuppelt, um das Phosphonat 47.11 zu erhalten. Entschützen, etwa durch Umsetzung mit 4-Toluolsulfonsäure in wässrigem Pyridin, wie in Can. J. Chem., 61, 712, 1983 beschrieben, entfernt sowohl den OBO-Ester als auch die Silylgruppe, um die Carbonsäure 47.12 zu liefern.

[0309] Bei Verwendung der vorstehenden Verfahren, aber unter Einsatz verschiedener Bromverbindungen 47.1 an Stelle der Bromverbindung 47.6 werden die korrespondierenden Produkte 47.5 erhalten.

[0310] Schema 48 beschreibt die Herstellung von Hydroxymethylbenzoesäure-derivaten, in denen der Phosphonatrest über eine Verbindung verknüpft ist, die ein Kohlenstoffatom enthält.

[0311] In diesem Verfahren wird eine geeignet geschützte Dimethylbenzoesäure 48.1 mit einem Bromierungsmittel umgesetzt, um so eine benzyllische Bromierung zu erreichen. Das Produkt 48.2 wird mit einem Natriumdialkylphosphit 48.3, wie in J. Med. Chem. 1970, 48, 1371 beschrieben, umgesetzt, um eine Ersetzung des Benzylbromides zu bewirken, was das Phosphonat 48.4 ergibt. Entschützen der Carboxylfunktion liefert anschließend die Carbonsäure 48.5.

[0312] Beispielsweise wird 2,5-Dimethyl-3-hydroxybenzoesäure 48.6, deren Herstellung in Can. J. Chem., 1970, 48, 1346 beschrieben ist, mit einem Überschuss an Methoxymethylchlorid, wie in Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, Second Edition 1990, S. 17, beschrieben, um den Etherester 48.7 zu erhalten. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart einer organischen Base, wie N-Methylmorpholin oder Diisopropylethyl-amin ausgeführt. Das Produkt 48.7 wird danach mit einem Bromierungsmittel, wie N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel, wie etwa Ethylacetat, am Rückfluss umgesetzt, um das Brommethylprodukt 48.8 zu erhalten. Diese Verbindung wird anschließend mit einem Natriumdialkylphosphit 48.3 in Tetrahydrofuran, wie obenstehend beschrieben, umgesetzt, um das Phosphonat 48.9 zu ergeben. Entschützen, etwa durch kurze Behandlung mit einer Spur einer Mineralsäure in Methanol, wie in J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1974, 298 beschrieben, ergibt die Carbonsäure 48.10. Bei Verwendung der vorstehenden Verfahren, aber unter Einsatz verschiedener Methylverbindungen 48.1 an Stelle der Methylverbindung 48.6 werden die korrespondierenden Produkte 48.5 erhalten.

[0313] Schema 49 beschreibt die Herstellung von phosphonathaltigen Hydroxymethyl-Benzoesäuren, in denen die Phosphonatgruppe über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpft ist.

[0314] In diesem Verfahren wird eine geeignet geschützte hydroxy- oder mercaptosubstituierte Hydroxymethylbenzoesäure 49.1 unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion mit einem Dialkyl-hydroxymethylphosphonat 49.2 umgesetzt, um das Kupplungsprodukt 49.3 zu erhalten, dessen Entschützung die Carbonsäure 49.4 liefert.

[0315] So wird etwa 3,6-Dihydroxy-2-methylbenzoesäure 49.5, deren Herstellung in Yakugaku Zasshi 1971, 91, 257, beschrieben ist, durch Umsetzung mit Diphenyldiazomethan, wie in Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene und P.G.M. Wuts, Wiley, 1991, S. 253 ff beschrieben, in den Diphenylmethylester 49.6 umgewandelt. Das Produkt wird danach mit einem Äquivalent eines Silylierungsmittels, wie etwa tert-Butylchloridimethylsilan, wie in Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 77 beschrieben, um den Monosilylether 49.7 zu erhalten. Diese Verbindung wird anschließend unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion mit einem Dialkyl-hydroxymethylphosphonat 49.2 umgesetzt. Die Herstellung aromatischer Ether mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion ist zum Beispiel in Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, VCH, 1989, S. 448 und in Advanced Organic Chemistry, Part B, F.A. Carey und R. I. Sundberg, Plenum, 2001, S. 153–4 beschrieben. Das Phenol oder Thiophenol und die Alkoholkomponente werden gemeinsam in einem aprotischen Lösungsmittel, wie etwa Tetrahydrofuran, in Gegenwart eines Dialkylazodicarboxylates und eines Triarylphosphins umgesetzt, um die Ether- oder Thioetherprodukte zu ergeben. Das Verfahren ist auch in Org. React., 1992, 42, S. 335–656 beschrieben. Die Reaktion liefert das gekuppelte Produkt 49.8. Erstschtzen, zum Beispiel durch Behandlung mit Trifluoressigsäure bei Umgebungstemperatur, wie in J. Chem Soc 1966, C, 1191 beschrieben, ergibt anschließend die Phenolcarbonsäure 49.9.

[0316] Bei Verwendung der vorstehenden Verfahren, aber unter Einsatz verschiedener phenolischer oder thiophenolischer Verbindungen 49.1 an Stelle des Phenols 49.5 werden die korrespondierenden Produkte 49.4 erhalten.

[0317] Schema 50 zeigt die Herstellung von Phosphonatestern, die mit dem Hydroxymethyl-Benzoesäurerest über gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffketten verknüpft sind. In diesem Verfahren wird ein Dialkylalkenylphosphonat 50.2 mittels einer palladiumkatalysierten Heck-Reaktion mit einer geeignet geschützten bromsubstituierten Hydroxymethylbenzoesäure 50.1 gekuppelt. Die Kupplung von Arylhalogeniden mit Olefinen mit Hilfe der Heck-Reaktion wird zum Beispiel in Advanced Organic Chemistry, von F. A. Carey und R. J. Sundberg, Plenum, 2001, S. 503 ff., und in Acc. Chem. Res., 12, 146, 1979 beschrieben. Das Arylbromid und das Olefin werden in einem polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dioxan, in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators, wie Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) oder eines Palladium(II)-Katalysators, wie Palladium(II)acetat, und optional in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Kaliumcarbonat, umgesetzt.

Das Produkt 50.3 wird entschützt, um das Phosphonat 50.4 zu ergeben; letztere Verbindung wird einer katalytischen Hydrierung unterworfen, um die gesättigte Carbonsäure 50.5 zu liefern.

[0318] Zum Beispiel wird 5-Brom-3-hydroxy-2-methylbenzoesäure 50.6, hergestellt wie in WO 92/18490 beschrieben, wie obenstehend beschrieben in den Silylether- OBO-Ester 50.7 umgewandelt. Diese Verbindung wird beispielsweise mit einem Dialkyl-4-buten-1-ylphosphonat 50.8, dessen Herstellung in J. Med. Chem. 1996, 39, 949 beschrieben ist, unter den obenstehend beschriebenen Bedingungen gekuppelt, um das Produkt 50.9 zu erhalten. Entschützen oder Hydrierung/Entschützen dieser Verbindung, wie obenstehend beschrieben, ergibt die ungesättigten beziehungsweise gesättigten Produkte 50.10 und 50.11.

[0319] Bei Verwendung der vorstehenden Verfahren, aber unter Einsatz verschiedener Bromverbindungen 50.1 und/oder verschiedener Phosphonate 50.2 an Stelle der Bromverbindung 50.6 werden die korrespondierenden Produkte 50.4 und 50.5 erhalten.

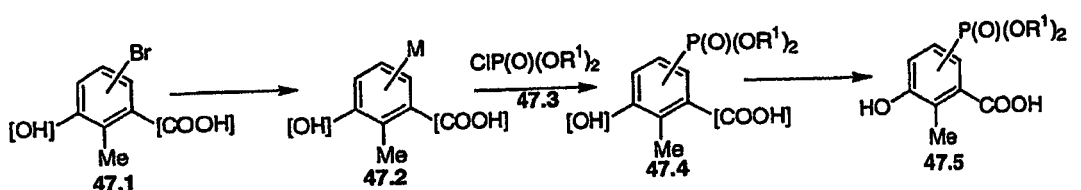
[0320] Schema 51 beschreibt die Herstellung von Phosphonatestern, die mit dem Hydroxymethyl-Benzoesäurerest über einen aromatischen Ring verknüpft sind.

[0321] In diesem Verfahren wird eine geeignet geschützte bromsubstituierte Hydroxymethyl-Benzoesäure 51.1 in die korrespondierende Boronsäure 51.2 durch Metallierung mit Butyllithium und Boronierung, wie in J. Organomet. Chem. 1999, 581, 82 beschrieben, umgewandelt. Das Produkt wird einer Suzuki-Kupplung mit einem Dialkylbromphenylphosphonat 51.3 unterworfen. Das Produkt 51.4 wird anschließend entschützt, um das Diarylphosphonatprodukt 51.5 zu ergeben.

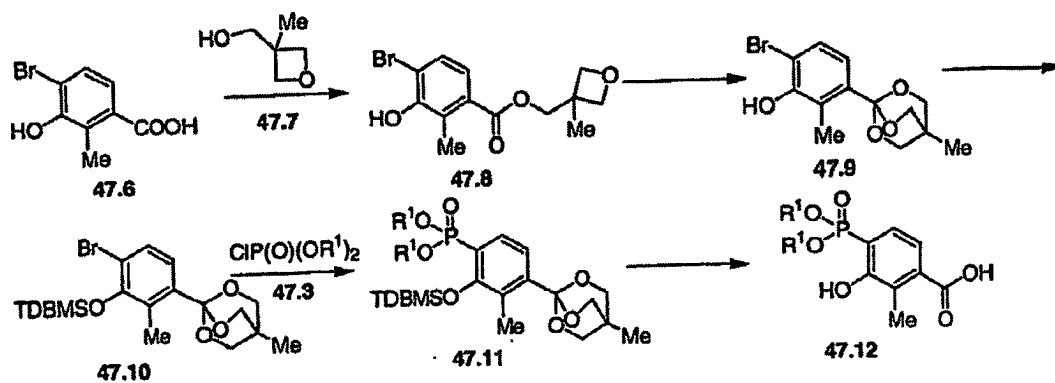
[0322] Beispielsweise wird der silylierte OBO-Ester 51.6, hergestellt wie obenstehend beschrieben (Schema 47), aus 5-Brom-3-hydroxybenzoesäure, deren Herstellung in J. Label/ed. Corp. Radiopharm. 1992, 31, 175 beschrieben ist, in die Boronsäure 51.7 umgewandelt, wie obenstehend beschrieben. Dieses Material wird mit einem Dialkyl-4-bromphenylphosphonat 51.8 gekuppelt, das hergestellt wird, wie in J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1977, 2, 789 beschrieben, unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)Palladium(0) als Katalysator, in Gegenwart von Natriumbicarbonat, wie zum Beispiel in Palladium reagents and catalysts, J. Tsuji, Wiley 1995, S. 218 beschrieben, um das Diarylphosphonat 51.9 zu ergeben. Entschützen, wie obenstehend beschrieben, ergibt danach die Benzoesäure 51.10. Bei Verwendung der vorstehenden Verfahren, aber unter Einsatz verschiedener Bromverbindungen 51.1 an Stelle der Bromverbindung 51.6 und verschiedener Phosphonate 51.3 werden die korrespondierenden Produkte 51.5 erhalten.

Schema 47

Verfahren

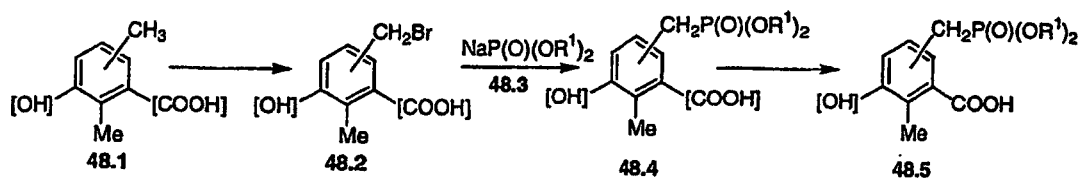


Beispiel

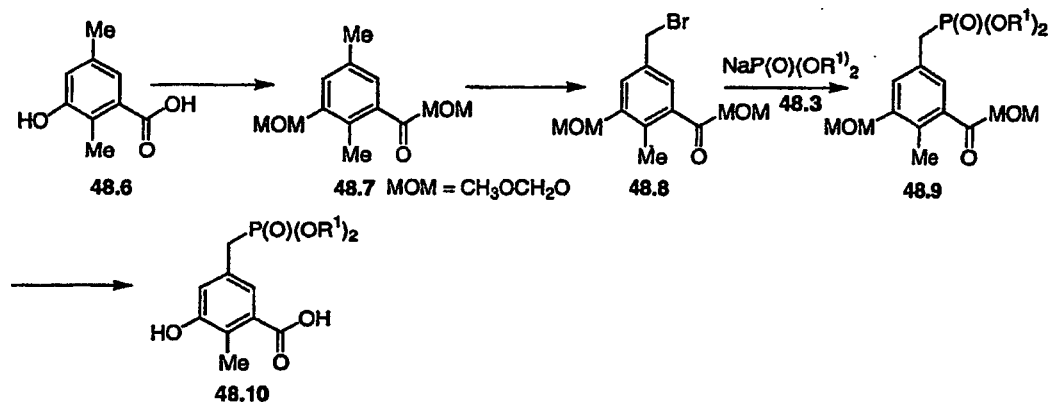


Schema 48

Verfahren

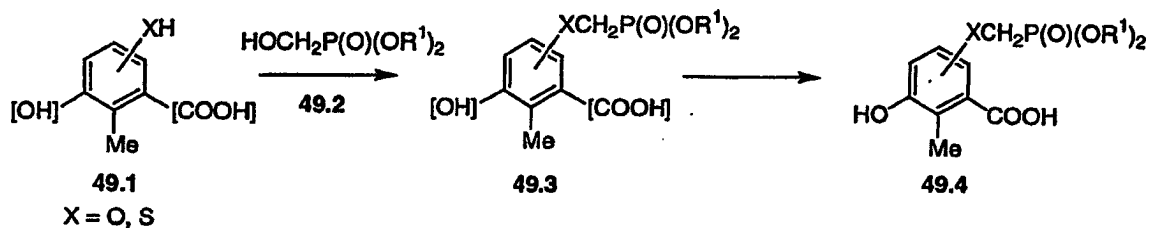


Beispiel

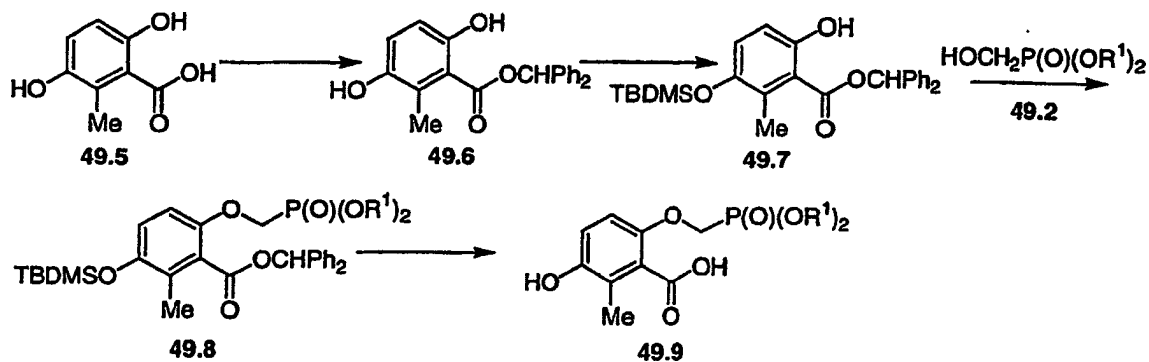


Schema 49

Verfahren

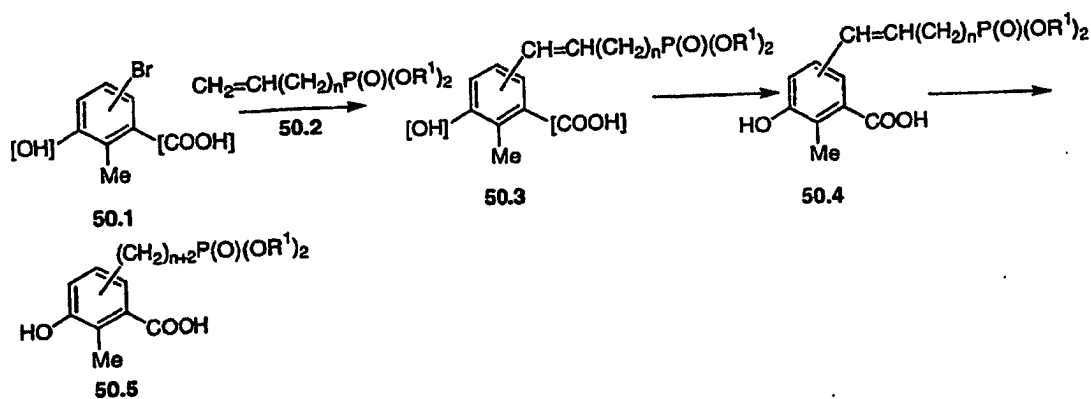


Beispiel

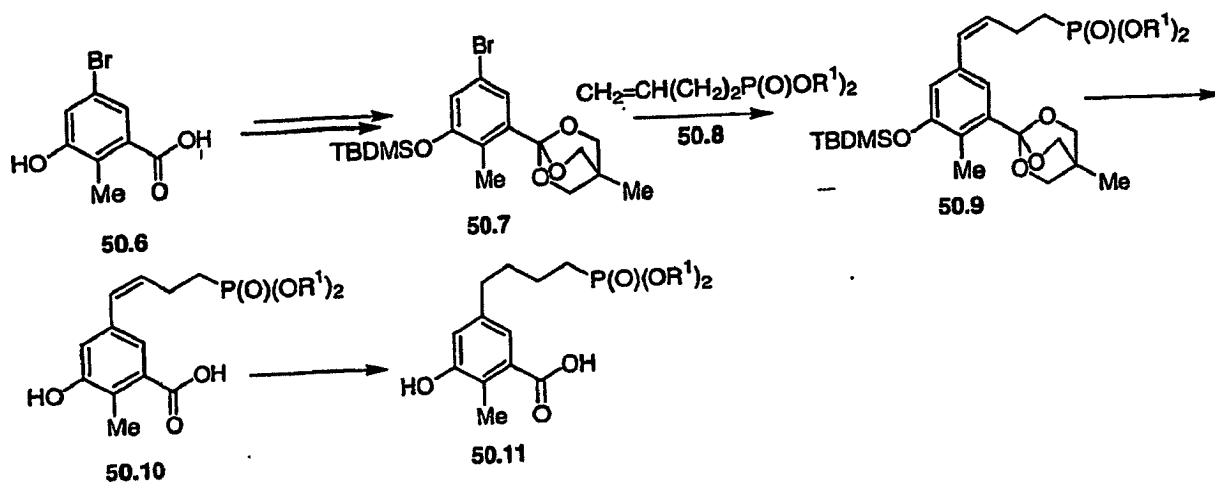


Schema 50

Verfahren

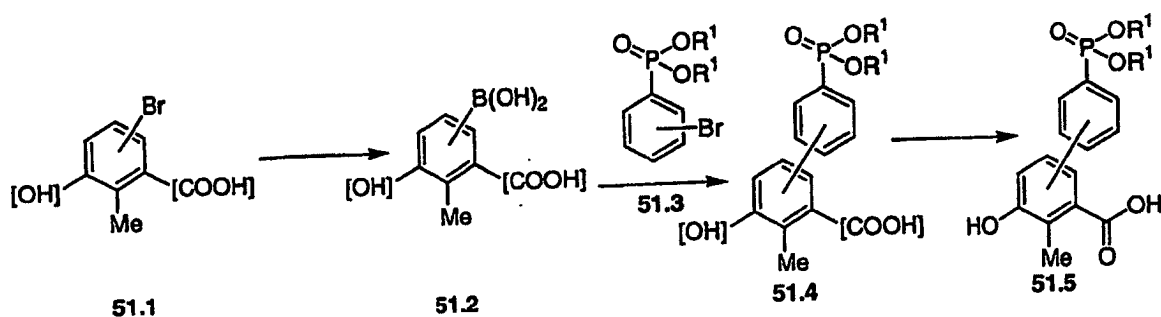


Beispiel

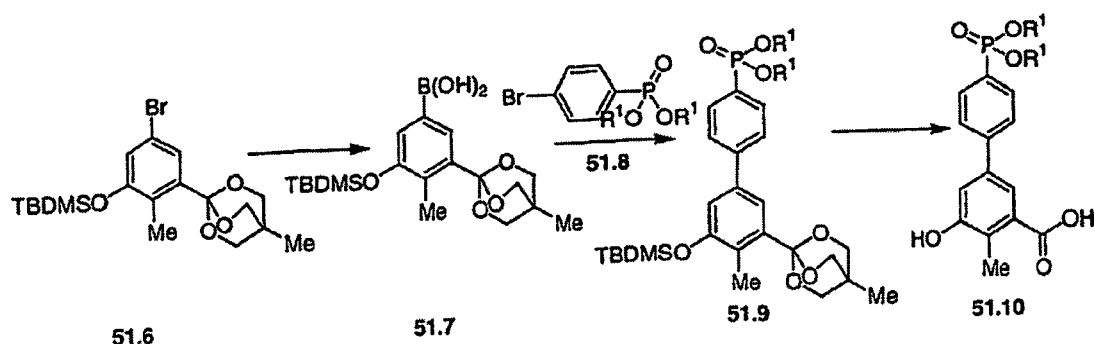


Schema 51

Verfahren



Beispiel



Herstellung von Chinolin-2-Carbonsäuren 43.6, die Phosphonatreste beinhalten

[0323] Die in den Schemata 43 bis 46 für die Herstellung des Phosphonatesters 10 gezeigten Reaktionsabfolgen verwenden einen Chinolin-2-carbonsäure-Reaktanten 43.6, in dem der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor davon, wie [OH], [SH], Br, etc. ist. Eine Reihe geeignet substituierter Chinolin-2-carbonsäuren ist kommerziell verfügbar oder werden in der chemischen Literatur beschrieben. Beispielsweise wird die Herstellung von 6-Hydroxy-, 6-Amino- und 6-Bromchinolin-2-carbonsäuren in der DE 3004370, J. Het. Chem., 1989, 26, 929 und J. Labeled Corp. Radiopharm., 1998, 41, 1103 beschrieben, und die Herstellung von 7-Aminochinolin-2-carbonsäuren wird in J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 620 beschrieben. Geeignet substituierte Chinolin-2-carbonsäuren können ebenso durch dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden. Die Synthese von unterschiedlich substituierten Chinolinen ist beispielsweise beschrieben in Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol 32, G. Jones, Hrsg., Wiley, 1977, S. 93ff. Chinolin-2-carbonsäuren können über die Friedländer-Reaktion hergestellt werden, die in Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 4, R. C. Elderfield, Hrsg., Wiley, 1952, S. 204 beschrieben ist.

[0324] Schema 52 beschreibt die Herstellung von Chinolin-2-carbonsäuren über die Friedländer-Reaktion und weitere Transformationen des erhaltenen Produkts. In dieser Reaktionsabfolge wird ein substituiertes 2-Aminobenzaldehyd 52.1 mit einem Alkylpyruvatester 52.2, in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base, umgesetzt, um den substituierten Chinolin-2-carbonsäureester 52.3 zu erhalten. Hydrolyse des Esters, zum Beispiel unter Verwendung einer wässrigen Base, ergibt dann die korrespondierende Carbonsäure 52.4. Das Carbonsäureprodukt 52.4, in dem X für NH₂ steht, kann danach weiter in die korrespondierenden Verbindungen 52.6, in denen Z für OH, SH oder Br steht, transformiert werden. Letztere Transformationen werden durch eine Diazotierungsreaktion bewirkt. Die Umwandlung aromatischer Amine in die korrespondierenden Phenole und Bromide über eine Diazotierungsreaktion wird jeweils in Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, Seiten 167 und 94 beschrieben; die Umwandlung von Aminen in die korrespondierenden Thiole wird beschrieben in Sulfur Lett., 2000, 24, 123. Das Amin wird zuerst durch Reaktion mit Salpetersäure in das Diazoniumsalz überführt. Das Diazoniumsalz, bevorzugt das Diazoniumtetrafluorborat, wird anschließend in wässriger Lösung erhitzt, beschrieben beispielsweise in Functional Group Preparations, von S. R. Sandler und W. Karo, Academic Press, 1968, S. 83, um das korrespondierende Phenol 52.6 zu ergeben, wobei Y= OH ist. Alternativ wird das Diazoniumsalz in wässriger Lösung mit Kupferbromid und Lithium-

bromid umgesetzt, wie in Organic Functional Group Preparations, von S. R. Sandler und W. Karo, Academic Press, 1968, S. 138, beschrieben, um die korrespondierende Bromverbindung 52.6 zu ergeben, wobei Y = Br ist. Alternativ wird das Diazoniumtetrafluorborat in einer Acetonitril-Lösung mit einem Sulfhydryl-Ionenaustauscherharz umgesetzt, wie in Sulfur Lett. 2000, 24, 123 beschrieben, um das Thiol 52.6 zu erhalten, wobei Y = OH ist. Optional können die beschriebenen Diazotierungsreaktionen an den Carbonsäureestern 52.3 anstatt der Carbonsäuren 52.5 durchgeführt werden.

[0325] Als Beispiel wird 2,4-Diaminobenzaldehyd 52.7 (Apin Chemicals) mit einer äquimolaren Menge von Methylpyruvat 52.2 in Methanol, in Gegenwart einer Base, wie Piperidin, umgesetzt, um das Methyl-7-aminochinolin-2-carboxylat 52.8 zu erhalten. Basische Hydrolyse des Produkts unter Verwendung einer äquimolaren Menge Lithiumhydroxid in wässrigem Methanol ergibt danach die Carbonsäure 52.9. Die aminosubstituierte Carbonsäure wird anschließend durch Reaktion mit Natriumnitrit und Tetrafluorborosäure in das Diazoniumtetrafluorborat 52.10 umgewandelt. Das Diazoniumsalz wird in wässriger Lösung erhitzt, um die 7-Hydroxychinolin-2-carbonsäure 52.11 zu ergeben, wobei Z = OH ist. Alternativ wird das Diazoniumtetrafluorborat in wässriger organischer Lösung mit einer äquimolaren Menge Kupferbromid und Lithiumbromid umgesetzt, um die 7-Bromchinolin-2-carbonsäure 52.11 zu erhalten, Y = Br. Alternativ wird das Diazoniumtetrafluorborat 52.10 in einer Acetonitril-Lösung mit der Sulfhydrylform eines Ionenaustauscherharzes umgesetzt, wie in Sulfur Lett. 2000, 24, 123 beschrieben, um die 7-Mercaptochinolin-2-carbonsäure 52.11, Z = SH, herzustellen.

[0326] Unter Anwendung der beschriebenen Verfahren, aber bei Verwendung von verschiedenen Aminobenzaldehyden 52.1 an Stelle von 2,4-Diaminobenzaldehyd, werden die korrespondierenden amino-, hydroxy-, brom- oder mercaptosubstituierten Chinolin-2-carbonsäuren 52.6 erhalten. Die unterschiedlich substituierten Chinolincarbonsäuren und -ester können anschließend, wie hier beschrieben (Schemata 53 bis 55) in phosphonathaltige Derivate transformiert werden.

[0327] Schema 53 zeigt die Herstellung von Chinolin-2-carbonsäuren, die einen Phosphonatrest enthalten, der an den Chinolinring über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist. In diesem Verfahren wird ein aminosubstituierter Chinolin-2-carbonsäureester 53.1 über ein obenstehend beschriebenes Diazotierungsverfahren (Schema 52) in das korrespondierende Phenol oder Thiol 53.2 umgewandelt. Letztere Verbindung wird danach unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion mit einem Dialkyl-hydroxymethylphosphonat 53.3 umgesetzt, um den Phosphonatester 53.4 zu ergeben. Die Herstellung aromatischer Ether mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion wird zum Beispiel in Comprehensive Organic Transformations, von R. C. Larock, VCH, 1989, S. 448, und in Advanced Organic Chemistry, Part B, von F.A. Carey und R. J. Sundberg, Plenum, 2001, S. 153–4 beschrieben. Das Phenol oder Thiophenol und die Alkoholkomponente werden zusammen in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart eines Dialkylazodicarboxylates und eines Triarylphosphins umgesetzt, um die Ether- oder Thioetherprodukte 53.4 zu erhalten. Basische Hydrolyse der Estergruppe, zum Beispiel unter Verwendung einer äquimolaren Menge Lithiumhydroxid in wässrigem Methanol, ergibt anschließend die Carbonsäure 53.5. Das Produkt wird danach mit einem geeignet geschützten Aminosäurederivat 53.6 gekuppelt, um das Amid 53.7 zu erhalten. Die Reaktion wird unter den gleichen Bedingungen durchgeführt, wie obenstehend beschrieben, Schema 1. Die Esterschutzgruppe wird im Anschluss entfernt, um die Carbonsäure 53.8 zu erhalten.

[0328] Als Beispiel wird Methyl-6-amino-2-chinolincarboxylat 53.9, hergestellt, wie in J. Het. Chem. 1989, 26 929 beschrieben, über das obenstehend beschriebene Diazotierungsverfahren in das Methyl-6-Mercaptochinolin-2-carboxylat 53.10 umgewandelt. Dieses Material wird mit einem Dialkyl-hydroxymethylphosphonat 53.11 (Aldrich) in Gegenwart eines Dialkylazodicarboxylates und eines Triarylphosphins in einer Tetrahydrofuran-Lösung umgesetzt, um den Thioether 53.12 zu erhalten. Basische Hydrolyse ergibt danach die Carbonsäure 53.13. Letztere Verbindung wird anschließend, wie obenstehend beschrieben, in das Aminosäurederivat 53.16 umgewandelt.

[0329] Unter Anwendung der beschriebenen Verfahren, aber bei Verwendung von verschiedenen Aminochinolincarbonsäureestern 53.1 und/oder verschiedenen Dialkyl-Hydroxymethylphosphonaten 53.3 an Stelle von Methyl-6-amino-2-chinolincarboxylat 53.9, werden die korrespondierenden Phosphonatester-Produkte 53.8 erhalten.

[0330] Schema 54 zeigt die Herstellung von Chinolin-2-carbonsäuren, die Phosphonatester enthalten, die an den Chinolinring über eine gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette gebunden sind. In dieser Reaktionsfolge wird ein bromsubstituierter Chinolin-Carbonsäureester 54.1 mittels einer palladiumkatalysierten Heck-Reaktion mit einem Dialkylalkenylphosphonat 54.2 gekuppelt. Die Kupplung von Arylhalogeniden mit Olefinen mit Hilfe der Heck-Reaktion wird zum Beispiel in Advanced Organic Chemistry, von F. A. Carey und

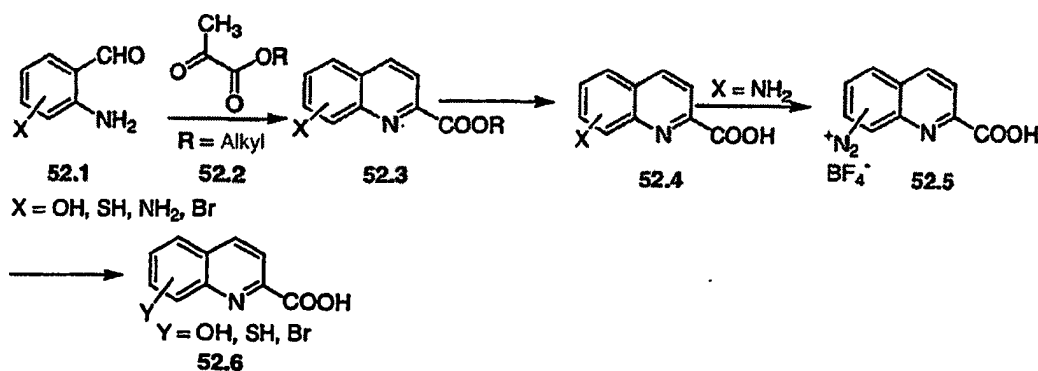
R. J. Sundberg, Plenum, 2001, S. 503 ff. beschrieben. Das Arylbromid und das Olefin werden in einem polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dioxan, in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators, wie Tetraakis(triphenylphosphin)-palladium(0) oder eines Palladium(II)-Katalysators, wie Palladium(II)acetat, und optional in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Kaliumcarbonat, umgesetzt. So liefert die Heck-Kupplung der Bromverbindung 54.1 mit dem Olefin 54.2 den Olefin-Ester 54.3. Hydrolyse, etwa durch Reaktion mit Lithiumhydroxid in wässrigem Methanol, durch Behandlung mit Schweineleber-Esterase, ergibt anschließend die Carbonsäure 54.4. Letztere Verbindung wird danach, wie obenstehend beschrieben, in das Homolog 54.5 umgewandelt. Optional kann die ungesättigte Carbonsäure 54.4 zum gesättigten Analogon 54.6 reduziert werden. Die Reduktionsreaktion kann chemisch, zum Beispiel durch Verwendung von Diimid oder Diboran, beeinflusst werden, wie es in Comprehensive Organic Transformations, von R. C. Larock, VCH, 1989, S. 5, beschrieben ist. Das Produkt 54.6 wird anschließend, wie obenstehend beschrieben (Schema 53), in das Aminosäurederivat 54.7 umgewandelt.

[0331] So wird zum Beispiel Methyl-7-bromchinolin-2-carboxylat 54.8, hergestellt, wie in J. Labelled Corp. Radiopharm, 1998, 41,1103, beschrieben, in Dimethylformamid bei 60° mit einem Dialkylvinylphosphonat 54.9 (Aldrich) in Gegenwart von 2 Mol% Tetraakis(triphenylphosphin)palladium und Triethylamin umgesetzt, um das gekuppelte Produkt 54.10 zu ergeben. Das Produkt wird danach mit Lithiumhydroxid in wässrigem Tetrahydrofuran umgesetzt, um die Carbonsäure 54.11 zu erhalten. Letztere Verbindung wird mit Diimid umgesetzt, das durch basische Hydrolyse von Diethylazodicarboxylat hergestellt wird, wie in Angew. Chem. Int. Ed. 1965, 4, 271, beschrieben, um das gesättigte Produkt 54.12 zu erhalten. Letztere Verbindung wird anschließend, wie obenstehend beschrieben, zum Aminosäurederivat 54.13 umgewandelt. Das ungesättigte Produkt 54.11 wird dementsprechend in das Analogon 54.14 umgewandelt.

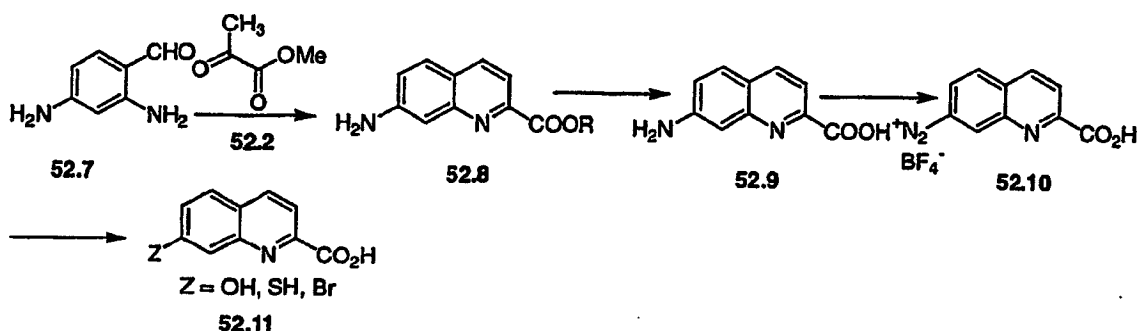
[0332] Unter Anwendung der beschriebenen Verfahren, aber bei Verwendung von verschiedenen Bromchinolincarbonsäureestern 54.1 und/oder verschiedenen Dialkylalkenylphosphonaten 54.2 an Stelle von Methyl-6-brom-2-chinolincarboxylat 54.8, werden die korrespondierenden Phosphonatester-Produkte 54.5 und 54.7 erhalten.

Schema 52

Verfahren

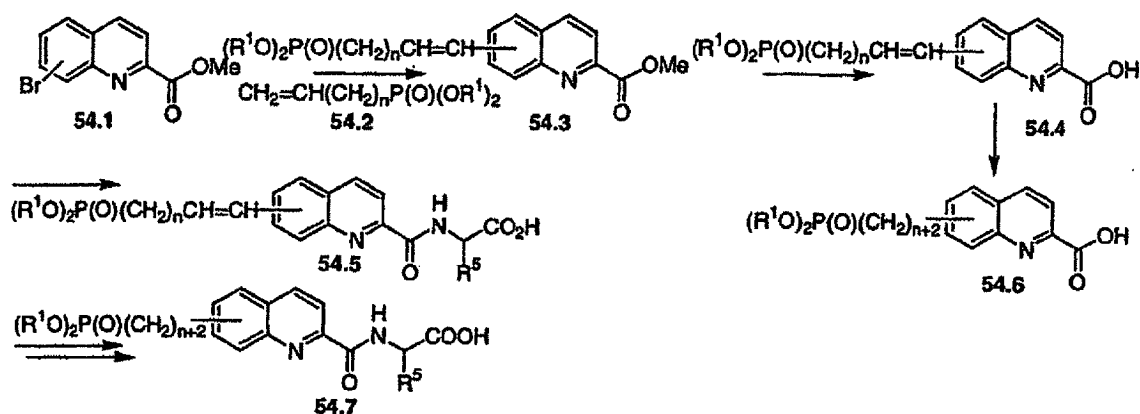


Beispiel

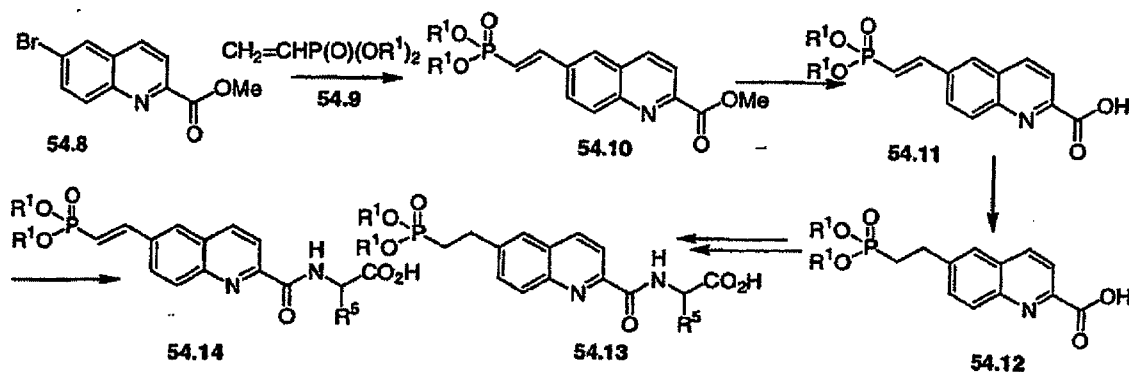


Schema 54

Verfahren



Beispiel



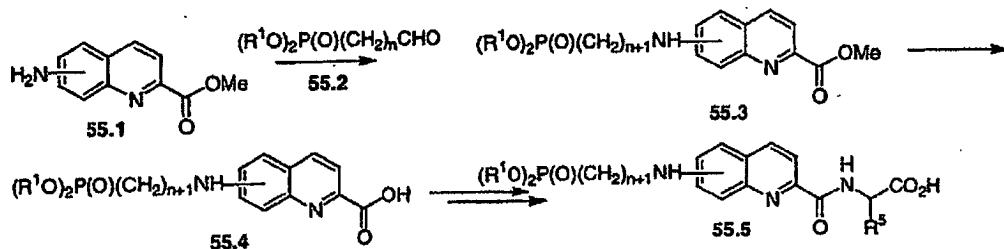
[0333] Schema 55 zeigt die Herstellung von Chinolin-2-Carbonsäurederivaten **55.5**, in denen die Phosphonatgruppe über ein Stickstoffatom und eine Alkylkette angebunden ist. In dieser Reaktionsabfolge wird ein Methylaminochinolin-2-carboxylat **55.1** mit einem Phosphonataldehyd **55.2** unter reduzierenden Aminierungsbedingungen umgesetzt, um das Aminoalkylprodukt **55.3** zu erhalten.

[0334] Die Herstellung von Aminen durch reduzierende Aminierungsverfahren ist beispielsweise in Comprehensive Organic Transformations, von R. C. Larock, VCH, S. 421, und in Advanced Organic Chemistry, Part B, von R. A. Carey und R. J. Sundberg, Plenum, 2001, S. 269 beschrieben. In diesem Verfahren werden die Aminkomponente und die Aldehyd- oder Ketonkomponente zusammen in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Boran, Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxymborhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid, umgesetzt, optional in Gegenwart einer Lewisäure, wie Titan-tetraisopropoxid, wie in J. Org. Chem. 55, 2552, 1990, beschrieben. Das Esterprodukt **55.3** wird danach hydrolysiert, um die freie Carbonsäure **55.4** zu erhalten. Letztere Verbindung wird anschließend, wie obenstehend beschrieben, in das Aminosäurederivat **55.10** umgewandelt.

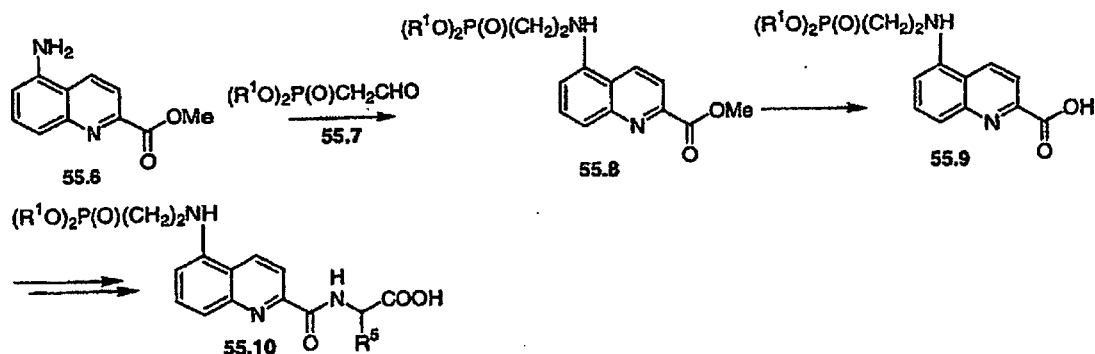
[0335] So wird beispielsweise Methyl-7-aminochinolin-2-carboxylat **55.6**, hergestellt, wie in J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 620, beschrieben, in methanolischer Lösung in Gegenwart von Natriumborhydrid mit einem Dialkylformylmethylphosphonat **55.7** (Aurora) umgesetzt, um das alkylierte Produkt **55.8** zu erhalten. Der Ester wird anschließend, wie obenstehend beschrieben, hydrolysiert, um die Carbonsäure **55.9** zu erhalten. Letztere Verbindung wird anschließend, wie obenstehend beschrieben, in das Aminosäurederivat **55.10** umgewandelt. Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Verfahren, aber bei Verwendung von verschiedenen Formylalkylphosphonaten **55.2** und/oder verschiedenen Aminoquinolinen **55.1** an Stelle von Formylmethylphosphonat **55.7**, werden die korrespondierenden Produkte **55.5** erhalten.

Schema 55

Verfahren



Beispiel



Herstellung von Phenylalaninderivaten, die Phosphonatreste enthalten

[0336] Schema 56 beschreibt die Umwandlung unterschiedlich substituierter Phenylalaninderivate 56.1 in Epoxide 1.1, deren Einbindung in die Verbindungen 1 in den Schemata 1 und 3 gezeigt ist.

[0337] Eine Anzahl der Verbindungen 56.1 oder 56.2, zum Beispiel jene, in denen X für 2-, 3- oder 4-OH oder für 4-NH₂ steht, ist kommerziell verfügbar. Die Herstellung verschiedener Verbindungen 56.1 oder 56.2 ist in der Literatur beschrieben. Zum Beispiel ist die Herstellung von Verbindungen 56.1 oder 56.2, in denen X für 3-SH, 4-SH, 3-NH₂, 3-CH₂OH oder 4-CH₂OH, steht, in der WO00/36136, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7173, Helv. Chim. Acta 1978, 58, 1465, Acta Chem. Scand. 1977, B 31, 109 und in Syn. Com. 1998, 28, 4279, beschrieben.

[0338] Eine Auftrennung der Verbindungen 56.1, falls erforderlich, kann mit herkömmlichen Verfahren erfolgen, wie sie etwa Recent Dev. Synth. Org. Chem., 1992, 2, 35, beschrieben sind.

[0339] Die unterschiedlich substituierten Aminosäuren 56.2 werden geschützt, zum Beispiel durch Umwandlung in das BOC-Derivat 56.3 über Behandlung mit BOC-Anhydrid, wie in J. Med. Chem. 1998, 41, 1034, beschrieben. Das Produkt 56.3 wird anschließend in den Methylester umgewandelt, etwa durch Behandlung mit etherischem Diazomethan. Der Substituent X in 56.4 wird danach unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Verfahren, Schema 57 bis 59, in die Gruppe A umgewandelt. Die Produkte 56.5 werden danach über die Zwischenprodukte 56.6 bis 56.9 in die Epoxide 1.1 umgewandelt. Der Methylester 56.5 wird zuerst hydrolysiert, etwa durch Behandlung mit einer äquimolaren Menge wässrigen methanolischen Lithiumhydroxids, oder durch enzymatische Hydrolyse, wobei beispielsweise Schweineleber-Esterase verwendet wird, um die Carbonsäure 56.6 zu erhalten. Die Umwandlung der Carbonsäure 56.6 in das Epoxid 1.1, zum Beispiel unter Verwendung der in J. Med. Chem. 1994, 37, 1758 beschriebenen Reaktionsabfolge, erfolgt anschließend. Die Carbonsäure wird zuerst in das Säurechlorid umgewandelt, etwa durch Behandlung mit Oxalylchlorid, oder in ein gemischtes Anhydrid, etwa durch Behandlung mit Isobutylchlorformiat, und das so erhaltene aktivierte Derivat wird mit etherischem Diazomethan umgesetzt, um das Diazoketon 56.7 zu erhalten. Das Diazoketon wird durch Reaktion mit wasserfreiem Chlorwasserstoff, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diethylether, in das Chlorketon 56.8 umgewandelt. Letztere Verbindung wird anschließend reduziert, etwa unter Verwendung von Natriumborhydrid, um eine Mischung von Chlorhydrinen zu produzieren, aus denen das erwünschte 2S,3S-Diastereomer 56.9 durch Chromatographie abgetrennt wird. Dieses Material wird mit ethanolischem Ka-

lithiumhydroxid bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um das Epoxid 1.1 zu erhalten. Optional können die obenstehend beschriebenen Serien von Reaktionen am Methylester 56.4 durchgeführt werden, um dadurch das Epoxid 1.1, in dem A für OH, SH, NH, Alkyl oder CH₂OH steht, zu erhalten.

[0340] Verfahren zur Umwandlung der Verbindungen 56.4, in denen X eine Precursorgruppe zum Substituenten $\text{link}-(\text{O})(\text{OR}^1)_2$ ist, sind in den Schemata 57 bis 59 gezeigt.

[0341] Schema 56a beschreibt die Umwandlung unterschiedlich substituierter Phenylalaninderivate 56a.1 in Epoxide 3.1, deren Einbindung in die Verbindungen 1 in Schema 3 gezeigt ist. Ausgehend von den gleichen Reagenzien, wie obenstehend beschrieben, Schema 56, wird die Verbindung 56.2 in das Epoxid 56a.6 umgewandelt, wie in J. Org. Chem. 1996, 31, 3635, beschrieben. Die Aminosäure 56.2 wird durch Behandlung mit Benzylbromid in Methanol, in Gegenwart von Kaliumcarbonat, in den Tribenzylester 56a.3 umgewandelt. Der Substituent X in 56a.3 wird danach unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Bedingungen, Schemata 57 bis 59, in die Gruppe A umgewandelt, 56a.4. Diese Verfahren beschreiben Prozeduren, in denen das Amin BOC-geschützt ist. Allerdings lassen sich die gleichen Prozeduren auf andere Aminoschutzgruppen, wie Dibenzyl, übertragen. Die Produkte 56a.4 werden anschließend über die Zwischenprodukte 56a.5 in die Epoxide 1.3 umgewandelt. Der Ester 56a.4 wird mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert, der anschließend durch Behandlung mit Pyridinschwefeltrioxid in DMSO und Triethylamin zum Aldehyd 56a.4 oxidiert wird. Der Aldehyd 56a.4 wird danach durch Behandlung mit Chlormethylbromid und überschüssigen Lithium in THF bei -65 °C in das Epoxid 3.1 umgewandelt. Es wird ein Isomerengemisch produziert, das durch Chromatographie aufgetrennt wird.

[0342] Schema 57 zeigt die Herstellung von Epoxiden 57.4, die eine Phosphonatgruppe enthalten, welche über ein Heteroatom O, S oder N mit dem Phenylring verknüpft ist. In dieser Prozedur wird das Phenol, Thiol, Amin oder Carbinol 57.1 mit einem Derivat eines Dialkylhydroxymethylphosphonats 57.2 umgesetzt. Die Reaktion wird in Gegenwart einer Base vervollständigt, deren Natur von der Natur des Substituenten X abhängt. Wenn beispielsweise X für OH, SH, NH₂ oder NH-Alkyl steht, kann eine anorganische Base, wie Cäsiumcarbonat, oder eine organische Base, wie Diazabicyclononen, verwendet werden. Wenn X für CH₂OH steht, kann eine Base, wie Lithiumhexamethyldisilylazid oder dergleichen, verwendet werden. Die Kondensationsreaktion führt zum phosphonatsubstituierten Ester 57.3, welcher unter Verwendung der in Schema 56 oder Schema 56a gezeigten Reaktionsabfolgen in das Epoxid 57.4 umgewandelt wird.

[0343] Beispielsweise wird 2-tert.-Butoxycarbonylamino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionsäuremethylester 57.5 (Fluka) mit einem Dialkyltrifluormethansulfonyloxy phosphonat 57.6, hergestellt, wie in Tet. Lett. 1986, 27, 1477, beschrieben, in Gegenwart von Cäsiumcarbonat in Dimethylformamid bei etwa 60 °C umgesetzt, um das Produkt 57.5 zu erhalten. Letztere Verbindung wird anschließend unter Verwendung der in Schema 56 gezeigten Reaktionsabfolgen in das Epoxid 57.8 umgewandelt.

[0344] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Phenole, Thiole, Amine und Carbinole 57.1 und/oder verschiedener Phosphonate 57.2 an Stelle von 57.5 werden die korrespondierenden Produkte 57.4 erhalten.

[0345] Schema 58 beschreibt die Herstellung von phosphonatsubstituierten Phenylalaninderivaten, in denen der Phosphonatrest über ein Heteroatom und eine Kette aus mehreren Kohlenstoffatomen an das Phenylalanin-Grundgerüst gebunden ist.

[0346] In dieser Prozedur wird ein substituiertes Phenylalaninderivat 58.1 mit einem Dialkylbromalkylphosphonat 58.2 umgesetzt, um das Produkt 58.3 zu erhalten. Die Reaktion wird in einem polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Acetonitril, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Natriumhydrid oder Cäsiumcarbonat, durchgeführt. Das Produkt wird anschließend unter Verwendung der in Schema 56 gezeigten Reaktionsabfolgen in das Epoxid 58.4 umgewandelt.

[0347] Als Beispiel wird die geschützte Aminosäure 58.5, hergestellt, wie obenstehend beschrieben (Schema 56), aus 3-Mercaptophenylalanin, dessen Herstellung in der WO00/36136 beschrieben ist, mit einem Dialkyl-2-bromethylphosphonat 58.6, hergestellt, wie in Synthesis 1994, 9, 909, beschrieben, in Gegenwart von Cäsiumcarbonat in Dimethylformamid bei etwa 60 °C umgesetzt, um das Produkt 58.7 zu erhalten. Letztere Verbindung wird anschließend, unter Verwendung der in Schema 56 gezeigten Reaktionsabfolgen, in das Epoxid 58.8 umgewandelt.

[0348] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Phenole, Thiole

und Amine 58.1 und/oder verschiedener Phosphonate 58.2 an Stelle von 58.5 werden die korrespondierenden Produkte 58.4 erhalten.

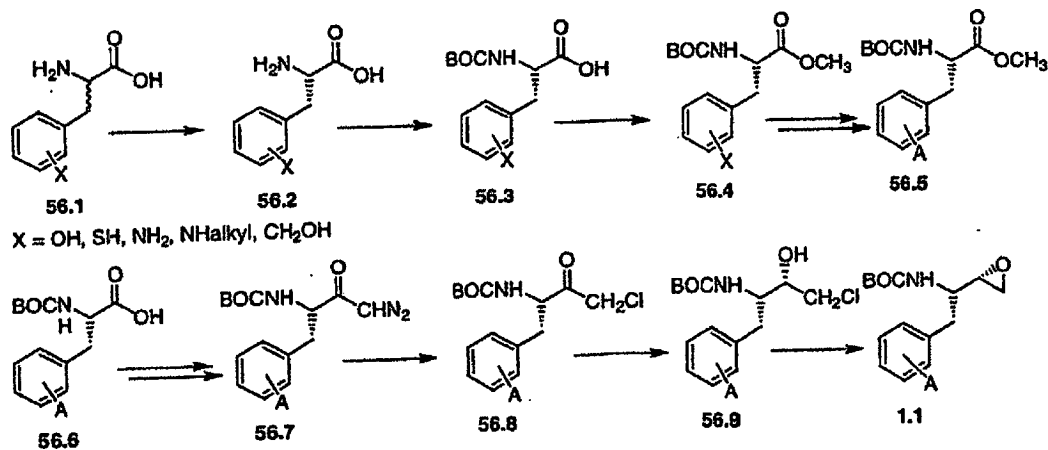
[0349] Schema 59 zeigt die Herstellung von phosphonatsubstituierten Phenylalaninderivaten, in denen der Phosphonatrest über eine Alkylenkette, welche ein Heteroatom aufweist, angebunden ist.

[0350] In dieser Prozedur wird ein geschütztes hydroxymethyl-substituiertes Phenylalanin 59.1 in die halogenmethyl-substituierte Verbindung 59.2 umgewandelt. Als Beispiel wird das Carbinol 59.1 mit Triphenylphosphin und Kohlenstofftetrabromid umgesetzt, wie in J.A. Chem. Soc. 1986, 108, 1035, beschrieben, um das Produkt 59.2 zu erhalten, in dem $Z = \text{Br}$ ist. Die Bromverbindung wird danach mit einem terminal heterosubstituierten Dialkyl-Alkylphosphonat umgesetzt. Die Reaktion wird in Gegenwart einer Base vervollständigt, deren Natur von der Natur des Substituenten X abhängt. Wenn beispielsweise X für OH , SH , NH_2 oder NH-Alkyl steht, kann eine anorganische Base, wie Cäsiumcarbonat, oder eine organische Base, wie Diazabicyclononen, verwendet werden. Wenn X für OH steht, kann eine Base, wie Lithiumhexamethyldisilylazid oder dergleichen, verwendet werden. Die Kondensationsreaktion führt zum phosphonatsubstituierten Ester 59.4, welcher unter Verwendung der in Schema 56 gezeigten Reaktionsabfolgen in das Epoxid 59.5 umgewandelt wird.

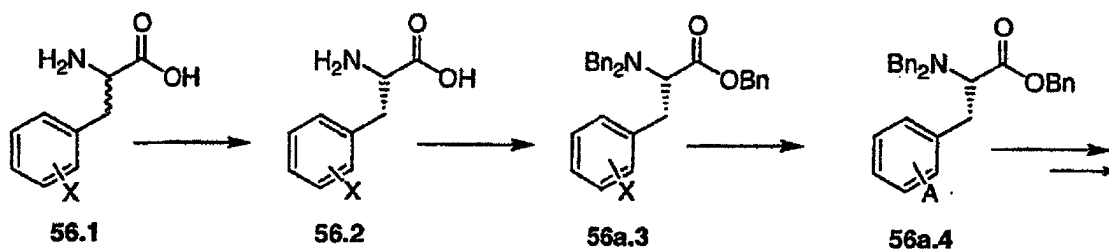
[0351] Als Beispiel wird das geschützte 4-hydroxymethyl-substituierte Phenylalaninderivat 59.6, erhalten aus 4-Hydroxymethyl-Phenylalanin, dessen Herstellung in Syn. Comm 1998, 28, 4279, beschrieben ist, wie obenstehend beschrieben in das Bromderivat 59.7 umgewandelt. Das Produkt wird danach mit einem Dialkyl-2-aminoethylphosphonat 59.8, dessen Herstellung in J. Org. Chem. 2000, 65, 676, beschrieben ist, in Gegenwart von Cäsiumcarbonat in Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um das Aminprodukt 59.9 zu erhalten. Letztere Verbindung wird anschließend unter Verwendung der in Schema 56 gezeigten Reaktionsabfolgen in das Epoxid 59.10 umgewandelt.

[0352] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Carbinole 59.1 und/oder verschiedener Phosphonate 59.3 an Stelle von 59.6 werden die korrespondierenden Produkte 59.5 erhalten.

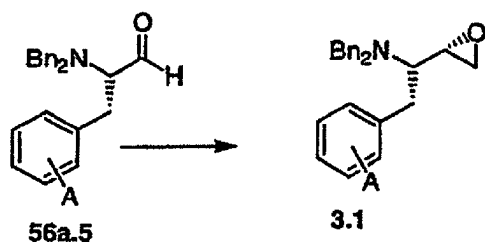
Schema 56



Schema 56a

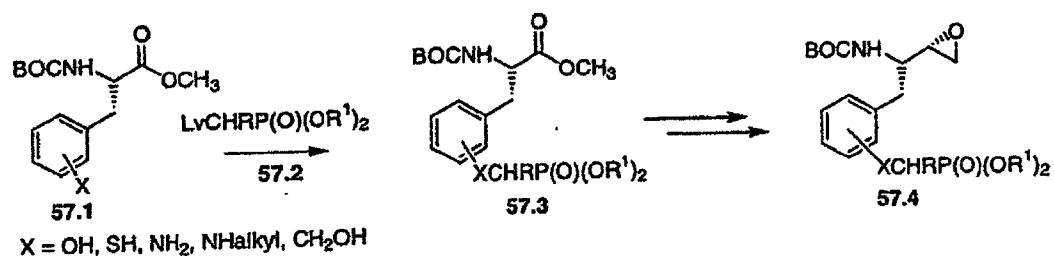


X = OH, SH, NH_2 , NHalkyl , CH_2OH

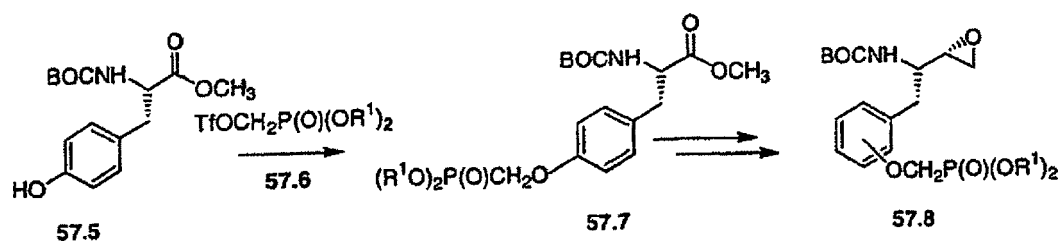


Schema 57

Verfahren

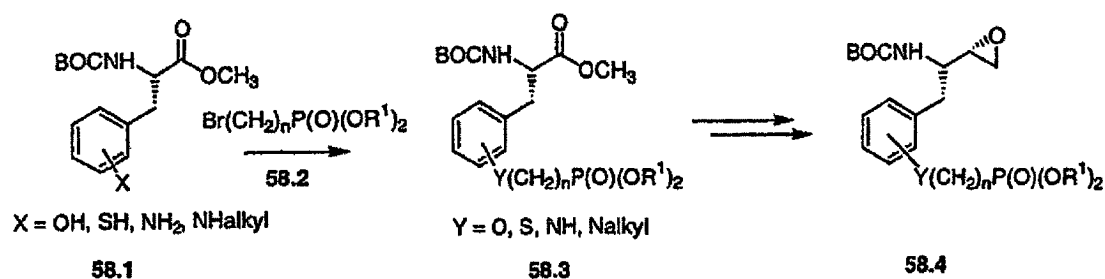


Beispiel

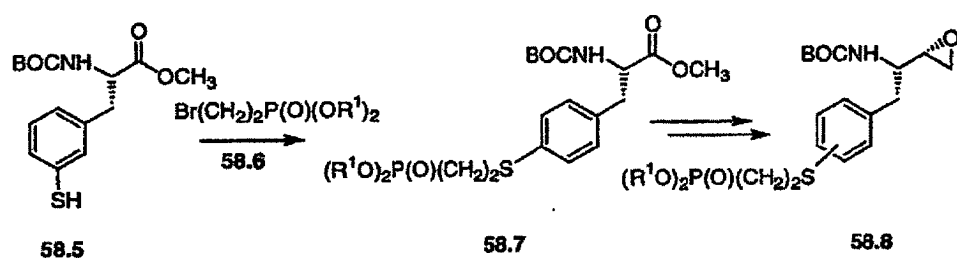


Schema 58

Verfahren

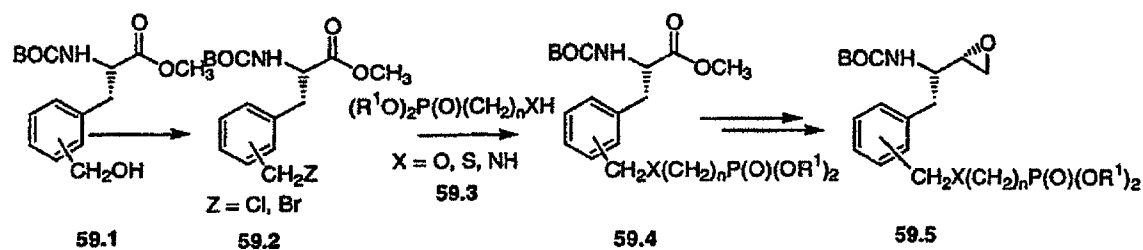


Beispiel

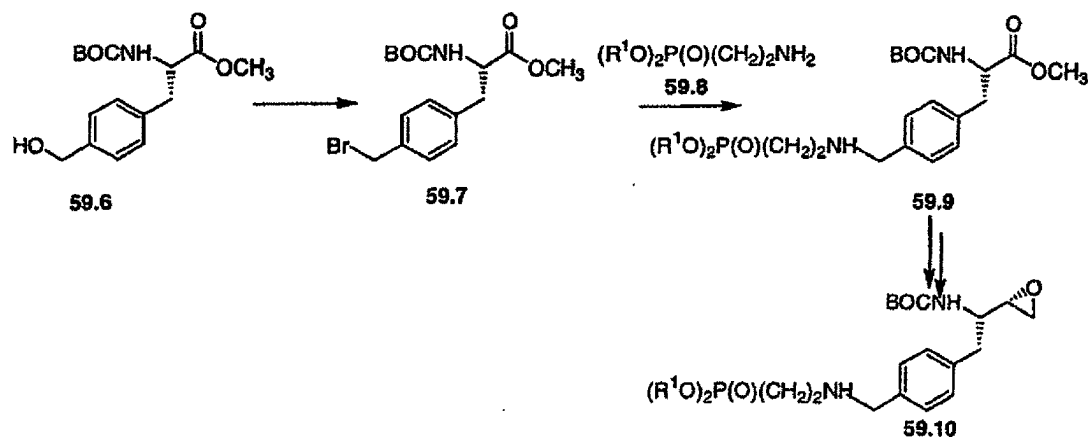


Schema 59

Verfahren



Beispiel



Herstellung von Phenylalaninderivaten 2.1, die einen Phosphonatrest oder Precursor dazu enthalten

[0353] Schema 60 beschreibt die Herstellung des Hydroxymethyloxazolidin-Derivats 2.1, in dem der Substituent A entweder die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ oder ein Precursor dazu ist, wie [OH], [SH], Br, etc. In dieser Reaktionsabfolge wird das substituierte Phenylalanin 60.1, in dem der Substituent A wie obenstehend definiert ist, über die Zwischenprodukte 60.1 bis 60.9 in das Hydroxymethylprodukt 2.1 umgewandelt. In dieser Prozedur wird Phenylalanin, oder ein substituiertes Derivat davon, 60.1, in das Phthalimido-Derivat 60.2 umgewandelt. Die Umwandlung von Aminen in Phthalimido-Derivate wird beschrieben zum Beispiel in Protective Groups in Organic Synthesis, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 358. Das Amin wird mit Phthalsäureanhydrid, 2-Carboxyethoxybenzoylchlorid oder N-Carboxyethoxyphthalimid, optional in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Natriumcarbonat, umgesetzt, um das geschützte Amin 60.2 zu erhalten. Bevorzugt wird die Aminosäure mit Phthalsäureanhydrid in Toluol am Rückfluss umgesetzt, um zum Phthalimid-Produkt zu gelangen. Die Carbonsäure wird danach in ein aktiviertes Derivat, wie das Säurechlorid 60.3, in dem $X = \text{Cl}$ ist, umgewandelt. Die Umwandlung einer Carbonsäure in das korrespondierende Säurechlorid kann durch Behandlung der Carbonsäure mit einem Reagens wie zum Beispiel Thionylchlorid oder Oxalylchlorid in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, erfolgen, optional in Gegenwart einer katalytischen Menge eines tertiären Amids, wie Dimethylformamid. Bevorzugt wird die Carbonsäure durch Reaktion mit Oxalylchlorid unter einer katalytischen Menge Dimethylformamid, in toluolischer Lösung bei Umgebungstemperatur zum Säurechlorid umgewandelt, wie in der WO 96/07642 beschrieben. Das Säurechlorid 60.3, wobei $X = \text{Cl}$ ist, wird dann über eine Reduktionsreaktion in den Aldehyd 60.4 umgewandelt. Diese Prozedur ist beispielsweise in Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, VCH 1989, S. 620 beschrieben. Die Umwandlung kann durch katalytische Hydrierung erfolgen, ein Verfahren, das als Rosenmund-Reaktion bezeichnet wird, oder durch chemische Reduktion mit zum Beispiel Natriumborhydrid, Lithium-Aluminium-Tri-tertiärbutoxyhydrid oder Triethylsilan. Bevorzugt wird das Säurechlorid 60.3, wobei $X = \text{Cl}$ ist, in toluolischer Lösung über einem Katalysator, bestehend aus 5% Palladium auf Kohle, in Gegenwart von Butylenoxid hydriert, wie in der WO 96/07642 beschrieben, um den Aldehyd 60.4 zu erhalten. Der Aldehyd 60.4 wird dann in das Cyanhydrin-Derivat 60.5 umgewandelt. Die Umwandlung von Aldehyden in Cyanhydrine wird in Protective Groups in Organic Synthesis, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 211, beschrieben. Beispielsweise wird der Aldehyd 60.4 umgewandelt durch Reaktion mit Trimethylsilylcyanid in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in das Cyanhydrin 60.5, gefolgt von der Behandlung mit einer organischen Säure, etwa Zitronensäure, wie in der WO 96/07642 beschrieben, oder durch alternative hier beschriebene Verfahren. Das Cyanhydrin wird danach einer sauren Hydrolyse unterworfen, um die Umwandlung der Cyanogruppe in die korrespondierende Carboxylgruppe zu erreichen, bei gleichzeitiger Hydrolyse des Phthalimid-Substituenten, um die Aminosäure 60.6 zu erhalten. Die Hydrolysereaktionen werden durch die Verwendung wässriger Mineralsäuren ausgelöst. So wird zum Beispiel das Substrat 60.5 mit wässriger Chlorwasserstoffsäure am Rückfluss umgesetzt, wie in der WO 96/07642 beschrieben, um das Carbonsäureprodukt 60.6 zu erhalten. Die Aminosäure wird danach in ein Carbamat umgewandelt, beispielsweise in das Ethylcarbamat 60.7. Die Umwandlung von Aminen in Carbamate wird in Protective Groups in Organic Synthesis, von T. W. Greene und P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 317, beschrieben. Das Amin wird mit einem Chlorformiat, zum Beispiel Ethylchlorformiat, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, umgesetzt, um das Carbamat 60.7 zu erhalten. Letztere Verbindung wird danach in das Oxazolidinon 60.8 umgewandelt, etwa durch Behandlung mit wässrigem Natriumhydroxid bei Umgebungstemperatur, wie in der WO 96/07642 beschrieben. Die entstandene Carbonsäure wird über eine normale Veresterungsreaktion in den Methylester 60.9 umgewandelt. Die Umwandlung von Carbonsäuren in Ester wird zum Beispiel in Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, VCH 1989, S. 966 beschrieben. Die Umwandlung kann durch eine säurekatalysierte Reaktion zwischen der Carbonsäure und einem Alkohol erfolgen, oder über eine basenkatalysierte Reaktion zwischen der Carbonsäure und einem Alkylhalogenid, zum Beispiel einem Alkylbromid. So wird etwa die Carbonsäure 60.8 durch Umsetzung mit Methanol bei Rückflusstemperatur, in Gegenwart einer katalytischen Menge Schwefelsäure, wie in der WO 96/07642 beschrieben, zum Methylester 60.9 umgewandelt. Die in der Verbindung 60.9 vorhandene Carbomethoxy-Gruppe wird anschließend reduziert, um das korrespondierende Carbinol 2.1 zu erhalten. Die Reduktion von Carbonsäureestern in die Carbinole wird in Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, VCH 1989, S. 550 beschrieben. Die Umwandlung kann durch die Verwendung von reduzierenden Mitteln, wie Borandimethylsulfid, Lithiumborhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Lithium-Aluminiumhydrid und dergleichen bewirkt werden. Der Ester 60.9 wird beispielsweise durch Reaktion mit Natriumborhydrid in Ethanol bei Umgebungstemperatur zum Carbinol 2.1 umgesetzt, wie in der WO 96/07642 beschrieben.

[0354] Die Umwandlung des Substituenten A in die Gruppe $\text{link-P(O)(OR}^1)_2$ kann während jedem passenden Schritt in der Reaktionsabfolge, oder nachdem der Reaktant 2.1 in die Zwischenprodukte 1 eingebunden wurde, erfolgen. Spezielle Beispiele der Herstellung des Hydroxymethyl-Oxazolidinon-Reaktanten 2.1 werden

nachfolgend gezeigt (Schemata 61 und 62).

[0355] Schema 61 beschreibt die Herstellung von Hydroxymethyl-Oxazolidinonen 61.9, in denen der Phosphonatester-Rest direkt an den Phenylring gebunden ist. In dieser Prozedur wird unter Verwendung der in Schema 60 beschriebenen Serien von Reaktionen ein bromsubstituiertes Phenylalanin umgewandelt. Die Bromphenylverbindung wird danach in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators mit einem Dialkylphosphit 61.3 gekuppelt, um das Phosphonatprodukt 61.4 zu ergeben. Die Reaktion zwischen Arylbromid und Dialkylphosphiten zur Darstellung von Arylphosphonaten wird in *Synthesis* 1981, 56, und in *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1371, beschrieben. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel, wie Toluol oder Xylol, bei etwa 100 °C in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators, wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, und einer tertiären Base, wie Triethylamin, durchgeführt. Der Carbomethoxy-Substituent in dem entstehenden Phosphonatester 61.4 wird danach unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Prozedur (Schema 60) mit Natriumborhydrid zu dem korrespondierenden Hydroxymethyl-Derivat reduziert.

[0356] Als Beispiel wird 3-Bromphenylalanin 61.6, hergestellt wie in *Pept. Res.* 1990, 3, 176, unter Verwendung der in Schema 60 gezeigten Reaktionsabfolgen, in 4-(3-Brom-benzyl)-2-oxo-oxazolidin-5-carbonsäuremethylester 61.7 umgewandelt. Diese Verbindung wird danach mit einem Dialkylphosphit 61.3, in toluolischer Lösung am Rückfluss in Gegenwart einer katalytischen Menge von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Triethylamin gekuppelt, um den Phosphonatester 61.8 zu erhalten. Der Carboxy-Substituent wird danach mit Natriumborhydrid reduziert, wie obenstehend beschrieben, um das Hydroxymethyl-Produkt 61.9 zu erhalten.

[0357] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung von verschiedenen Bromphenylalaninen 61.1 und/oder verschiedener Dialkylphosphite 61.3 an Stelle von 3-Bromphenylalanin 61.6 werden die korrespondierenden Produkte 61.5 erhalten.

[0358] Schema 62 beschreibt die Herstellung von phosphonathaltigen Hydroxymethyl-Oxazolidinonen 62.9 und 62.12, in denen die Phosphonatgruppe über ein Heteroatom und eine Kohlenstoffkette angebunden ist. In dieser Reaktionsabfolge wird ein hydroxy- oder thiosubstituiertes Phenylalanin 62.1 durch eine konventionelle säurekatalysierte Veresterungsreaktion in den Benzylester 62.2 umgewandelt. Die Hydroxyl- oder Mercapto-Gruppe wird anschließend geschützt. Der Schutz der Phenylhydroxyl- und Thiolgruppen wird jeweils in *Protective Groups in Organic Synthesis*, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 10 und S. 277, beschrieben. Beispielsweise können Hydroxyl- und Thiolsubstituenten als Trialkylsilyloxy-Gruppe geschützt werden. Trialkylsilylgruppen werden durch Reaktion des Phenols oder Thiophenols mit einem Chlortrialkylsilan und einer Base, wie Imidazol, eingeführt, beispielsweise in *Protective Groups in Organic Synthesis*, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 10 und S. 68–86, beschrieben. Alternativ können Thiolsubstituenten durch Umwandlung zu tert-Butyl-, Adamantan-Thioethern oder 4-Methoxybenzylthioethern geschützt werden, die durch die Reaktion zwischen dem Thiol und 4-Methoxybenzylchlorid in Gegenwart von Ammoniumhydroxid hergestellt werden, wie in *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1974, 37, 433, beschrieben. Der geschützte Ester 62.3 wird danach, wie obenstehend beschrieben (Schema 60), mit Phthalsäureanhydrid umgesetzt, um das Phthalimid 62.4 zu ergeben. Der Benzylester wird anschließend entfernt, etwa durch katalytische Hydrierung oder durch Behandlung mit einer wässrigen Base, um die Carbonsäure 62.5 zu erhalten. Diese Verbindung wird unter Verwendung der in Schema 60 gezeigten Reaktionsschritte in das Carbomethoxy-Oxazolidinon 62.6 umgewandelt, wobei in jedem Schritt die gleichen Bedingungen verwendet werden, wie obenstehend beschrieben (Schema 60). Die geschützte OH- oder SH-Gruppe wird danach entschützt. Entschützen von Phenolen und Thiolen wird in *Protective Groups in Organic Synthesis*, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S., beschrieben. Zum Beispiel können Trialkylsilylether oder Thioether durch Umsetzung mit einem Tetraalkylammoniumfluorid, in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, entschützt werden, wie in *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6190, beschrieben. Tert-Butyl- oder Adamantyl-Thioether können durch Umsetzung mit Quecksilbertrifluoracetat, in wässriger Essigsäure bei Umgebungstemperatur, in die korrespondierenden Thiole umgewandelt werden, wie in *Chem. Pharm. Bull.* 1978, 26, 1576 beschrieben. Das entstandene Phenol oder Thiol 62.7 wird anschließend mit einem Hydroxyalkyl-Phosphonat 62.20 unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion, wie obenstehend beschrieben (Schema 49), umgesetzt, um den Ether oder Thioether 62.9 zu ergeben. Letztere Verbindung wird danach mit Natriumborhydrid reduziert, wie obenstehend beschrieben (Schema 60), um das Hydroxymethyl-Analogon 62.9 zu erhalten.

[0359] Alternativ wird das Phenol oder Thiophenol 62.7 mit einem Dialkyl-bromalkyl-Phosphonat 62.10 umgesetzt, um das Alkylierungsprodukt 62.11 zu ergeben. Die Alkylierungsreaktion wird in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Acetonitril und dergleichen, optional in Gegenwart von Kaliumiodid, und in Gegenwart einer anorganischen Base, wie Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, oder einer orga-

nischen Base, wie Diazabicyclononen oder Dimethylaminopyridin, durchgeführt. Das Ether- oder Thioetherprodukt wird anschließend mit Natriumborhydrid reduziert, um die Hydroxymethylverbindung 62.12 zu erhalten.

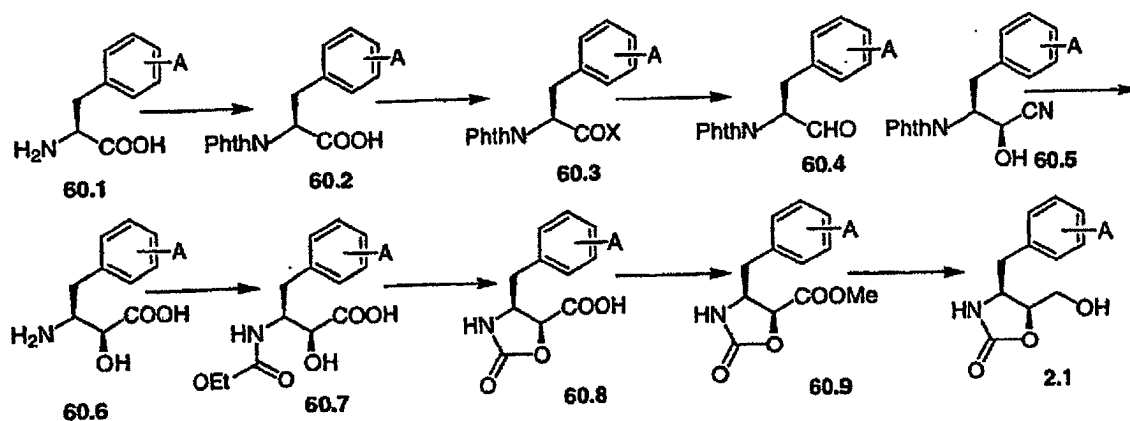
[0360] Beispielsweise wird 3-Hydroxyphenylalanin 62.13 (Fluka) über eine konventionelle säurekatalysierte Veresterungsreaktion in den Benzylester 62.14 umgewandelt. Der Ester wird danach mit tert-Butylchlorodimethylsilan und Imidazol in Dimethylformamid umgesetzt, um den Silylether (62.15) zu ergeben. Der geschützte Ester wird anschließend, wie obenstehend beschrieben (Schema 60), mit Phthalimid umgesetzt, um die phthalimid-geschützte Verbindung 62.16 zu erhalten. Basische Hydrolyse, etwa durch Reaktion mit Lithiumhydroxid in wässrigem Methanol, ergibt danach die Carbonsäure 62.17. Diese Verbindung wird anschließend, unter Verwendung der in Schema 60 gezeigten Serie von Reaktionen, zum carbomethoxy-substituierten Oxazolidinon 62.18 umgesetzt. Die Silyl-Schutzgruppe wird danach durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei Umgebungstemperatur entfernt, um das Phenol 62.19 herzustellen. Letztere Verbindung wird mit einem Dialkyl-hydroxymethylphosphonat 62.20, Diethylazodicarboxylat und Triphenylphosphin mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion umgesetzt. Die Herstellung aromatischer Ester über die Mitsunobu-Reaktion wird beispielsweise in Comprehensive Organic Transformations, von R. C Larock, VCH, 1989, S. 448, und in Advanced Organic Chemistry, Part B, von F.A. Carey und R. J. Sundberg, Plenum, 2001, S. 153–4, sowie in Org. React., 1992, 42, 335 beschrieben. Das Phenol oder Thiophenol und die Alkoholkomponente werden gemeinsam in einem aprotischen Lösungsmittel, wie etwa Tetrahydrofuran, in Gegenwart eines Dialkylazodicarboxylates und eines Triarylphosphins, umgesetzt, um die Ether- oder Thioetherprodukte zu ergeben. Diese Prozedur ist auch in Org. React. 1992, 42, 335–656, beschrieben. Die Reaktion liefert den phenolischen Ether 62.21. Die Carbomethoxy-Gruppe wird anschließend durch Reaktion mit Natriumborhydrid reduziert, wie obenstehend beschrieben, um das Carbinol 62.22 zu ergeben.

[0361] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener hydroxy- oder mercaptosubstituierter Phenylalanine 62.1 und/oder verschiedener Hydroxyalkyl-Phosphonate 62.20 an Stelle von 3-Hydroxyphenylalanin 62.13, werden die korrespondierenden Produkte 62.9 erhalten.

[0362] Als weiteres Beispiel der in Schema 62 beschriebenen Verfahren wird 4-Mercaptophenylalanin 62.23, hergestellt, wie in J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7173, beschrieben, über eine konventionelle säurekatalysierte Veresterungsreaktion in den Benzylester 62.24 umgewandelt. Die Mercaptogruppe wird danach durch Umwandlung in die S-Adamantyl-Gruppe durch Reaktion mit 1-Adamantanol und Trifluoressigsäure bei Umgebungstemperatur, wie in Chem. Pharm. Bull. 1978, 26, 1576, beschrieben, geschützt. Die Aminogruppe wird anschließend, wie obenstehend beschrieben, in die Phthalimidgruppe umgewandelt, und der Ester-Rest wird mit wässriger Base hydrolysiert, um die Carbonsäure 62.27 zu erhalten. Letztere Verbindung wird anschließend, unter Verwendung der in Schema 60 gezeigten Serie von Reaktionen, in das Carbomethoxy-Oxazolidinon 62.28 umgewandelt. Die Adamantyl-Schutzgruppe wird danach durch Behandlung des Thioethers mit Quecksilberacetat in Trifluoressigsäure bei 0 °C entfernt, wie in Chem. Pharm. Bull. 1978, 26, 1576, beschrieben, um das Thiol 62.29 herzustellen. Das Thiol wird im Anschluss mit einer äquimolaren Menge eines Dialkylbromomethylphosphonats 62.30 (Aldrich) und Cäsiumcarbonat in Dimethylformamid bei 70 °C umgesetzt, um das Thioetherprodukt 62.31 zu erhalten. Die Carbomethoxy-Gruppe wird danach mit Natriumborhydrid, wie obenstehend beschrieben, entfernt, um das Carbinol 62.32 herzustellen.

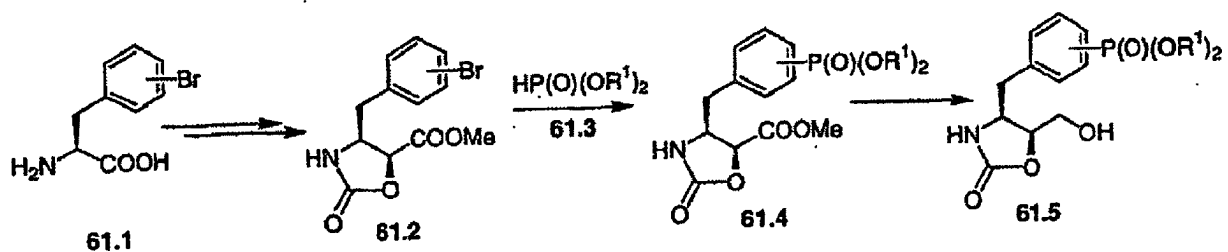
[0363] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener hydroxy- oder mercaptosubstituierter Phenylalanine 62.1 an Stelle von 4-Mercaptophenylalanins 62.23, und/oder verschiedener Dialkyl-Bromalkyl-Phosphonate 62.10 werden die korrespondierenden Produkte 62.9 erhalten.

Schema 60

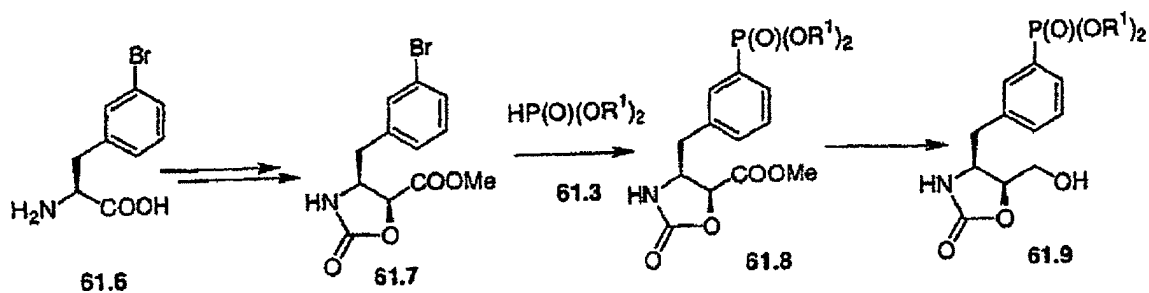


Schema 61

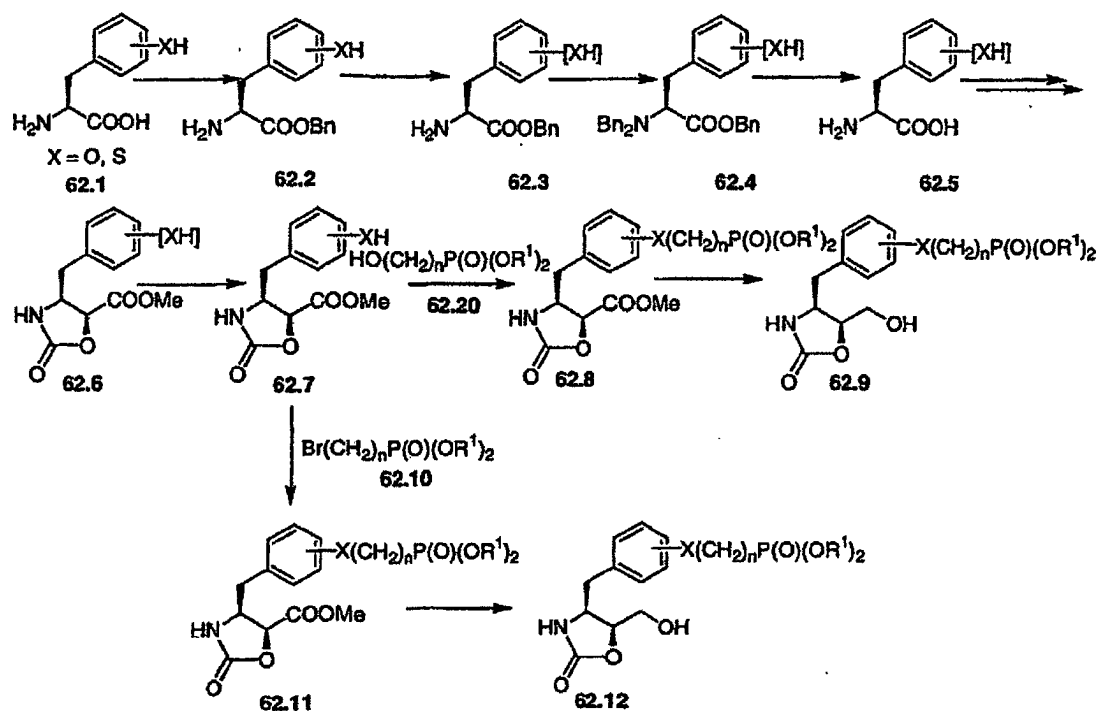
Verfahren



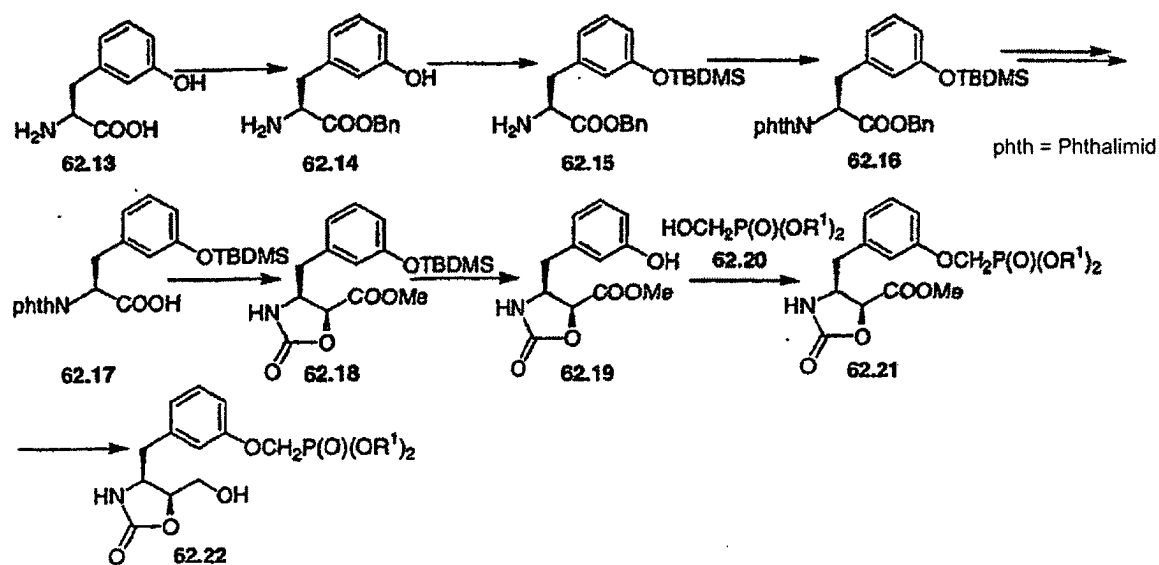
Beispiel



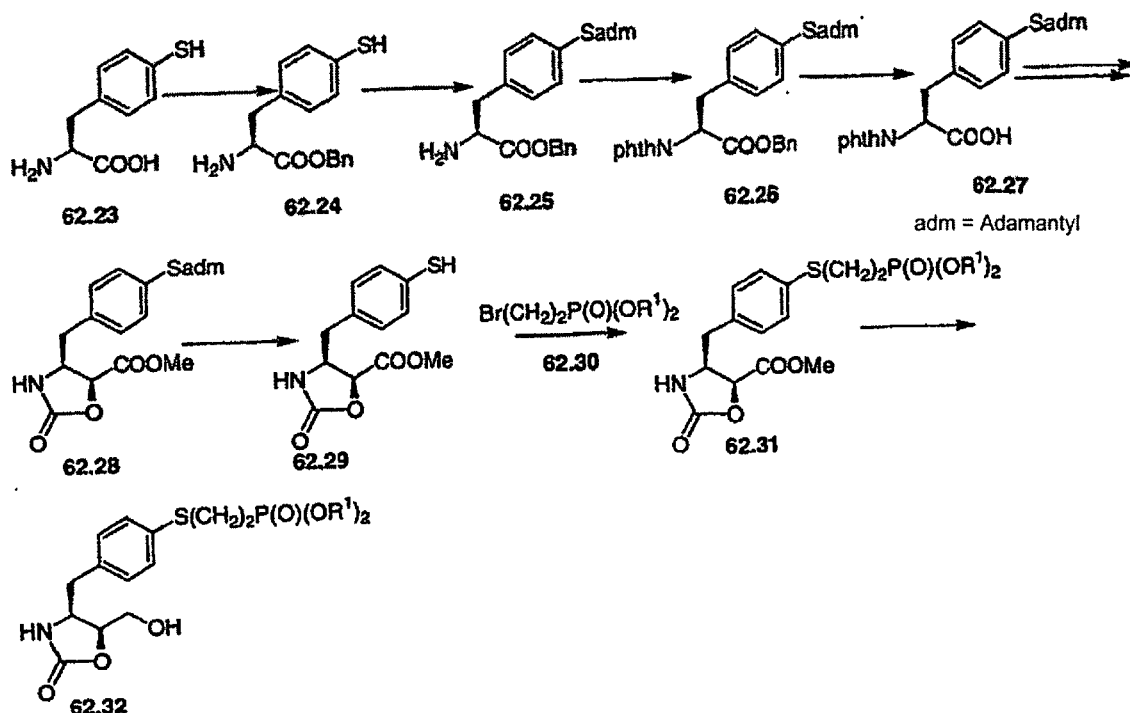
Schema 62



Schema 62, Beispiel 1



Schema 62, Beispiel 2



Herstellung phosphonathaltiger Thiophenolderivate 7.2

[0364] Die Schemata 63 bis 83 beschreiben die Herstellung phosphonathaltiger Thiophenolderivate 7.2, die, wie obenstehend beschrieben (Schemata 7 bis 9), bei der Herstellung der Phosphonatester-Zwischenprodukte 1, in denen X für Schwefel steht, verwendet werden.

[0365] Schema 63 beschreibt die Herstellung von Thiophenolderivaten, in denen der Phosphonatester direkt an den Phenylring gebunden ist. In dieser Prozedur wird ein halogensubstituiertes Thiophenol geschützt, um das Produkt 62.3 zu erhalten. Der Schutz von Phenyl-Thiolgruppen wird in Protective Groups in Organic Synthesis, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 277, beschrieben. Beispielsweise können Thiolsubstituenten als Trialkylsilyloxy-Gruppe geschützt werden. Trialkylsilylgruppen werden durch Reaktion des Thiophenols mit einem Chlortrialkylsilan und einer Base, wie Imidazol, eingeführt, beschrieben beispielsweise in Protective Groups in Organic Synthesis, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 68–86. Alternativ können Thiolsubstituenten durch Umwandlung zu tert-Butyl- oder Adamantan-Thioethern geschützt werden, oder zu 4-Methoxybenzylthioethern, die durch die Reaktion zwischen dem Thiol und 4-Methoxybenzylchlorid in Gegenwart von Ammoniumhydroxid hergestellt werden, wie in Bull. Chem. Soc. Jpn. 1974, 37, 433, beschrieben. Das Produkt wird dann in Gegenwart von Triethylamin und Tetraakis(triphenylphosphin)palladium(0), wie in J.Med.Chem. 1992, 35, 1371 beschrieben, mit einem Dialkylphosphit 63.3 gekuppelt, um den Phosphonatester 63.4 zu ergeben. Die Thiol-Schutzgruppe wird anschließend, wie obenstehend beschrieben, entfernt, um das Thiol 63.5 zu erhalten.

[0366] Als Beispiel wird 3-Bromthiophenol 63.6 durch Reaktion mit 9-Fluorenylchlorid und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid, wie in Int. J. Pept. Protein Res. 1982, 20, 434, beschrieben, in das 9-Fluorenylmethyl-(Fm)-Derivat 63.7 umgewandelt. Das Produkt wird anschließend, wie obenstehend beschrieben, mit einem Dialkylphosphit 63.3 zum Phosphonatester 63.8 umgesetzt. Die Fm-Schutzgruppe wird durch Umsetzung des Produkts mit Piperidin in Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur entfernt, wie in J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1986, 1501, beschrieben, um das Thiol 63.9 zu erhalten.

[0367] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Thiophenole 63.1 und/oder verschiedener Dialkylphosphite 63.3 an Stelle von 3-Bromthiophenol 63.6 werden die korrespondierenden Produkte 63.5 erhalten.

[0368] Schema 64 beschreibt ein alternatives Verfahren, um Thiophenole mit einer direkt gebundenen Phosphonatgruppe zu erhalten. In dieser Prozedur wird ein geeignet geschütztes Thiophenol 64.2 metalliert, zum Beispiel durch Reaktion mit Magnesium oder durch Transmetallierung mit einem Alkyl-Lithium-Reagens, um das

metallierte Derivat 64.3 zu erhalten. Letztere Verbindung wird mit einem Halogendialkylphosphit 64.4 umgesetzt, um das Produkt 64.5 zu erhalten; Entschützen ergibt danach das Thiophenol 64.6.

[0369] Als Beispiel wird 4-Bromthiophenol 64.7 in das S-Triphenylmethyl-(Trityl-) Derivat 64.8 umgewandelt, wie in Protective Groups in Organic Synthesis, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, 1991, S. 287 ff., beschrieben. Das Produkt wird anschließend durch Reaktion mit Butyllithium in einem ätherischen Lösungsmittel bei niedriger Temperatur in das Lithiumderivat umgewandelt, und die entstandene Lithiumverbindung wird mit Dialkylchlorphosphit 64.10 umgesetzt, um das Phosphonat 64.11 zu erhalten. Entfernen der Trityl-Gruppe, etwa durch Umsetzung mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure in Essigsäure, wie in J. Org. Chem. 1966, 31, 1118, beschrieben, ergibt anschließend das Thiol 64.12.

[0370] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Halogenverbindungen 64.1 und/oder verschiedener Halogen-Dialkylphosphite 64.4 an Stelle der Bromverbindung 64.7 werden die korrespondierenden Produkte 64.9 erhalten.

[0371] Schema 65 beschreibt die Herstellung von phosphonatsubstituierten Thiophenolen, in denen die Phosphonatgruppe über ein einzelnes Kohlenstoffatom verknüpft ist. In dieser Prozedur wird ein geeignet geschütztes methylsubstituiertes Thiophenol 65.1 einer freien radikalischen Bromierung unterworfen, um ein Brommethyl-Produkt 65.2 zu erhalten. Diese Verbindung wird mit einem Natriumdialkylphosphit 65.3 oder einem Trialkylphosphit umgesetzt, um das Austausch- oder Umlagerungsprodukt 65.4 zu erhalten, welches nach Entschützen das Thiophenol 65.5 liefert.

[0372] Als Beispiel wird 2-Methylthiophenol 65.6 durch Umwandlung in das Benzoylderivat 65.7 geschützt, wie in Protective Groups in Organic Synthesis, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, 1991, S. 298 ff., beschrieben. Das Produkt wird mit N-Bromsuccinimid in Ethylacetat umgesetzt, um das Brommethylprodukt 65.8 zu ergeben. Dieses Material wird mit einem Natriumdialkylphosphit 65.3 umgesetzt, wie in J. Med. Chem. 1992, 35, 1371, beschrieben, und ergibt das Produkt 65.9. Alternativ wird die Brommethyl-Verbindung 65.8 über die Arbusow-Reaktion in das Phosphonat 65.9 umgewandelt, beschrieben zum Beispiel in Handb. Organophosphorus Chem. 1992, 115. In dieser Prozedur wird die Brommethylverbindung 65.8 mit einem Trialkylphosphat $P(OR^1)_3$ auf etwa 100 °C erhitzt, um das Phosphonat 65.9 herzustellen. Entschützen des Phosphonats, zum Beispiel durch Behandlung mit wässrigem Ammoniak, wie in J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 1337, beschrieben, ergibt anschließend das Thiol 65.10.

[0373] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Brommethyl-Verbindungen 65.2 an Stelle der Brommethylverbindung 65.8 werden die korrespondierenden Produkte 65.5 erhalten.

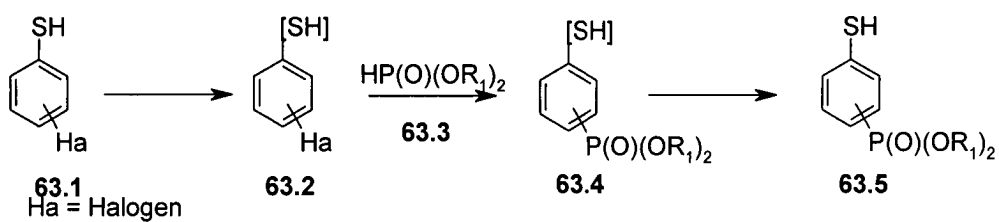
[0374] Schema 66 beschreibt die Herstellung von Thiophenolen, welche eine Phosphonatgruppe tragen, die mit dem Phenylkern über ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom verknüpft ist. In dieser Prozedur wird ein geeignet geschütztes hydroxy- oder thiosubstituiertes Thiophenol 66.1 unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion mit einem Dialkyl-Hydroxyalkylphosphonat umgesetzt, wie beispielsweise in Org. React. 1992, 42, 335, beschrieben, um das gekuppelte Produkt 66.3 zu erhalten. Entschützen ergibt danach die O- oder S-verknüpften Produkte 66.4.

[0375] Als Beispiel wird das Substrat 3-Hydroxythiophenol, 66.5, durch Reaktion mit einer äquimolaren Menge Tritylchlorid in den Monotrityl-Ether umgewandelt, wie weiter oben beschrieben. Diese Verbindung wird mit Diethylazodicarboxylat, Triphenylphosphin und einem Dialkyl-1-hydroxymethylphosphonat 66.7 in Benzol umgesetzt, wie in Synthesis 1998, 4, 327, beschrieben, um die Ethernverbindung 66.8 zu erhalten. Entfernen der Trityl-Schutzgruppe, wie obenstehend beschrieben, ergibt anschließend das Thiophenol 66.9.

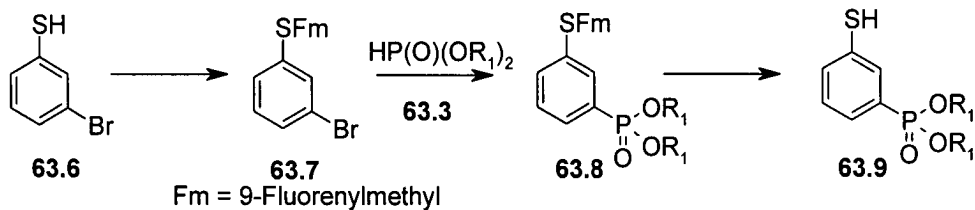
[0376] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Phenole oder Thiophenole 66.1 an Stelle des Phenols 66.5 werden die korrespondierenden Produkte 66.4 erhalten.

Schema 63

Verfahren

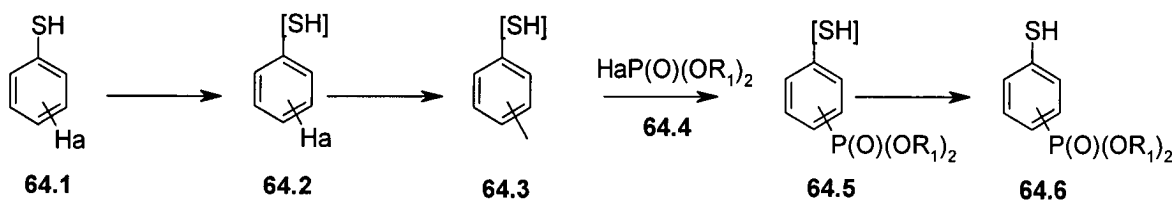


Beispiel

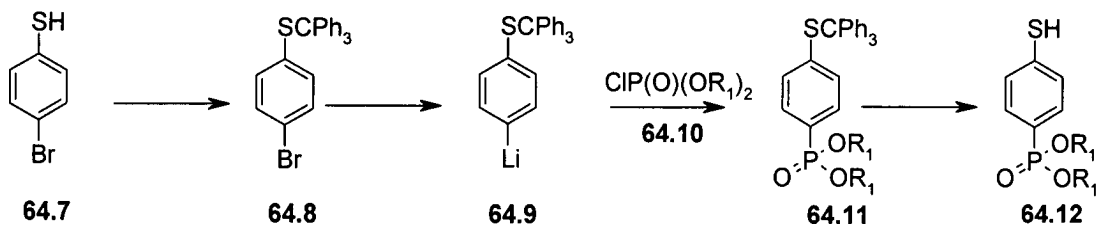


Schema 64

Verfahren

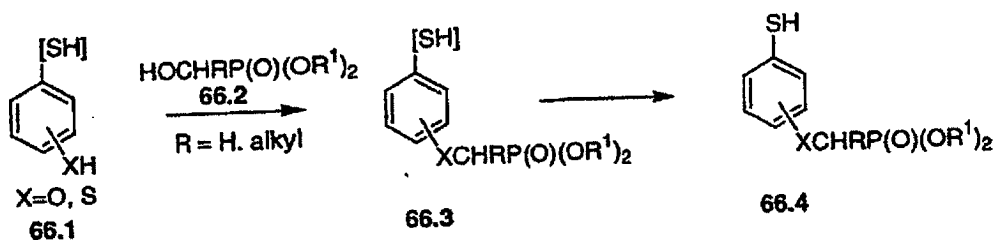


Beispiel

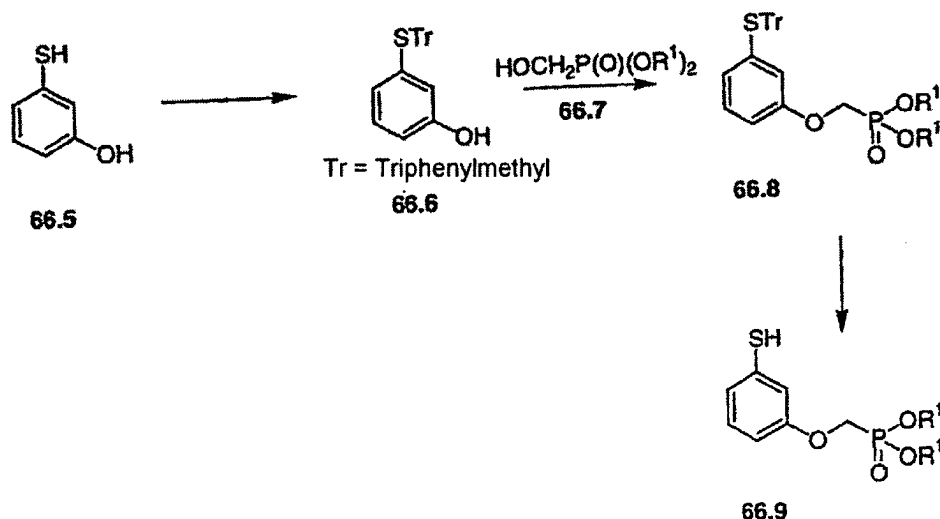


Schema 65

Verfahren



Beispiel



[0377] Schema 67 beschreibt die Herstellung von Thiophenolen 67.4, die eine Phosphonatgruppe besitzen, die über ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom mit den Phenylkern verknüpft ist. In dieser Prozedur wird ein geeignet geschütztes O-, S-, oder N-substituiertes Thiophenol 67.1 mit einem aktivierten Ester eines Dialkylhydroxyalkylphosphonates, wie das Trifluormethansulfonat 67.2, umgesetzt, um das gekuppelte Produkt 67.3 zu ergeben. Entschützen ergibt danach das Thiol 67.4.

[0378] Als Beispiel wird 4-Methylaminothiophenol 67.5 in einer Lösung von Dichlormethan mit einer äquivalenten Menge Acetylchlorid und einer Base, wie Pyridin, umgesetzt, wie in Protective Groups in Organic Synthesis, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, 1991, S. 298 ff., beschrieben, um das S-Acetylprodukt 67.6 zu erhalten. Dieses Material wird anschließend mit einem Dialkyltrifluormethylsulfonylmethylphosphonat 67.7, dessen Herstellung in Tet. Lett. 1986, 27, 1477 beschrieben ist, zum Austauschprodukt 7.8 umgesetzt. Bevorzugt werden äquimolare Mengen des Phosphonats 67.7 und des Amins 67.6 gemeinsam in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart einer Base, wie 2,6-Lutidin, bei Umgebungstemperatur umgesetzt, um das Phosphonatprodukt 67.8 zu ergeben. Entschützen, etwa durch Behandlung mit verdünntem wässrigen Natriumhydroxid über 2 Minuten, wie in J.Am.Chem.Soc. 1963, 85, 1337, beschrieben, ergibt danach das Thiophenol 67.9.

[0379] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Phenole, Thiophenole oder Amine 67.1 und/oder verschiedener Phosphonate 67.2 an Stelle des Thioamins 67.5 werden die korrespondierenden Produkte 67.4 erhalten.

[0380] Schema 68 beschreibt die Herstellung von Phosphonatestern, die mit einem Thiophenolkern über ein Heteroatom und eine Kette, welche aus mehreren Kohlenstoffatomen besteht, verknüpft sind, unter Verwendung einer nucleophilen Austauschreaktion an einem Dialkylbromphosphonat 68.2. In dieser Prozedur wird ein geeignet geschütztes hydroxy-, thio- oder aminosubstituiertes Thiophenol 68.1 mit einem Dialkylbromalkylphosphonat 8.2 umgesetzt, um das Produkt 68.3 zu ergeben. Entschützen liefert danach das freie Thiophenol 68.4.

[0381] Als Beispiel wird 3-Hydroxythiophenol 68.5 in die S-Tritylverbindung 68.6, wie obenstehend beschrieben, umgewandelt. Diese Verbindung wird dann beispielsweise mit einem Dialkyl-4-brombutylphosphonat 68.7, dessen Synthese in Synthesis 1994, 9, 909, beschrieben ist, umgesetzt. Die Reaktion wird in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, und optional in Gegenwart einer katalytischen Menge Kaliumiodid, bei etwa 50 °C durchgeführt, um das Etherprodukt 68.8 zu erhalten. Entschützen, wie obenstehend beschrieben, liefert danach das Thiol 68.9.

[0382] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Phenole, Thiophenole oder Amine 68.1 und/oder verschiedener Phosphonate 68.2 an Stelle des Phenols 68.5 werden die korrespondierenden Produkte 68.4 erhalten.

[0383] Schema 69 beschreibt die Herstellung von Phosphonatestern, die über gesättigte und ungesättigte Kohlenstoffketten mit einem Thiophenolkern verknüpft sind. Die Kohlenstoffverknüpfung erfolgt über eine pal-

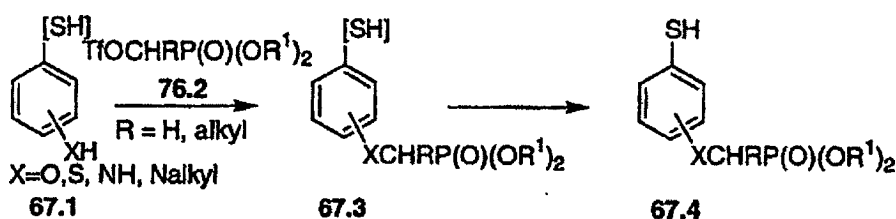
ladiumkatalysierte Heck-Reaktion, in der ein olefinisches Phosphonat 69.2 mit einer aromatischen Bromverbindung 69.1 gekuppelt wird. Die Kupplung von Arylhalogeniden mit Olefinen über die Heck-Reaktion wird beispielsweise in *Advanced Organic Chemistry*, von R. A. Carey und R. J. Sundberg, Plenum, 2001, S. 503 ff., und in *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 146, beschrieben. Das Arylbromid und das Olefin werden in einem polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dioxan, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) oder eines Palladium(II)-Katalysators, wie Palladium(II)acetat, und optional in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Kaliumcarbonat, umgesetzt, um das gekuppelte Produkt 69.3 zu erhalten. Entschützen oder Hydrierung der Doppelbindung vor dem Entschützen, ergibt jeweils die ungesättigten Phosphonate 69.4 oder die gesättigten Phosphonate 69.6.

[0384] Als Beispiel wird 3-Bromthiophenol in das S-Fm-Derivat 69.7 umgewandelt, wie obenstehend beschrieben, und diese Verbindung wird mit einem Dialkyl-1-butenylphosphonat 69.8, dessen Herstellung in *J. Med. Chem.* 1996, 39, 949, beschrieben ist, in Gegenwart eines Palladium(II)-Katalysators, wie Bis(triphenylphosphin)palladium(II), wie in *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1371, beschrieben, umgesetzt. Die Reaktion wird in einem aprotischen dipolaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart von Triethylamin bei etwa 100 °C durchgeführt, um das gekuppelte Produkt 69.9 zu ergeben. Entschützen, wie obenstehend beschrieben, liefert danach das Thiol 69.10. Optional kann das anfangs gebildete ungesättigte Phosphonat 69.9 einer Reduktion, zum Beispiel mit Diimid, wie obenstehend beschrieben, unterworfen werden, um das gesättigte Produkt 69.11 zu erhalten, welches nach Entschützen das Thiol 69.12 ergibt.

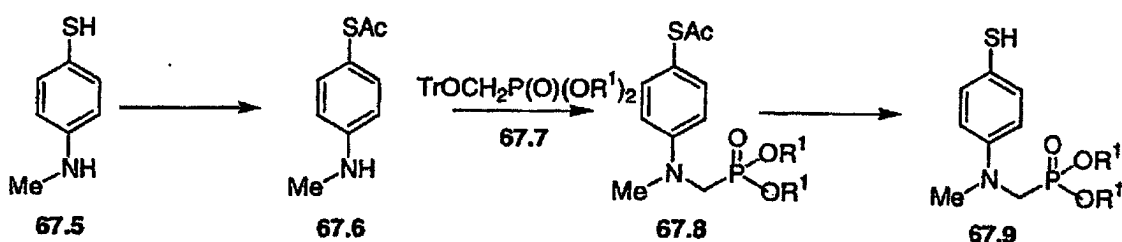
[0385] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Bromvierbindungen 69.1 und/oder verschiedener Phosphonate 69.2 an Stelle der Bromverbindung 139.7 werden die korrespondierenden Produkte 69.4 und 69.6 erhalten.

Schema 67

Verfahren

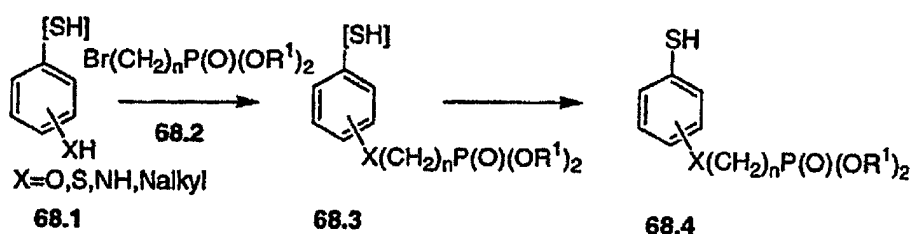


Beispiel

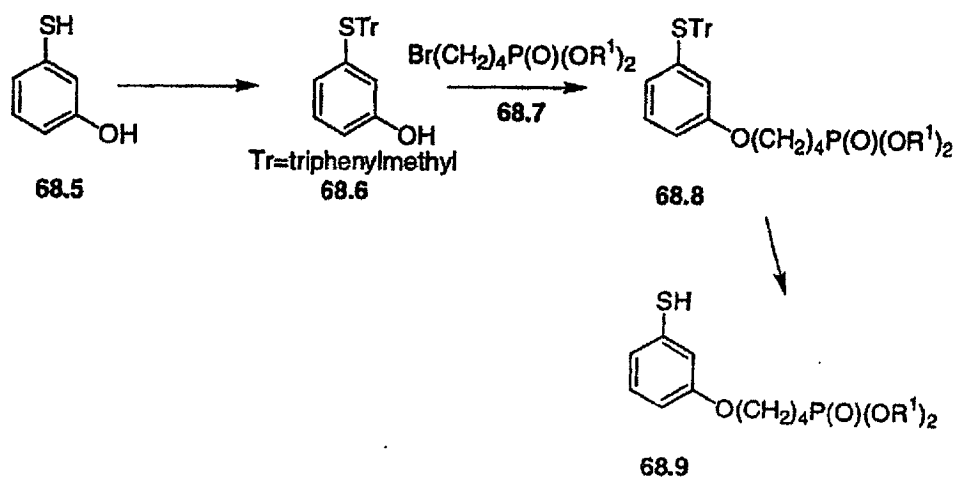


Schema 68

Verfahren

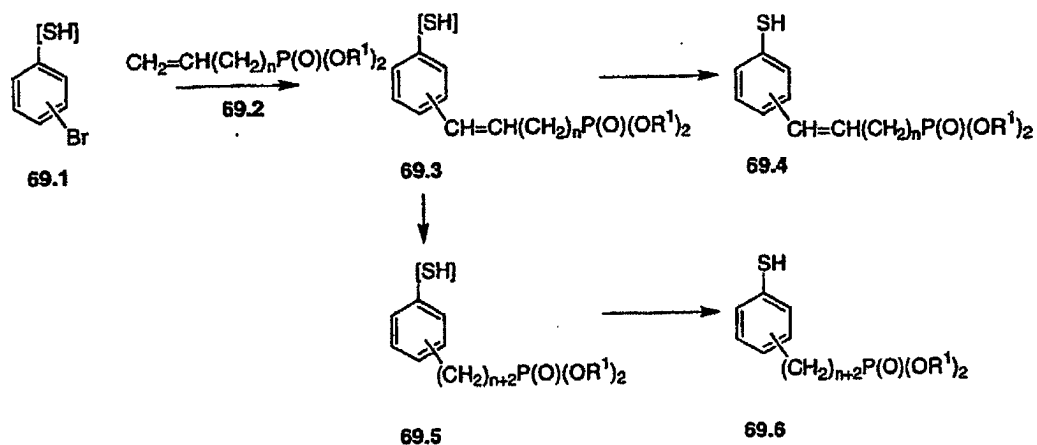


Beispiel

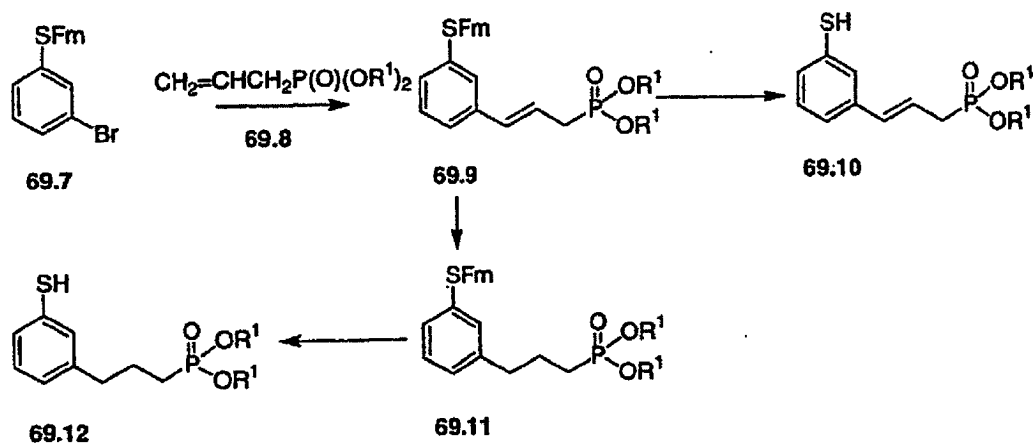


Schema 69

Verfahren



Beispiel



[0386] Schema 70 beschreibt die Herstellung eines aryl-verknüpften Phosphonatesters 70.4 über eine palladium(0)- oder palladium(II)-katalysierte Kupplungsreaktion zwischen einem Brombenzol und einer Phenylbo-

ronsäure, wie in Comprehensive Organic Transformations, von R. C. Larock, VCH, 1989, S. 57, beschrieben. Die schwefelsubstituierte Phenylboronsäure 70.1 wird über eine Metallierungs-Boronierungs-Sequenz an einem geschützten bromsubstituierten Thiophenol erhalten, wie in J. Org. Chem. 1984, 49, 5237, beschrieben. Eine Kupplungsreaktion ergibt danach das Diarylprodukt 70.3, welches entschützt wird, um das Thiol 70.4 zu erhalten.

[0387] Zum Beispiel liefert das Schützen von 4-Bromthiophenol durch Umsetzung mit tert-Butylchloridimethylsilan in Gegenwart einer Base, wie Imidazol, wie in Protective Groups in Organic Synthesis, von T. W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley 1991, S. 297 ff., beschrieben, gefolgt von einer Metallierung mit Butyllithium und einer Boronierung, wie in J.Organomet.Chem. 1999, 581, 82, beschrieben, das Boronat 70.5. Dieses Material wird mit einem Dialkyl-4-bromphenylphosphonat 70.6, dessen Herstellung in J.Chem.Soc., Perkin Trans., beschrieben ist, in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und einer anorganischen Base, wie Natriumcarbonat, zum gekuppelten Produkt 70.7 umgesetzt. Entschützen, etwa unter Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid, in wasserfreiem Tetrahydrofuran, ergibt danach das Thiol 70.8.

[0388] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Boronate 70.1 und/oder verschiedener Phosphonate 70.2 an Stelle des Phenols 70.5 werden die korrespondierenden Produkte 70.4 erhalten.

[0389] Schema 71 zeigt die Herstellung von Dialkylphosphonaten, in denen der Phosphonatrest mit der Thiophenylgruppe über eine Kette verknüpft ist, welche einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring enthält. In dieser Prozedur wird ein geeignet geschütztes O-, S- oder N-substituiertes Thiophenol 71.1 mit einem dialkylbrommethyl-substituierten Aryl- oder Heteroarylphosphonat 71.2, hergestellt etwa über eine Arbuzow-Reaktion zwischen äquimolaren Mengen einer Bis(brommethyl)-substituierten aromatischen Verbindung und einem Trialkylphosphit, umgesetzt. Das Reaktionsprodukt 71.3 wird danach entschützt, um das Thiol 71.4 zu erhalten. Als Beispiel wird 1,4-Dimercaptobenzol durch Umsetzung mit einer äquimolaren Menge Benzoylchlorid, in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, in den Monobenzylester 71.5 umgewandelt. Das monogeschützte Thiol 71.5 wird danach mit einem Dialkyl-4-(brommethyl)phenylphosphonat 71.6, dessen Herstellung in Tetrahedron 1998, 54, 9341, beschrieben ist, umgesetzt. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, bei etwa 50 °C durchgeführt. Das so erhaltene Thioetherprodukt 71.7 wird, wie obenstehend beschrieben, entschützt, um das Thiol 71.8 zu erhalten.

[0390] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Phenole, Thiophenole oder Amine 71.1 und/oder verschiedener Phosphonate 71.2 an Stelle des Thiophenols 71.5 werden die korrespondierenden Produkte 71.4 erhalten.

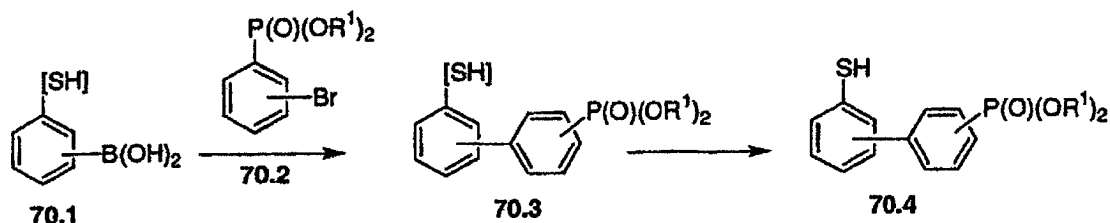
[0391] Schema 72 beschreibt die Herstellung von phosphonathaltigen Thiophenolen, in denen die angebundene Phosphonatkette einen Ring mit einem Thiophenolrest bildet.

[0392] In dieser Prozedur wird eine geeignet geschütztes Thiophenol 72.1, zum Beispiel ein Indolin (in dem X-Y für $(CH_2)_2$ steht), ein Indol (X-Y steht für $CH=CH$), oder ein Tetrahydrochinolin (X-Y steht für $(CH_2)_3$), mit einem Trifluormethansulfonyloxymethylphosphonat 72.2 in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie etwa Dimethylformamid, umgesetzt, um den Phosphonatester 72.3 zu erhalten. Entschützen, wie obenstehend beschrieben, ergibt danach das Thiophenol 72.4. Die Herstellung thiosubstituierter Indoline wird in der EP209751 beschrieben. Thiosubstituierte Indole, Indoline, und Tetrahydrochinoline können auch aus den korrespondierenden hydroxylsubstituierten Verbindungen erhalten werden, beispielsweise durch thermische Umlagerung der Dimethylthiocarbamoyl-Ester, wie in J. Org. Chem, 31.3980,1966 beschrieben. Die Herstellung hydroxylsubstituierter Indole wird in Syn., 1994,10,1018 beschrieben; die Herstellung hydroxylsubstituierter Indoline in Tet. Lett. 1986, 27, 4565, sowie die Herstellung hydroxylsubstituierter Tetrahydrochinoline in J. Het Chem. 1991, 28, 1517 und in J. Med. Chem., 1979, 22, 599. Thiosubstituierte Indole, Indoline und Tetrahydrochinoline können auch aus den korrespondierenden Amin- und Bromverbindungen, jeweils durch Diazotierung, erhalten werden, wie in Sulfur Letters 2000, 24, 123, beschrieben, oder durch Umsetzung der abgeleiteten Organolithium- oder Magnesiumderivate mit Schwefel, wie in Comprehensive Organic Functional Group Preparations, A. R. Katritzky et al., Herausgeber, Pergamon 1995, Vol. 2, S. 707 beschrieben. Beispielsweise wird 2,3-Dihydro-1H-indol-5-thiol 72.5, dessen Herstellung in der EP 209751 beschrieben wird, in den Benzoyl ester 72.6 umgewandelt, wie obenstehend beschrieben, und der Ester wird anschließend mit Trifluormethansulfonat 72.7 in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, umgesetzt, um das Phosphonat 72.8 zu erhalten. Entschützen, etwa durch Umsetzung mit verdünntem wässrigen Ammoniak, wie obenstehend beschrieben, ergibt danach das Thiol 72.9.

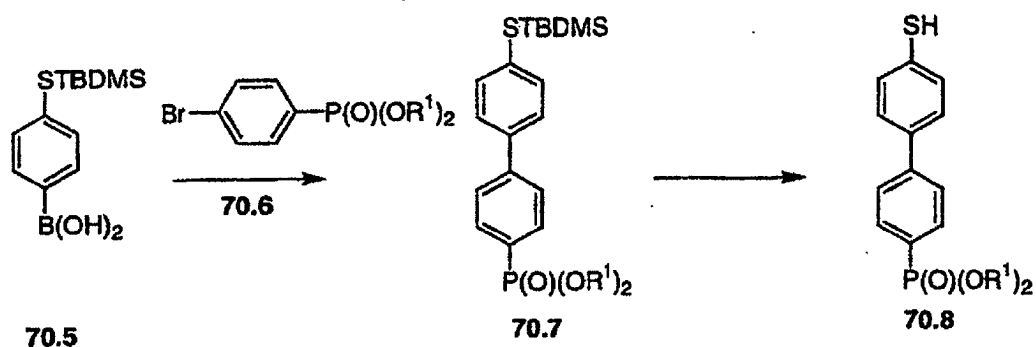
[0393] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Thiole 72.1 und/oder verschiedener Triflate 72.2 an Stelle des Thiols 72.5 werden die korrespondierenden Produkte 72.4 erhalten.

Schema 70

Verfahren

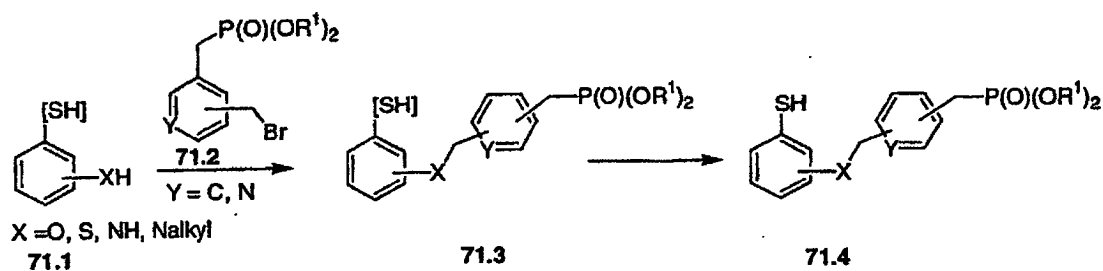


Beispiel

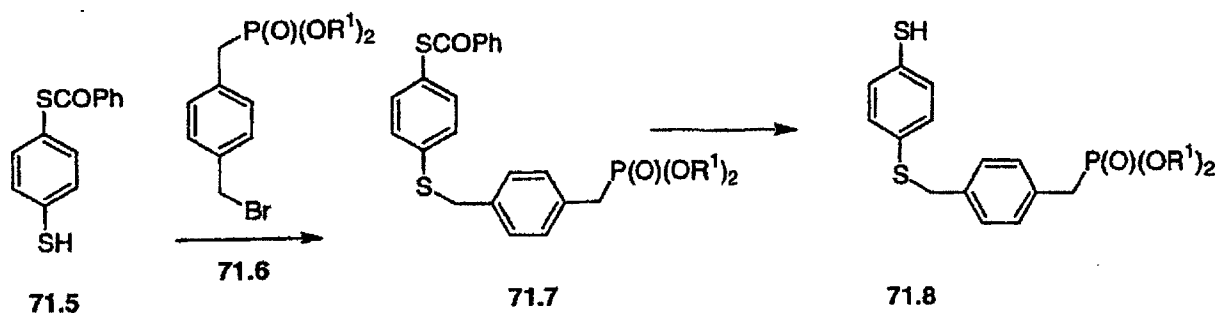


Schema 71

Verfahren



Beispiel



Herstellung von phosphonathaltigen Analoga von Isobutylamin 10.2

[0394] Die Schemata 73 bis 75 beschreiben die Herstellung der phosphonathaltigen Analoga von Isobutylamin, die bei der Herstellung der Phosphonatester 2 verwendet werden.

[0395] Schema 73 zeigt die Herstellung von Phosphonaten, die an das Isobutylamin über eine Amidverknüpfung gebunden sind. In dieser Prozedur wird eine Aminosäure 73.1 geschützt, um das Produkt 73.2 zu erhalten. Das Schützen von Aminogruppen wird in Protective Groups in Organic Synthesis, von T.W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990, 309, beschrieben. Aminogruppen werden zum Beispiel durch Umwandlung in Carbamate, wie das tert-Butoxycarbat (BOC)-Derivat geschützt, oder durch Umsetzung mit Phthalsäureanhydrid, um das Phthalimid-(phth-)Derivat zu erhalten. Die amingeschützte Aminosäure 73.2 wird danach mit einem Dialkylaminoalkylphosphonat 73.3 gekuppelt, um das Amid 73.4 zu erhalten. Die Herstellung von Amid aus Carbonsäuren und Derivaten wird beispielsweise in Organic Functional Group Preparations, von R. Sandler und W. Karo, Academic Press, 1968, S. 274, und Comprehensive Organic Transformations, von R. C. Larock, VCH, 1989, S. 972ff, beschrieben. Die Carbonsäure wird mit dem Amin in Gegenwart eines Aktivierungsmittels, wie zum Beispiel Dicyclohexyldiimid oder Diisopropylcarbodiimid, optional in Gegenwart von zum Beispiel Hydroxybenzotriazol, N-Hydroxysuccinimid oder N-Hydroxypyridon in einem aprotischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Pyridin, DMF oder Dichlormethan, umgesetzt, um das Amid zu ergeben. Alternativ kann die Carbonsäure zuerst in ein aktiviertes Derivat, wie das Säurechlorid, -anhydrid, gemischte Anhydrid, Imidazolid und dergleichen umgewandelt und danach mit dem Amin in Gegenwart einer organischen Base, wie zum Beispiel Pyridin, umgesetzt werden, um das Amid zu ergeben. Die Schutzgruppe wird danach entfernt, um das Amin 73.5 zu erhalten. Das Entschützen von Aminen wird in Protective Groups in Organic Synthesis, von T.W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 309 ff., beschrieben. Zum Beispiel werden BOC-Gruppen durch Behandlung mit Säuren, wie Trifluoressigsäure, entfernt, und Phthalimid-Gruppen werden durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat entfernt.

[0396] Beispielsweise wird 2-Methyl-4-aminobuttersäure 73.6 (Acros) mit Phthalsäureanhydrid in Toluol am Rückfluss umgesetzt, wie in Protective Groups in Organic Synthesis, von T.W. Greene und P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 358, beschrieben, um das Phthalimid-Derivat 73.7 zu ergeben. Das Produkt wird mit einem Dialkylaminoethylphosphonat 73.8 in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid gekuppelt, dessen Herstellung in J.Org.Chem. 2000, 65, 676, beschrieben ist, um das Amid 73.9 zu ergeben. Die Schutzgruppe wird durch Reaktion des Produkts mit ethanolischem Hydrazin bei Umgebungstemperatur entfernt, wie in Protective Groups in Organic Synthesis, von T.W. Greene und P.G.M Wuts, Wiley, Second Edition 1990, S. 358, beschrieben, um das Amin 73.10 zu erhalten.

[0397] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Säuren 73.1 und/oder verschiedener Amine 73.3 an Stelle der Säure 73.6 werden die korrespondierenden Amide 73.5 erhalten.

[0398] Schema 74 zeigt die Herstellung von Isobutylamin-Phosphonaten, in denen das Phosphonat über einen aromatischen Ring angebunden ist. In dieser Prozedur wird 2-Methyl-but-3-enylamin 74.1, hergestellt, wie in Org.Prep.Proc.Int 1976, 8, 75, beschrieben, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators wie obenstehend beschrieben mit einem Dialkylbromphenylphosphonat 74.2 gekuppelt, um das olefinische Produkt 74.3 zu erhalten. Optional wird das Produkt reduziert, um das gesättigte Analogon 74.4 zu liefern. Die Reduktion wird katalytisch bewirkt, etwa unter Verwendung eines Palladiumkatalysators, oder chemisch, zum Beispiel durch Verwendung von Diimid.

[0399] Beispielsweise wird das Amin 74.1 mit einem Dialkyl-4-bromphenyl-phosphonat, hergestellt wie in J.Organomet.Chem 1999, 581, 62, beschrieben, gekuppelt, um das Produkt 74.6 zu erhalten. Katalytische Hydrierung in Ethanol, unter Verwendung eines 5%-igen Palladiumkatalysators, ergibt anschließend die gesättigte Verbindung 74.7.

[0400] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Phosphonate 74.2 an Stelle des Phosphonats 74.5 werden die korrespondierenden Produkte 74.3 und 74.4 erhalten.

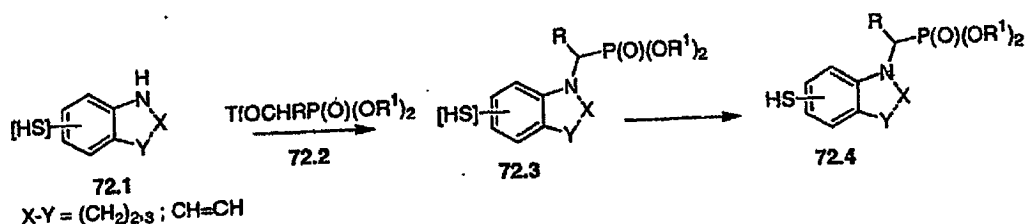
[0401] Schema 75 beschreibt die Herstellung von Isobutylamin-Phosphonaten, in denen die Phosphonatgruppe über eine Alkylenkette angebunden ist. In dieser Prozedur wird ein Bromamin 75.1 geschützt, wie in Schema 73 beschrieben, um das Derivat 75.2 zu erhalten. Das Produkt wird danach mit einem Trialkylphosphit 75.3 über eine Arbusow-Reaktion umgesetzt, wie in Schema 65 beschrieben, um das Phosphonat 75.4 zu ergeben. Entschützen liefert anschließend das Amin 75.5.

[0402] Beispielsweise wird 4-Brom-2-methyl-butylamin 75.6, hergestellt, wie in Tet. 1998, 54, 2365 beschrieben, so wie obenstehend beschrieben in das Phthalimid-Derivat 75.7 umgewandelt. Das Produkt wird danach zusammen mit einem Trialkylphosphit 75.3 auf 110 °C erhitzt, um das Phosphonat 75.8 zu erhalten, welches nach Umsetzung mit ethanolischem Hydrazin das Amin 75.9 ergibt.

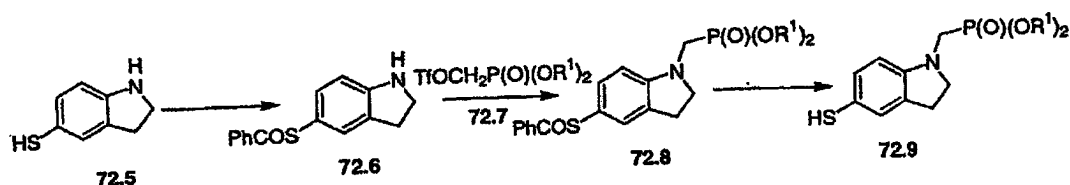
[0403] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Bromide 75.1 und/oder verschiedener Phosphite 75.3 an Stelle des Bromids 75.6 werden die korrespondierenden Produkte 75.5 erhalten.

Schema 72

Verfahren

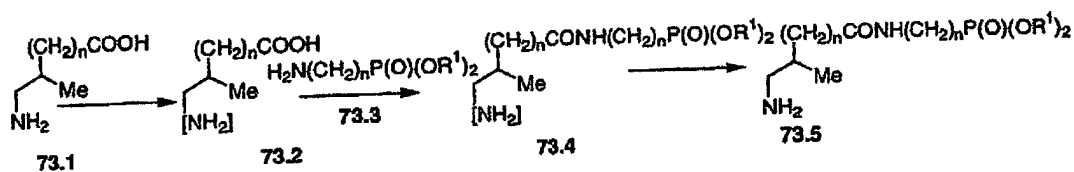


Beispiel

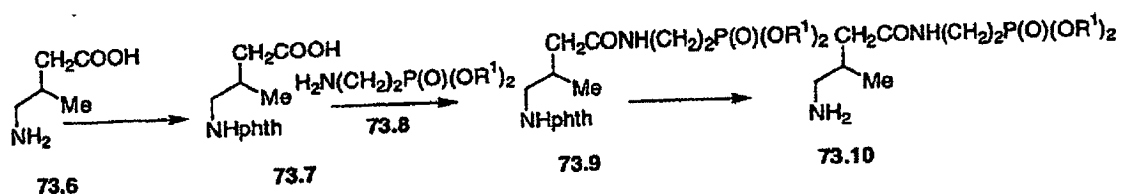


Schema 73

Verfahren

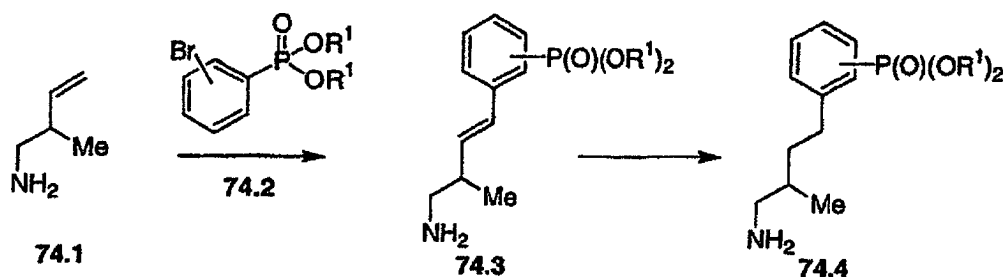


Beispiel

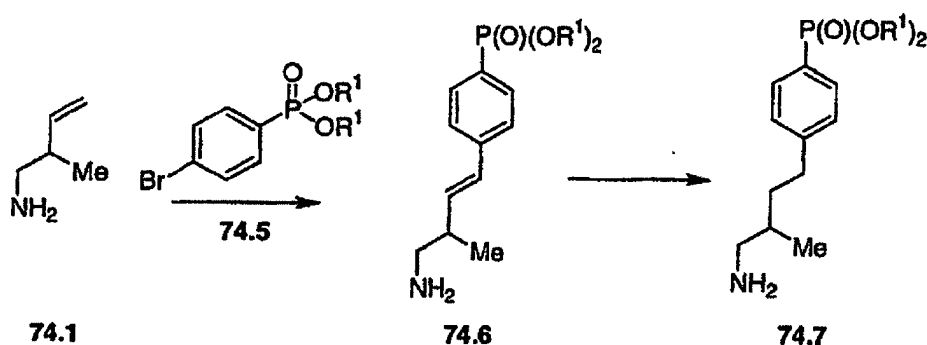


Schema 74

Verfahren

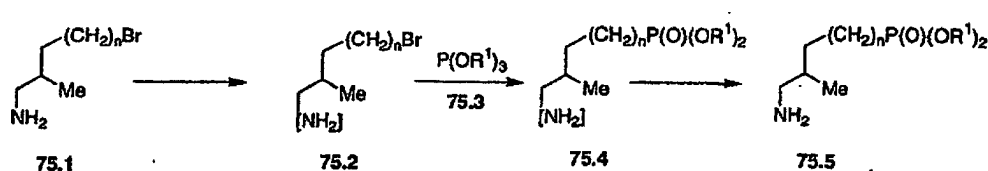


Beispiel

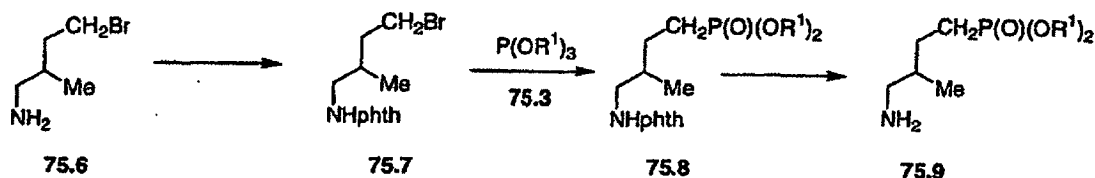


Schema 75

Verfahren



Beispiel



Herstellung von Cyclopentylmethylamin-Phosphonaten

[0404] Die Schemata 76 bis 78 beschreiben die Herstellung von Cyclopentylmethylamin-Phosphonaten, die, wie in den Schemata 10 bis 12 gezeigt, bei der Herstellung der Phosphonatester 3 verwendet werden.

[0405] Schema 76 zeigt die Herstellung von Phosphonaten, die an den CyclopentylRing entweder direkt oder über eine Alkoxy-Verknüpfung angebunden sind. In dieser Prozedur wird ein hydroxylsubstituiertes Cyclopentylmethylamin 76.1 geschützt, und das geschützte Derivat 76.2 wird in das korrespondierende Bromid 76.3 umgewandelt, etwa durch Behandlung mit Kohlenstofftetrabromid und Triphenylphosphin, wie in Schema 59 be-

schrieben. Die Bromverbindung wird danach mit einem Trialkylphosphit über eine Arbusow-Reaktion umgesetzt, wie obenstehend beschrieben, um das Phosphonat 76.5 zu erhalten, welches anschließend entschützt wird, um das Amin 76.6 zu ergeben. Alternativ wird das geschützte Amin 76.2 mit einem Dialkylbromalkylphosphonat 76.7 umgesetzt, um den Ether 76.8 zu ergeben. Die Alkylierungsreaktion wird bei etwa 100 °C in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid oder Lithiumhexamethyldisilylazid, durchgeführt. Das Produkt wird danach entschützt, um das Amin 76.9 zu ergeben.

[0406] Als Beispiel wird 3-Aminomethyl-Cyclopentanol 76.10, hergestellt, wie in Tet. 1999, 55, 10815, beschrieben, so wie obenstehend beschrieben in das Phthalimid-Derivat 76.11 umgewandelt. Das Produkt wird anschließend, wie obenstehend beschrieben, in das Bromanalogon 76.12 umgewandelt. Letztere Verbindung wird bei etwa 120 °C mit einem Trialkylphosphit 76.4 umgesetzt, um das Phosphonat 76.13 zu erhalten, welches nach Entschützen durch Umsetzung mit Hydrazin das Amin 74.14 liefert.

[0407] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Bromide 76.3 und/oder verschiedener Phosphite 76.4 an Stelle des Bromids 76.12 werden die korrespondierenden Produkte 76.6 erhalten.

[0408] Alternativ wird 2-Aminomethyl-cyclopentanol 76.15, hergestellt, wie in Tet. 1999, 55, 10815 beschrieben, in das Phthalimid-Derivat 76.16 umgewandelt. Das Produkt wird danach in einer Lösung von Dimethylformamid mit einer äquimolaren Menge eines Dialkylbrompropylphosphonats 76.17, hergestellt, wie in J.Am.Chem.Soc. 2000, 122, 1554, beschrieben, und Natriumhydrid umgesetzt, um den Ether 76.18 zu ergeben. Entschützen, wie obenstehend beschrieben, ergibt danach das Amin 76.19.

[0409] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Carbinole 76.1 und/oder verschiedener Phosphonate 76.7 an Stelle des Carbinols 76.15 werden die korrespondierenden Produkte 76.9 erhalten.

[0410] Schema 77 beschreibt die Herstellung von Cyclopentylmethylaminen, in denen die Phosphonatgruppe über eine Amidgruppe angebunden ist. In dieser Prozedur wird ein Cyclopentylmethylamin 77.1 geschützt, um das Derivat 77.2 zu ergeben. Das Produkt wird anschließend mit einem Dialkylaminoalkylphosphonat gekuppelt, wie obenstehend (Schema 1) beschrieben, um das Amid 77.4 zu erhalten. Entschützen liefert danach das Amin 77.5.

[0411] Als Beispiel wird 3-Aminomethyl-cyclopentancarbonsäure 77.6, hergestellt, wie in J.Chem.Soc.Perkin 2 1995, 1381, beschrieben, durch Reaktion mit BOC-Anhydrid in wässrigem Natriumhydroxid, wie in Proc.Nat.Acad.Sci. 1972, 69, 730 beschrieben, in das BOC-Derivat umgewandelt. Das Produkt wird danach in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid mit einem Dialkylaminopropylphosphonat 77.8 gekuppelt, um das Amid 77.9 herzustellen. Das Entfernen der Schutzgruppe BOC, etwa durch Behandlung mit Chlorwasserstoff in Ethylacetat, ergibt danach das Amin 77.10.

[0412] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Carbonsäuren 77.1 und/oder verschiedener Phosphonate 77.3 an Stelle der Carbonsäure 77.6 werden die korrespondierenden Produkte 77.5 erhalten.

[0413] Schema 78 beschreibt die Herstellung von Cyclopentylmethylaminen, in denen die Phosphonatgruppe über eine Aminoalkylgruppe angebunden ist. In dieser Prozedur wird die reaktionsfreudigere Aminogruppe eines aminosubstituierten Cyclopentylmethylamins 78.1 geschützt, um das Derivat 78.2 zu ergeben. Das Produkt wird danach über eine reduzierende Aminierungsreaktion, wie sie in Schema 55 beschrieben ist, mit einem Dialkylformylalkylphosphonat 78.3 gekuppelt, um das Aminprodukt 75.4 zu ergeben, welches nach Entschützen das Amin 78.5 liefert.

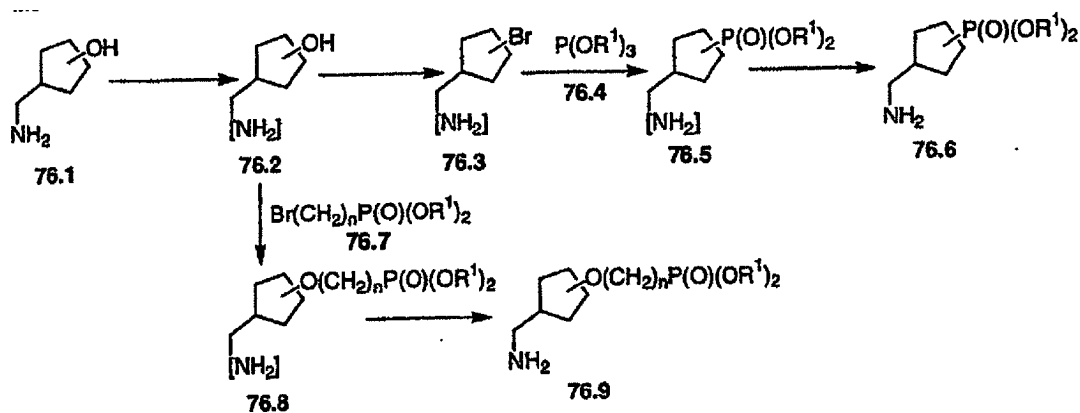
[0414] Als Beispiel wird 2-Aminomethylcyclopentylamin 78.6, hergestellt, wie in der WO 98/11052 beschrieben, mit einer äquimolaren Menge Phthalsäureanhydrid in Tetrahydrofuran am Rückfluss umgesetzt, um das Phthalimid-Derivat 78.7 zu erhalten. Letztere Verbindung wird in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid mit einem Dialkylformylmethylphosphonat 78.8, hergestellt, wie in Zh.Obschei.Khim. 1987, 57, 2793, beschrieben, zum Produkt 78.9 umgesetzt. Entschützen, wie obenstehend beschrieben, liefert anschließend das Amin 78.10.

[0415] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Diamine 78.1

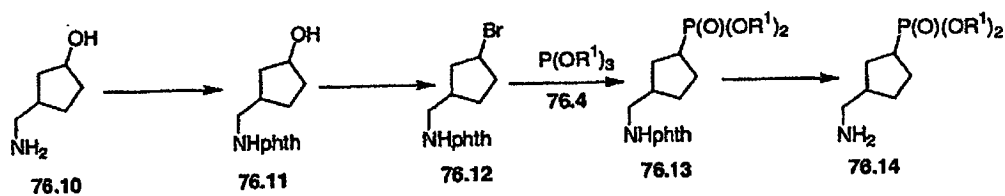
und/oder verschiedener Phosphonate 78.3 an Stelle des Diamins 78.6 werden die korrespondierenden Produkte 78.5 erhalten.

Schema 76

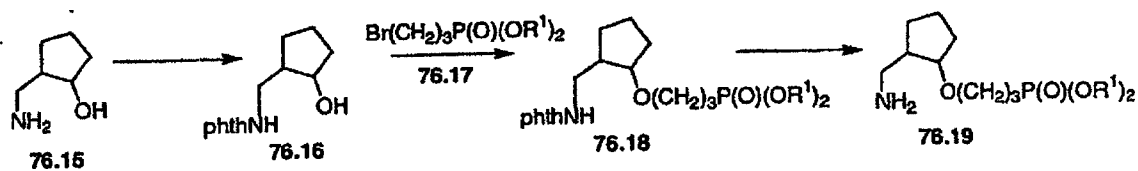
Verfahren



Beispiel 1

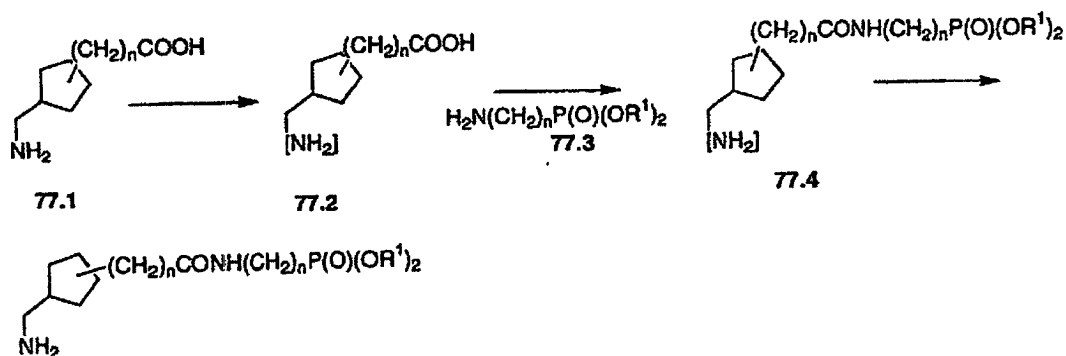


Beispiel 2

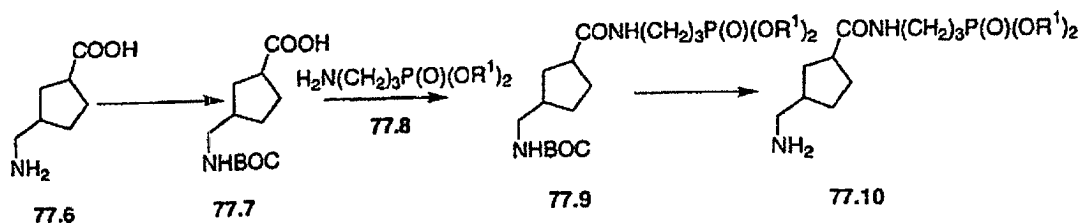


Schema 77

Verfahren

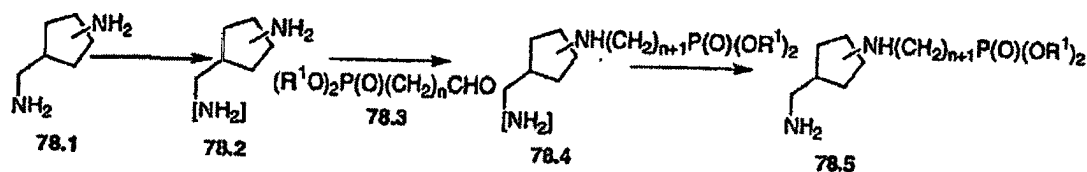


Beispiel

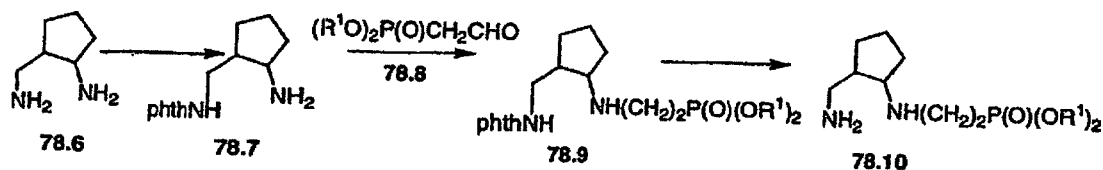


Schema 78

Verfahren



Beispiel



Herstellung von phosphonatsubstituierten Fluorbenzylaminen 39.2

[0416] Die Schemata 79 und 80 beschreiben die Herstellung phosphonatsubstituierter 3-Fluorbenzylamine 39.2, die bei der Herstellung der Phosphonatester 6 verwendet werden.

[0417] Schema 79 zeigt die Herstellung von Fluorbenzylaminen, in denen das Phosphonat über eine Amid- oder Aminoalkylverknüpfung angebunden ist. In dieser Prozedur wird die reaktionsfreudigere Aminogruppe in einem aminosubstituierten 3-Fluorbenzylamin 79.1 geschützt. Das Produkt 79.2 wird danach mit einem Dialkylcarboxyalkylphosphonat 79.3 gekuppelt, um das Amid 79.4 zu ergeben, welches nach dem Entschützen das freie Amin 79.5 liefert. Alternativ wird das mono-geschützte Diamin 79.2 unter reduzierenden Aminierungsbedingungen mit einem Dialkylformylalkylphosphonat 79.6 gekuppelt, um das Amin 79.7 herzustellen, welches nach Entschützen das Benzylamin 79.8 ergibt.

[0418] Als Beispiel wird 4-Amino-3-fluorbenzylamin 79.9, hergestellt, wie in der WO 94/17035 beschrieben, in einer Pyridin-Lösung mit einer äquimolaren Menge Acet-anhydrid umgesetzt, um das Acetylamino Produkt 79.10 zu ergeben. Das Produkt wird danach mit einem Dialkylcarboxyethylphosphonat 79.11 (Epsilon) und Di-cyclohexylcarbodiimid umgesetzt, um das Amid 79.12 zu erhalten. Entschützen, zum Beispiel durch Reaktion mit 85% Hydrazin, wie in J.Org.Chem. 1978, 43, 4593, beschrieben, ergibt anschließend das Amin 79.13.

[0419] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Diamine 79.1 und/oder verschiedener Phosphonate 79.3 an Stelle des Diamins 79.9 werden die korrespondierenden Produkte 79.5 erhalten.

[0420] Als ein weiteres Beispiel wird das mono-geschützte Diamin 79.10 wie obenstehend beschrieben mit einem Dialkylformylphosphonat 79.13 (Aurora) und Natriumcyanoborhydrid umgesetzt, um das Aminierungsprodukt 79.14 zu ergeben. Entschützen liefert danach das Amin 79.15.

[0421] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Diamine 79.2

und/oder verschiedener Phosphonate 79.6 an Stelle des Diamins 79.10 werden die korrespondierenden Produkte 79.8 erhalten.

[0422] Schema 80 zeigt die Herstellung von Fluorbenzylaminen, in denen das Phosphonat entweder direkt oder mittels einer gesättigten oder ungesättigten Alkylenverknüpfung angebunden ist. In dieser Prozedur wird ein bromsubstituiertes 3-Fluorbenzylamin 80.1 geschützt. Das Produkt 80.2 wird über eine palladiumkatalysierte Heck-Reaktion, wie in Schema 50 beschrieben, mit einem Dialkylalkenylphosphonat 80.3 gekuppelt, um das olefinische Produkt 80.4 zu ergeben, welches nach Entschützen das Amin 80.5 liefert. Optional wird die Doppelbindung, etwa durch katalytische Hydrierung über einen Palladiumkatalysator, reduziert, um das gesättigte Analogon 80.9 zu erhalten. Alternativ wird das geschützte Brombenzylamin 80.2 mit einem Dialkylphosphit 80.6 gekuppelt, wie in Schema 61 beschrieben, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, um das Phosphonat 80.7 herzustellen. Entschützen liefert danach das Amin 80.8.

[0423] Als Beispiel wird 2-Brom-5-fluorbenzylamin 80.10 (Esprit Fine Chemicals) so, wie obenstehend beschrieben, in das N-Acetylderivat 80.11 umgewandelt. Das Produkt wird anschließend in einer Lösung von Dimethylformamid in Gegenwart von Palladium(II)acetat und Triethylamin mit einem Dialkylvinylphosphonat (Fluka) gekuppelt, um das Kupplungsprodukt 80.13 zu erhalten. Entschützen ergibt danach das Amin 80.14, und Hydrierung letzterer Verbindung liefert das gesättigte Analogon 80.15.

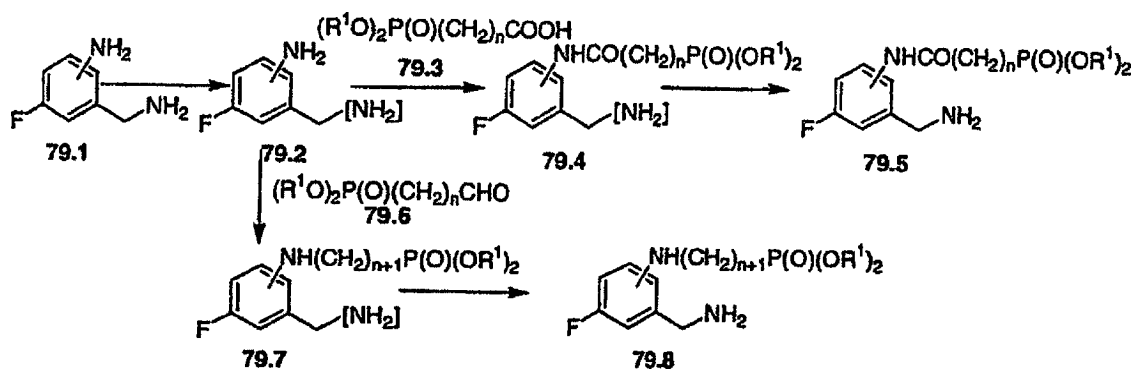
[0424] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Bromverbindungen 80.1 und/oder verschiedener Phosphonate 80.3 an Stelle der Bromverbindung 80.10 werden die korrespondierenden Produkte 80.5 und 80.9 erhalten.

[0425] Als ein weiteres Beispiel wird das geschützte Amin 80.11 in Toluol bei etwa 100 °C, in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und einer tertiären organischen Base, wie Triethylamin, mit einem Dialkylphosphit 80.6 umgesetzt, um das Phosphonat 80.16 zu erhalten. Entschützen ergibt danach das Amin 80.17.

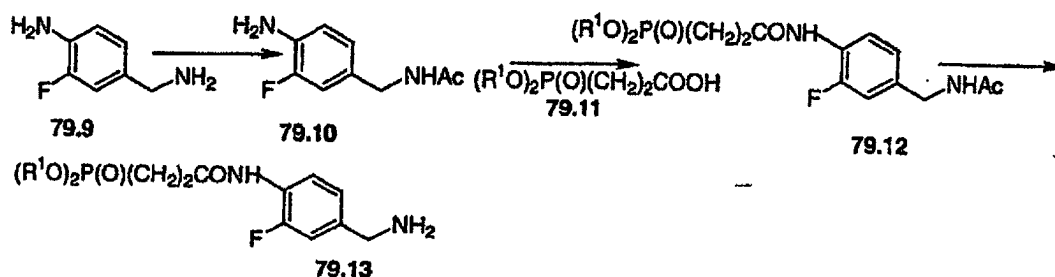
[0426] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Bromverbindungen 80.2 und/oder verschiedener Phosphite 80.6 an Stelle der Bromverbindung 80.11 werden die korrespondierenden Produkte 80.8 erhalten.

Schema 79

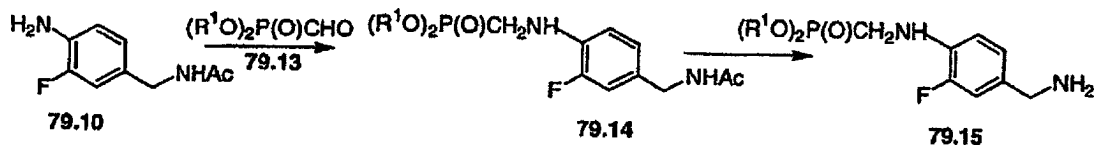
Verfahren



Beispiel 1

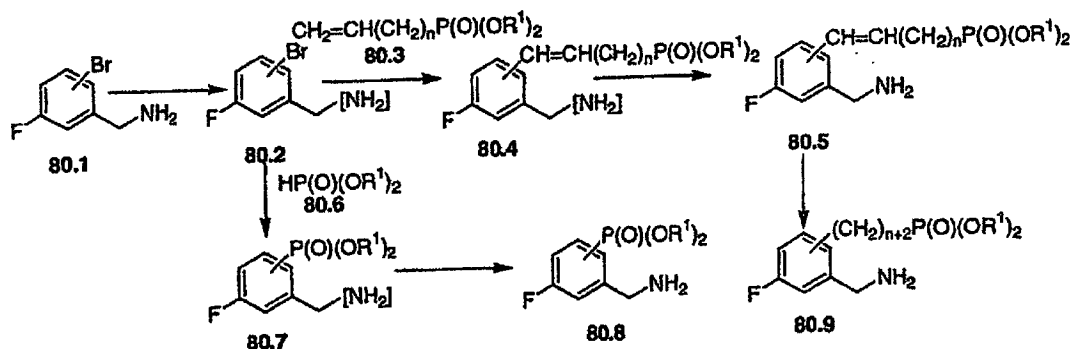


Beispiel 2

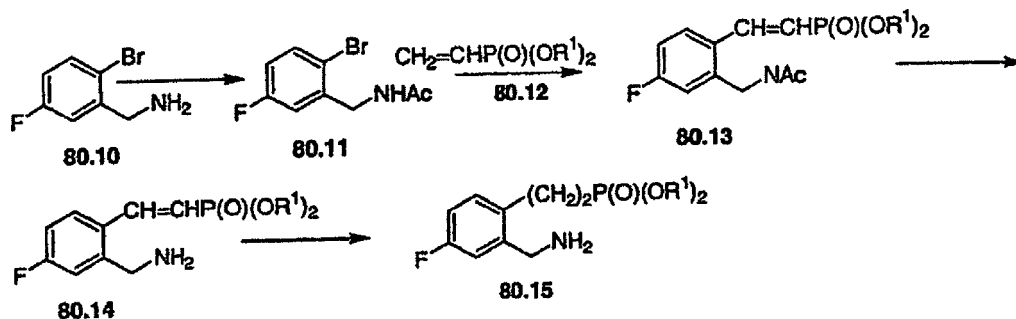


Schema 80

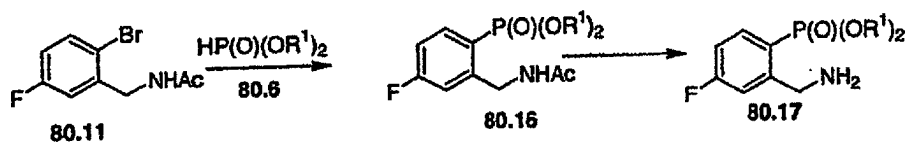
Verfahren



Beispiel 1



Beispiel 2



Herstellung von phosphonatsubstituierten Fluorbenzylaminen 39.4

[0427] Die Schemata 81 und 82 beschreiben die Herstellung phosphonatsubstituierter 3-Fluorbenzylamine 39.4, die bei der Herstellung der Phosphonatester 7 verwendet werden.

[0428] Schema 81 zeigt die Herstellung von 3-Fluorbenzylaminen, in denen die Phosphonatgruppe über eine Amidverknüpfung angebunden ist. In dieser Prozedur wird 3-Fluorphenylalanin 81.1 (Alfa Aesar) in das BOC-Derivat 81.2 umgewandelt. Das Produkt wird anschließend mit einem Dialkylaminoalkylphosphonat 81.3 gekuppelt, um das Amid 81.4 zu erhalten, welches nach Entschützen das Amin 81.5 liefert.

[0429] Als Beispiel wird die BOC-geschützte Aminosäure 81.2 in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid mit einem Dialkylaminomethylphosphonat 81.6 (Interchim) gekuppelt, um das Amid 81.7 herzustellen. Entschützen ergibt danach das Amin 81.8.

[0430] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Amine 81.3 an Stelle des Amins 81.6 werden die korrespondierenden Produkte 81.5 erhalten.

[0431] Schema 82 beschreibt die Herstellung von Fluorbenzylamin-Derivaten, in denen die Phosphonatgruppe über eine Alkyl- oder Alkoxykette angebunden ist. In dieser Prozedur wird ein hydroxyalkylsubstituiertes 3-Fluorbenzylamin 82.1 in das BOC-Derivat 82.2 umgewandelt. Diese Verbindung wird danach mit einem Dialkylbromalkylphosphonat 82.3 umgesetzt, um den Ether 82.4 zu ergeben. Die Alkylierungsreaktion wird in einem polaren Lösungsmittel, wie N-Methylpyrrolidinon, in Gegenwart einer starken Base, wie Natrium-bis(trimethylsilyl)amid, durchgeführt. Entschützen des Produkts ergibt danach das Amin 82.5. Alternativ wird das N-geschützte Carbinol 82.2 in das korrespondierende Bromid 82.6 umgewandelt, etwa durch Reaktion mit N-Bromacetamid und Triphenylphosphin. Die Bromverbindung wird danach über eine Arbusow-Reaktion, wie obenstehend beschrieben, mit einem Trialkylphosphit umgesetzt, um das Phosphonat 82.8 zu ergeben, welches nach Entschützen das Amin 82.9 liefert.

[0432] Als Beispiel wird 2-Amino-(3-fluorphenyl)ethanol 82.10, hergestellt, wie in der DE 4443892 beschrieben, in das BOC-Derivat 82.11 umgewandelt. Letztere Verbindung wird anschließend in Dimethylformamid bei 100 °C mit einem Dialkylbromomethylphosphonat 82.12 (Aldrich) und Natriumhydrid umgesetzt, um das Etherprodukt 82.13 zu ergeben. Das Entfernen der BOC-Gruppe ergibt danach das Amin 82.14.

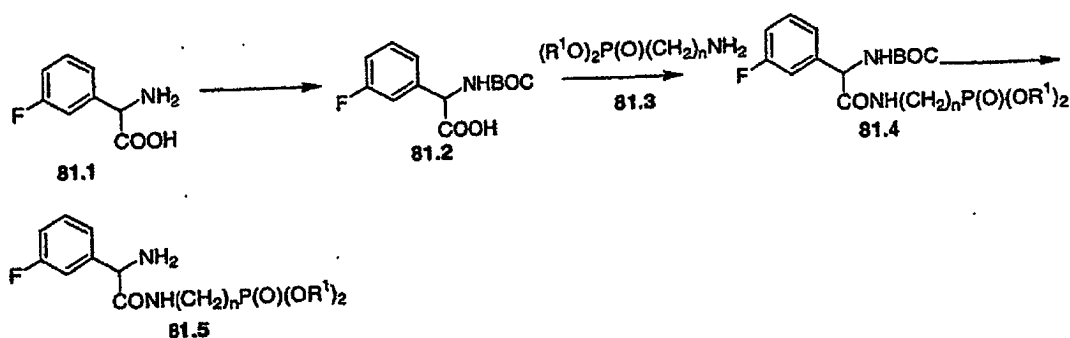
[0433] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Carbinole 82.1 und/oder verschiedener Phosphonate 82.3 an Stelle des Carbinols 82.10 werden die korrespondierenden Produkte 82.5 erhalten.

[0434] Als ein weiteres Beispiel wird das BOC-geschützte Produkt Carbinol 82.11 mit Kohlenstofftetrabromid und Triphenylphosphin umgesetzt, um die Bromverbindung 82.15 zu erhalten. Das Material wird mit einem Überschuss an Trialkylphosphit 82.7 auf 120 °C erhitzt, um das Phosphonat 82.16 zu ergeben. Entschützen ergibt danach das Amin 82.17.

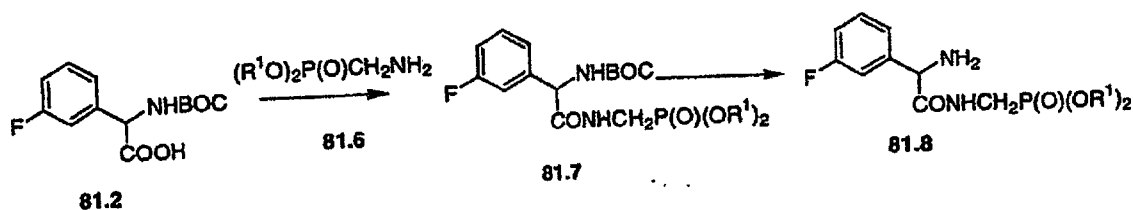
[0435] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Carbinole 82.2 und/oder verschiedener Phosphonate 82.7 an Stelle des Carbinols 82.11 werden die korrespondierenden Produkte 82.9 erhalten.

Schema 81

Verfahren

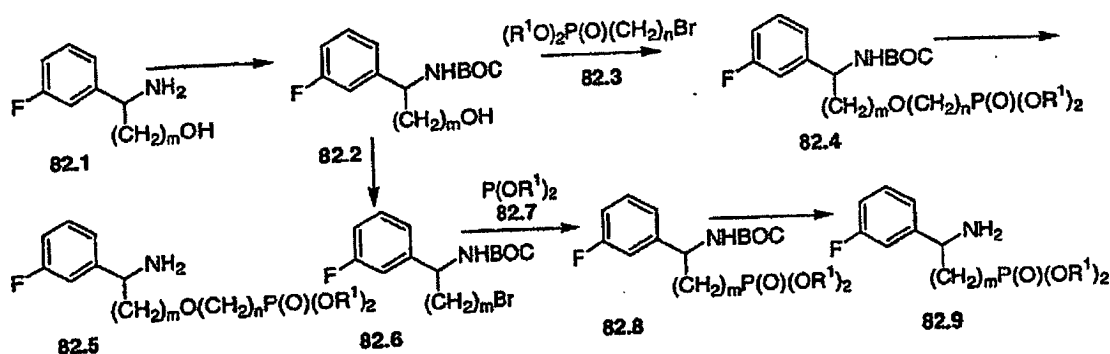


Beispiel

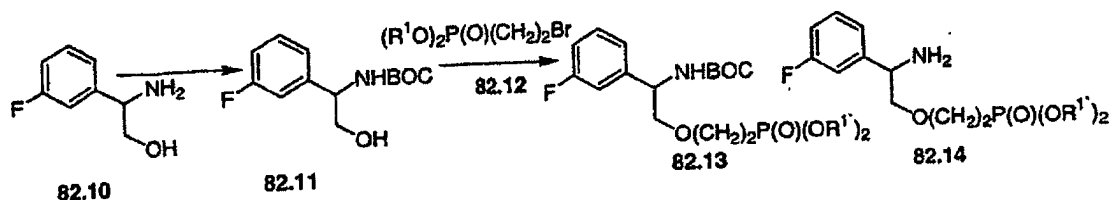


Schema 82

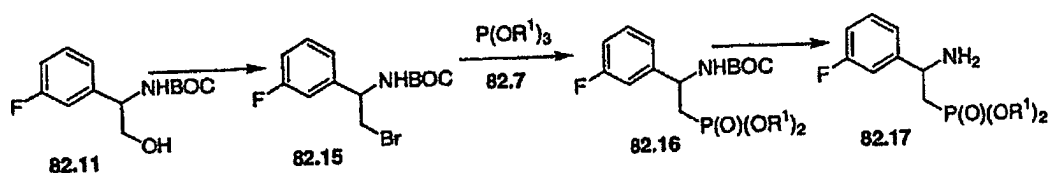
Verfahren



Beispiel 1



Beispiel 2



Herstellung von phosphonathaltigen tert.-Butanolderivaten 30.1

[0436] Die Schemata 83 bis 86 beschreiben die Herstellung von tert.-Butanolderivaten 30.1, welche bei der Herstellung der Phosphonatester 5 verwendet werden.

[0437] Schema 83 zeigt die Herstellung von tert.-Butanolderivaten, in denen das Phosphonat über eine Alkylkette angebunden ist. In dieser Prozedur wird ein Bromalkylcarbinol 83.1 über eine Arbusow-Reaktion mit einem Trialkylphosphit 83.2 umgesetzt, um das Phosphonat 83.3 zu erhalten.

[0438] Als Beispiel werden 4-Brom-2-methyl-butan-2-ol 83.4, hergestellt, wie in Bioorg.Med.Chem.Lett. 2001, 9, 525, beschrieben, und ein Trialkylphosphit 83.2 auf etwa 120 °C erhitzt, um das Phosphonat 83.5 herzustellen.

[0439] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Bromverbindungen 83.1 und/oder verschiedener Phosphite 83.2 an Stelle der Bromverbindung 83.4 werden die korrespondierenden Produkte 83.3 erhalten.

[0440] Schema 84 zeigt die Herstellung von tert.-Butanolderivaten, in denen das Phosphonat über eine Amidverknüpfung angebunden ist. In dieser Prozedur wird eine Carbonsäure 84.1 mit einem Dialkylaminoalkylphosphonat 84.2 gekuppelt, um das Amid 84.3 zu erhalten. Die Reaktion wird unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen (Schema 1) für die Herstellung von Amiden durchgeführt.

[0441] Als Beispiel werden äquimolare Mengen von 3-Hydroxy-3-methylbuttersäure 84.4 (Fluka) und ein Dialkylaminoethylphosphonat 84.5, dessen Herstellung in J.Org.Chem. 2000, 65, 676, beschrieben ist, in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt, um das Amid 84.6 zu ergeben.

[0442] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Carbonsäuren 84.1 und/oder verschiedener Amine 84.2 an Stelle des Carbonsäure 84.4 werden die korrespondierenden Produkte 84.3 erhalten.

[0443] Schema 85 zeigt die Herstellung von tert.-Butanolderivaten, in denen das Phosphonat über ein Heteroatom und eine Alkylenkette angebunden ist. In dieser Prozedur wird ein hydroxy-, mercapto- oder aminosubstituiertes Carbinol 85.1 mit einem Dialkylbromalkylphosphonat 85.2 umgesetzt, um die Ether-, Thioether- oder Aminoprodukte 85.3 zu erhalten. Die Reaktion wird in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Natriumhydrid oder Cäsiumcarbonat, durchgeführt.

[0444] Als Beispiel wird 4-Mercapto-2-methyl-butan-2-ol 85.4, hergestellt, wie in Bioorg.Med.Chem.Lett. 1999, 9, 1715, beschrieben, in Tetrahydrofuran, welches Cäsiumcarbonat enthält, mit einem Dialkylbrombutylphosphonat 85.5, dessen Herstellung in Synthesis 1994, 9, 909, beschrieben ist, umgesetzt, um den Thioether 85.6 zu liefern.

[0445] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Alkohole, Thiole oder Amine 85.1 und/oder verschiedener Bromide 85.2 an Stelle des Thiols 85.4 werden die korrespondierenden Produkte 85.3 erhalten.

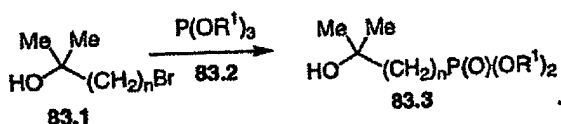
[0446] Schema 86 zeigt die Herstellung von tert.-Butanolderivaten, in denen das Phosphonat über einen Stickstoff und eine Alkylenkette angebunden ist. In dieser Prozedur wird ein Hydroxylaldehyd 86.1 unter reduzierenden Aminierungsbedingungen, wie obenstehend beschrieben (Schema 55), mit einem Dialkylaminoalkylphosphonat 86.2 umgesetzt, um das Amin 86.3 zu erhalten.

[0447] Als Beispiel wird 3-Hydroxy-3-methylbutyraldehyd 86.4 und ein Dialkylaminoethylphosphonat 86.5, dessen Herstellung in J.Org.Chem. 2000, 65, 676, beschrieben ist, in Gegenwart von Natriumtriacetoxymborhydrid umgesetzt, um das Amin 86.6 zu liefern.

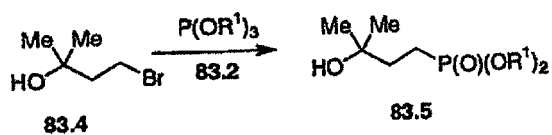
[0448] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Aldehyde 86.1 und/oder verschiedener Amine 86.2 an Stelle des Aldehyds 86.4 werden die korrespondierenden Produkte 86.3 erhalten.

Schema 83

Verfahren

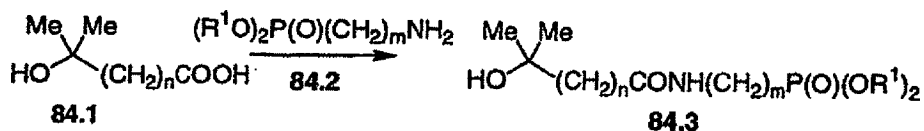


Beispiel

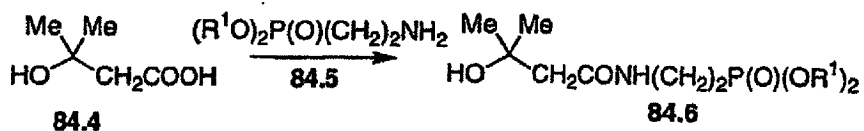


Schema 84

Verfahren

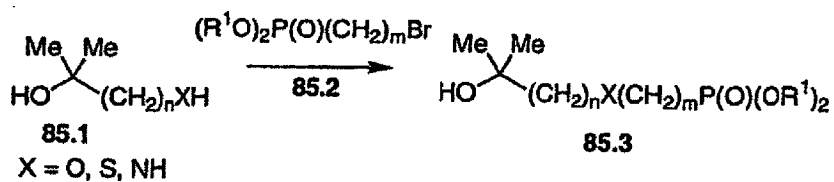


Beispiel

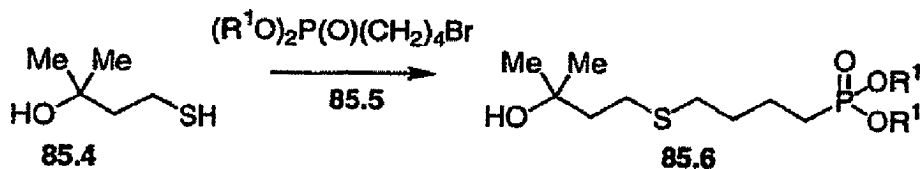


Schema 85

Verfahren

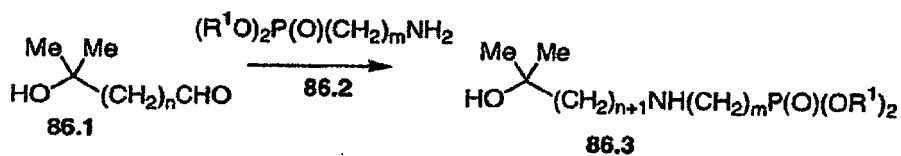


Beispiel

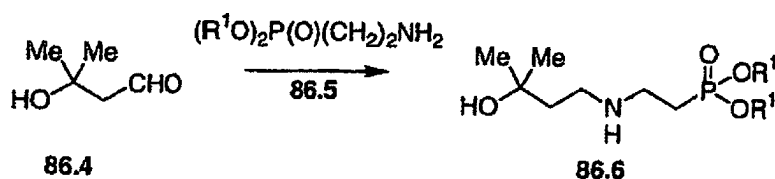


Schema 86

Verfahren



Beispiel



Herstellung phosphonathaltiger Benzylcarbamate 43.4

[0449] Die Schemata 87 bis 91 beschreiben Verfahren zur Herstellung der Benzylcarbamate 43.4, welche bei der Herstellung der Phosphonatester 9 verwendet werden. Die Benzylalkohole werden durch Reduktion der korrespondierenden Benzaldehyde erhalten, deren Herstellung in den Schemata 87 bis 90 beschrieben wird.

[0450] Schema 87 beschreibt die Herstellung von Benzaldehydphosphonaten 87.3, in denen die Phosphonatgruppe mittels einer Alkylenkette, welche ein Stickstoffatom enthält, angebunden ist. In dieser Prozedur wird ein Benzol-dialdehyd 87.1 unter reduzierenden Aminierungsbedingungen, wie obenstehend in Schema 55 beschrieben, mit einer äquimolaren Menge eines Dialkylaminoalkylphosphonates 87.2 umgesetzt, um das Phosphonatprodukt 87.3 zu erhalten.

[0451] Als Beispiel wird Benzol-1,3-dialdehyd 87.5 mit einem Dialkylaminopropylphosphonat 87.5 (Acros) und Natriumtriacetoxoborhydrid umgesetzt, um das Produkt 87.6 zu liefern.

[0452] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Benzol-dialdehyde 87.1 und/oder verschiedener Phosphonate 87.2 an Stelle des Benzol-1,2-dicarboxyaldehyds 87.4 werden die korrespondierenden Produkte 87.3 erhalten.

[0453] Schema 88 beschreibt die Herstellung von Benzaldehydphosphonaten, welche entweder direkt oder aber mittels einer gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoffkette an den Benzolring angebunden sind. In dieser Prozedur wird ein Brombenzaldehyd 88.1 so, wie obenstehend beschrieben, mit einem Dialkylalkenylphosphonat 88.2 gekuppelt, um das Alkenylphosphonat 88.3 zu liefern. Optional wird das Produkt reduziert, um den gesättigten Phosphonatester 88.4 zu erhalten. Alternativ wird der Brombenzaldehyd wie obenstehend beschrieben mit einem Dialkylphosphit 88.5 gekuppelt, um das Formylphenylphosphonat 88.6 zu erhalten.

[0454] Als Beispiel wird, wie in Beispiel 1 gezeigt, 3-Brombenzaldehyd 88.7 mit einem Dialkylpropenylphosphonat 88.8 (Aldrich) gekuppelt, um das Propenylprodukt 88.9 zu ergeben. Optional wird das Produkt reduziert, etwa unter Verwendung von Diimid, um das Propylphosphonat 88.10 zu liefern.

[0455] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Brombenzaldehyde 88.1 und/oder verschiedener Alkenylphosphonate 88.2 an Stelle des 3-Brombenzaldehyds 88.7 werden die korrespondierenden Produkte 88.3 und 88.4 erhalten.

[0456] Alternativ wird, wie in Beispiel 2 gezeigt, 4-Brombenzaldehyd in Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit einem Dialkylphosphit 88.5 gekuppelt, um das 4-Formylphenylphosphonat-Produkt 88.12 zu bilden.

[0457] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Brombenzaldehyde 88.1 an Stelle des 4-Brombenzaldehyds 88.11 werden die korrespondierenden Produkte 88.6 erhalten.

[0458] Schema 89 beschreibt die Herstellung von Formylphenylphosphonaten, in denen der Phosphonatrest über Alkylketten angebunden ist, welche zwei Heteroatome O, S oder N enthalten. In dieser Prozedur wird ein Formylphenoxy-, Phenylthio- oder Phenylamino-Alkanol, -Alkanthiol oder -Alkylamin 89.1 mit einer äquimolaren Menge eines Dialkylhalogenalkylphosphonats 98.2 umgesetzt, um das Phenoxy-, Phenylthio- oder Phenylaminophosphonatprodukt 89.3 zu erhalten. Die Alkylierungsreaktion wird in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Acetonitril, in Gegenwart einer Base ausgeführt. Die zu verwendende Base hängt von der Natur des Nucleophils 89.1 ab. In den Fällen, in denen Y für O steht, wird eine starke Base, wie Natriumhydrid oder Lithiumhexamethyldisilazid, verwendet. In den Fällen, in denen Y für S oder N steht, wird eine Base wie Cäsiumcarbonat oder Dimethylaminopyridin verwendet.

[0459] Als Beispiel wird 2-(4-Formylphenylthio)ethanol 89.4, hergestellt, wie in *Macromolecules* 1991, 24, 1710, beschrieben, in Acetonitril bei 60 °C mit einem molaren Äquivalent eines Dialkyliodmethylphosphonats 89.5 (Lancaster) umgesetzt, um das Etherprodukt 86.6 zu ergeben.

[0460] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Carbinole, Thiole oder Amine 89.1 und/oder verschiedener Halogenalkylphosphonate 89.2 an Stelle des Carbinols 89.4 werden die korrespondierenden Produkte 89.3 erhalten.

[0461] Schema 90 beschreibt die Herstellung von Formylphenylphosphonaten, in denen die Phosphonatgruppe mit dem Benzolring mittels eines aromatischen oder heteroaromatischen Rings verknüpft ist. In dieser Prozedur wird eine Formylbenzolboronsäure 90.1 in Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit einem molaren Äquivalent eines Dibromarens, 90.2, in dem die Gruppe Ar eine aromatische oder eine heteroaromatische Gruppe ist, gekuppelt. Die Kupplung von Arylboronaten mit Aryl-bromiden zur Herstellung von Diarylverbindungen wird in *Palladium Reagents and Catalysts*, J. Tsuji, Wiley 1995, S. 218, beschrieben. Die Komponenten werden in einem polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators und Natriumbicarbonat umgesetzt. Das Produkt 90.3 wird anschließend mit einem Dialkylphosphit 90.4 gekuppelt, wie obenstehend (Schema 50) beschrieben, um das Phosphonat 90.5 zu erhalten.

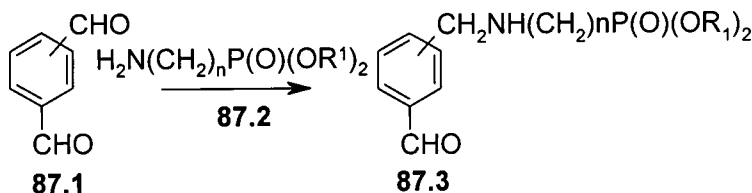
[0462] Als Beispiel wird 4-Formylbenzolboronsäure 90.6 mit 2,5-Dibromthiophen 90.7 gekuppelt, um das Phenylthiophenprodukt 90.8 zu ergeben. Diese Verbindung wird anschließend mit dem Dialkylphosphit 90.4 zum Thienylphosphonat 90.9 gekuppelt.

[0463] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Dibromarene 90.2 und/oder verschiedener Formylphenylboronate 90.1 an Stelle des Dibromthiophens 90.7 werden die korrespondierenden Produkte 90.5 erhalten.

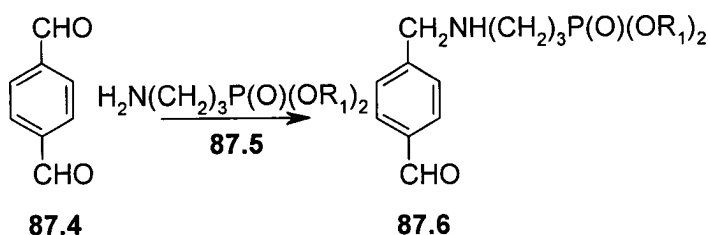
[0464] Schema 91 beschreibt die Herstellung von Benzylcarbamaten 43.4, die bei der Herstellung der Phosphonatester 9 verwendet werden. In dieser Prozedur werden die substituierten Benzaldehyde 91.1, hergestellt, wie in den Schemata 97 bis 90 beschrieben, in die korrespondierenden Benzylalkohole 91.2 umgewandelt. Die Reduktion von Aldehyden zu Alkoholen ist in *Comprehensive Organic Transformations*, von R. C. Larock, VCH, 1989, S. 527ff, beschrieben. Die Umwandlung wird durch die Verwendung von Reduktionsmitteln, wie Natriumborhydrid, Lithium-Aluminium-tri-tertiärbutoxyhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid und dergleichen, bewirkt. Der resultierende Benzylalkohol wird anschließend mit dem Aminoester 91.3 umgesetzt, um das Carbamat 91.4 zu erhalten. Die Reaktion wird unter den Bedingungen durchgeführt, wie sie obenstehend, Schema 98, beschrieben sind. Zum Beispiel wird der Benzylalkohol mit Carbonyldiimidazol umgesetzt, um ein Benzylloxycarbonyldimidazol-Zwischenprodukt herzustellen, und das Zwischenprodukt wird mit dem Aminoester 91.3 umgesetzt, um das Carbamat 91.4 zu ergeben. Der Methylester wird danach hydrolysiert, um die Carbonsäure 43.4 zu erhalten.

Schema 87

Verfahren

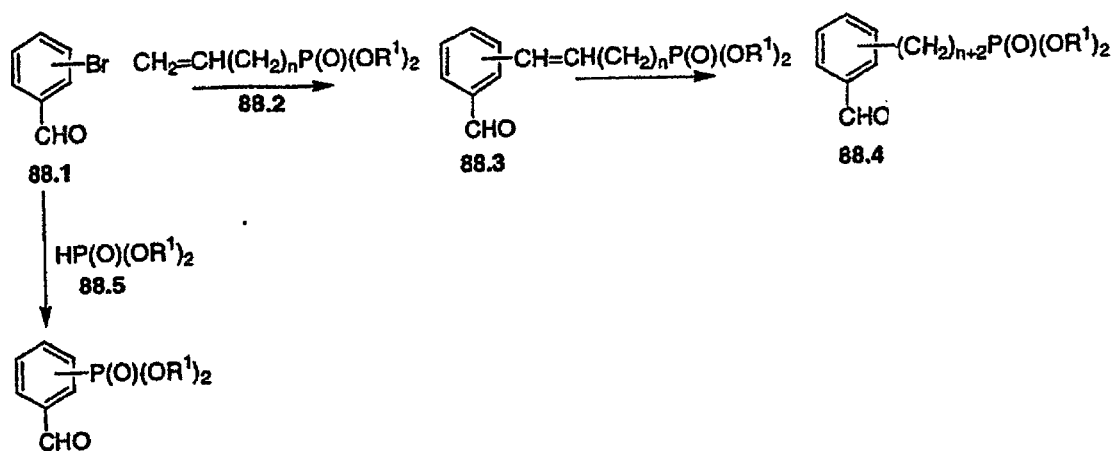


Beispiel

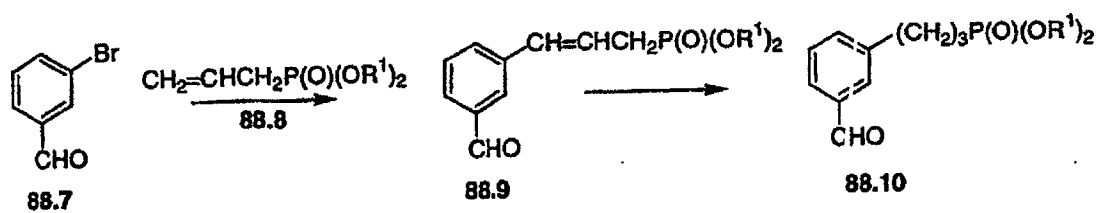


Schema 88

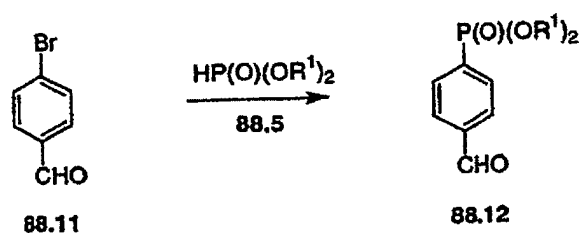
Verfahren



Beispiel 1

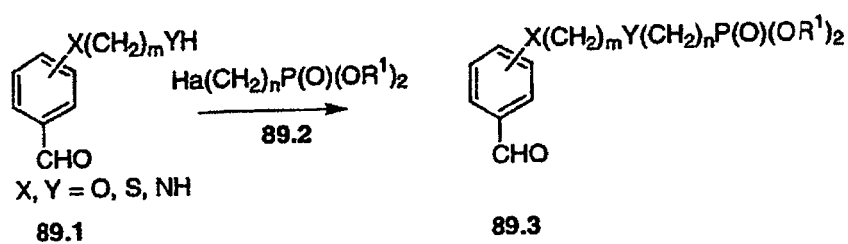


Beispiel 2

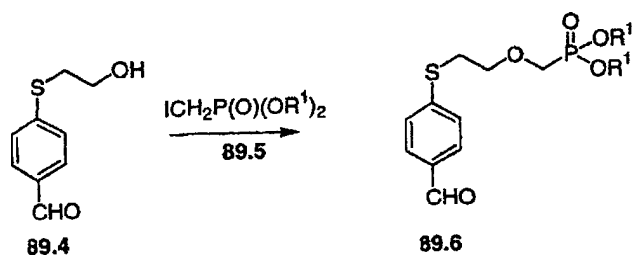


Schema 89

Verfahren

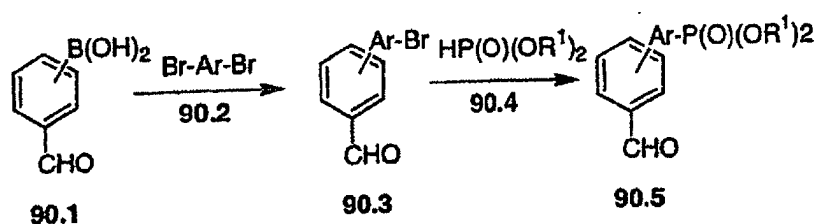


Beispiel

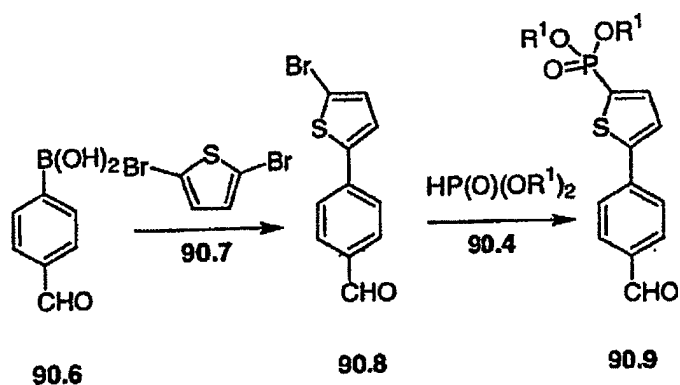


Schema 90

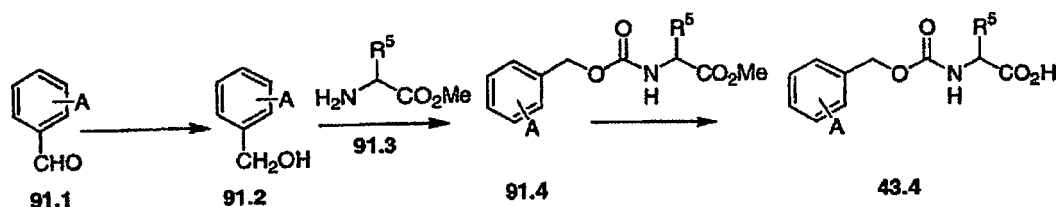
Verfahren



Beispiel



Schema 91



Herstellung von phosphonathaltigen Benzolsulfonylchloriden 20.2

[0465] Die Schemata 92 bis 97 beschreiben Verfahren zur Herstellung der Sulfonylchloride 20.2, die bei der Herstellung der Phosphonatester 4 verwendet werden. Sulfonsäuren und/oder Sulfonylhalogenide werden durch Oxidation der bestehenden Thiole erhalten, wie in Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, S. 813, und in Tet. 1965, 21, 2271 beschrieben. Beispielsweise werden die gemäß der Schemata 63 bis 72 erhaltenen phosphonathaltigen Thiole durch Oxidation mit Brom in wässriger organischer Lösung in die korrespondierenden Sulfonsäuren umgewandelt, wie in J. Am. Chem. Soc. 1937, 59, 11, be-

schrieben, oder durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid, wie in Rec. Trav. Chim 1935, 54, 205, oder durch Reaktion mit Sauerstoff in alkalischer Lösung, wie in Tet. Lett. 1963, 1131 beschrieben, oder unter Verwendung von Kaliumsuperoxid, wie in Aus. J. Chem. 1984, 37, 2231, beschrieben. Die Schemata 92 bis 96 beschreiben die Herstellung phosphonatsubstituierter Benzolsulfonsäuren, Schema 97 beschreibt die Umwandlung von Sulfonsäuren in die korrespondierenden Sulfonylchloride. Alternativ können die Thiole als Zwischenprodukte, falls hergestellt, direkt in die Sulfonylchloride umgewandelt werden, wie in Schema 97a beschrieben.

[0466] Schema 92 zeigt die Herstellung unterschiedlich substituierter Benzolsulfonsäuren, in denen die Phosphonatgruppe direkt an den Benzolring angebunden ist. In dieser Prozedur wird ein bromsubstituiertes Benzolthiol 92.1 wie obenstehend beschrieben geschützt. Das geschützte Produkt 92.2 wird danach in der Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit einem Dialkylphosphit 92.3 umgesetzt, um das korrespondierende Phosphonat 92.4 zu ergeben. Die Thiolgruppe wird anschließend entschützt, um das Thiol 92.5 zu erhalten, und diese Verbindung wird zur Sulfonsäure 92.6 oxidiert.

[0467] Als Beispiel wird 4-Brombenzolthiol 92.7 durch Reaktion mit 1-Adamantanol in Trifluoressigsäure in das S-Adamantylderivat 92.8 umgewandelt, wie in Chem. Pharm. Bull. 1978, 26, 1576, beschrieben. Das Produkt wird danach mit einem Dialkylphosphit und einem Palladiumkatalysator umgesetzt, wie obenstehend beschrieben, um das Phosphonat 92.9 zu erhalten. Die Adamantylgruppe wird anschließend durch Reaktion mit Quecksilberacetat in Trifluoressigsäure entfernt, wie in Chem. Pharm. Bull. 1978, 26, 1576, beschrieben. Das Produkt wird danach mit Brom in wässriger Lösung umgesetzt, um die Sulfonsäure 82.11 herzustellen.

[0468] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Thiole 92.1 und/oder verschiedener Dialkylphosphite 92.3 an Stelle des Thiols 92.7 werden die korrespondierenden Produkte 92.6 erhalten.

[0469] Schema 93 zeigt die Herstellung von aminosubstituierten Benzolsulfonsäuren, in denen die Phosphonatgruppe über eine Alkoxygruppe angebunden ist. In dieser Prozedur wird eine hydroxylaminosubstituierte Benzolsulfonsäure 93.1 mit einem Dialkylbromalkylphosphonat 93.2 umgesetzt, um den Ether 93.3 zu liefern. Die Reaktion wird in einem polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, durchgeführt. Die Ausbeute des Produkts 93.3 wird durch Behandlung des rohen Reaktionsprodukts mit verdünnter wässriger Base, um die gebildeten Sulfonsäureester zu hydrolysieren, verbessert.

[0470] Als Beispiel wird 3-Amino-4-hydroxybenzolsulfonsäure 93.4 (Fluka) mit einem Dialkylbrompropylphosphonat 93.5, hergestellt, wie in J.Am.Chem.Soc. 2000, 122, 1554, beschrieben, in kaliumcarbonathaltigem Dimethylformamid umgesetzt, gefolgt von der Zugabe von Wasser, um den Ether 93.6 herzustellen.

[0471] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Phenole 93.1 und/oder verschiedener Phosphonate 93.2 an Stelle des Phenols 93.4 werden die korrespondierenden Produkte 93.3 erhalten.

[0472] Schema 94 zeigt die Herstellung von methoxylsubstituierten Benzolsulfonsäuren, in denen die Phosphonatgruppe über eine Amidgruppe angebunden ist. In dieser Prozedur wird eine methoxyaminosubstituierte Benzolsulfonsäure 94.1 so, wie obenstehend für die Herstellung von Amiden beschrieben, mit einem Dialkylcarboxyalkylphosphonat 94.2 umgesetzt, um das Amid 94.3 zu erhalten.

[0473] Als Beispiel wird 3-Amino-4-methoxybenzolsulfonsäure 94.4 (Acros) in einer Lösung von Dimethylformamid mit einer Dialkylphosphonessigsäure 94.2 (Aldrich) und Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt, um das Amid 94.6 herzustellen.

[0474] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Amine 94.1 und/oder verschiedener Phosphonate 94.2 an Stelle des Amins 94.4 werden die korrespondierenden Produkte 94.3 erhalten.

[0475] Schema 95 beschreibt die Herstellung substituierter Benzolsulfonsäuren, in denen die Phosphonatgruppe mittels einer gesättigten oder ungesättigten Alkylengruppe angebunden ist. In dieser Prozedur wird eine halogensubstituierte Benzolsulfonsäure 95.1 über eine palladiumkatalysierte Heck-Reaktion mit einem Dialkylalkenylphosphonat 95.2 umgesetzt, um das Phosphonat 95.3 zu erhalten. Optional wird das Produkt reduziert, etwa durch katalytische Hydrierung über einen Palladiumkatalysator, um das gesättigte Analogon 95.4 zu ergeben.

[0476] Als Beispiel wird 4-Amino-3-chlorbenzolsulfonsäure 95.5 (Acros) in einer Lösung von N-Methylpyrrolidon bei 80 °C mit einem Dialkylvinylphosphonat 95.6 (Aldrich), Palladium(II)chlorid-bis(acetonitril), Natriumacetat und Tetraphenylphosphoniumchlorid umgesetzt, wie in Ang.Chem.Int.Ed.Engl 1998, 37, 481, beschrieben, um das olefinische Produkt 95.7 herzustellen. Katalytische Hydrierung unter Verwendung von Katalysators, bestehend aus 5% Palladium auf Kohlenstoff, ergibt danach das gesättigte Analogon 95.8.

[0477] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Chloride 95.1 und/oder verschiedener Phosphonate 95.2 an Stelle der Chlorverbindung 95.5 werden die korrespondierenden Produkte 95.3 und 95.4 erhalten.

[0478] Schema 96 zeigt die Herstellung von Benzolsulfonsäuren, in denen die Phosphonatgruppe mittels einer Amidverknüpfung angebunden ist. In dieser Prozedur wird ein aminocarboxysubstituiertes Benzolthiol 96.1 mit einem Dialkylaminoalkylphosphonat 96.2 gekuppelt, um das Amid 96.3 herzustellen. Das Produkt wird danach wie obenstehend beschrieben oxidiert, um die korrespondierende Sulfonsäure 96.4 zu ergeben.

[0479] Als Beispiel wird 2-Amino-5-mercaptobenzoessäure 96.5, hergestellt, wie in Pharmazie 1973, 28, 433, beschrieben, mit einem Dialkylaminoethylphosphonat 96.6 und Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt, um das Amid 96.7 herzustellen. Das Produkt wird danach oxidiert, um die Sulfonsäure 96.8 zu ergeben.

[0480] Unter Anwendung der obenstehenden Verfahren, aber bei Verwendung verschiedener Säuren 96.1 und/oder verschiedener Phosphonate 96.2 an Stelle der Carbonsäure 96.5 werden die korrespondierenden Produkte 96.4 erhalten.

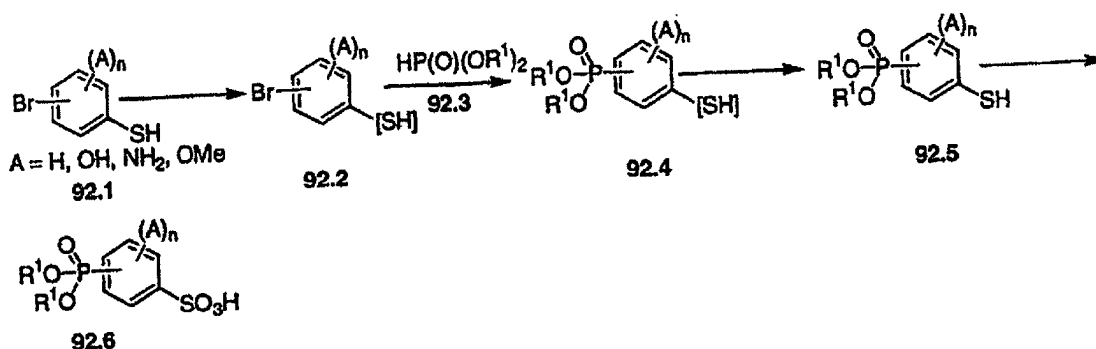
[0481] Schema 97 beschreibt die Umwandlung von Benzolsulfonsäuren in die korrespondierenden Sulfonylchloride. Die Umwandlung von Sulfonsäuren in Sulfonylchloride wird in Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, S. 821 beschrieben. Die Umwandlung wird durch Verwendung von Reagenzien wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid bewirkt.

[0482] Als Beispiel werden, wie in Schema 97 zu sehen, die unterschiedlich substituierten phosphonathaltigen Benzolsulfonsäuren 97.1, hergestellt wie obenstehend beschrieben, mit Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid und dergleichen umgesetzt, um die korrespondierenden Sulfonylchloride 97.2 herzustellen.

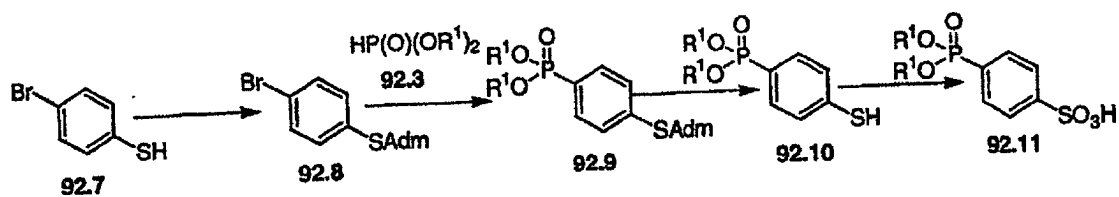
[0483] Schema 97a beschreibt die Umwandlung von Thiolen in die korrespondierenden Sulfonylchloride, welche bei allen Thiol-Zwischenprodukten in den Schemata 92 bis 96 vorgenommen werden kann. Das Thiol wird, wie in Synthesis 1987, 4, 409, oder J.Med.Chem. 1980, 12, 1376, beschrieben, oxidiert, um das Sulfonylchlorid direkt zu erhalten. Zum Beispiel ergibt die Behandlung des geschützten Thiols 97a.1, hergestellt aus 96.7 unter Verwendung von Standardschutzgruppen für Amine, wie in Green and Wuts, Third Edition, Kap. 7, beschrieben, mit HCl und Chlor das Sulfonylchlorid 97a.2. Alternativ ergibt die Behandlung von 92.10 unter den gleichen Bedingungen das Sulfonylchlorid 97a.3.

Schema 92

Verfahren

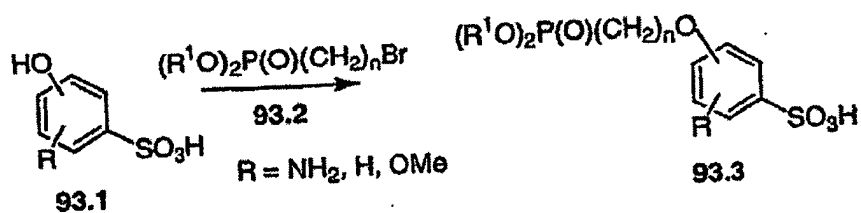


Beispiel

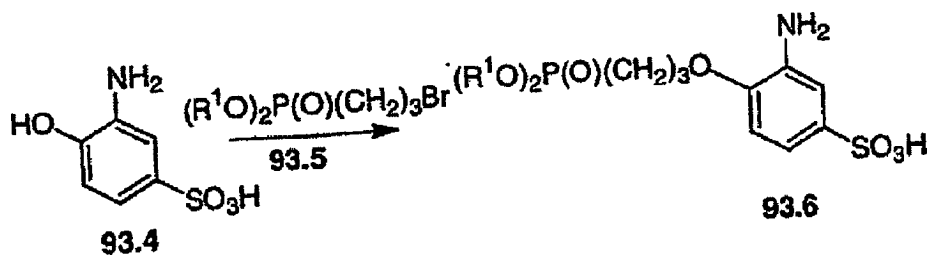


Schema 93

Verfahren

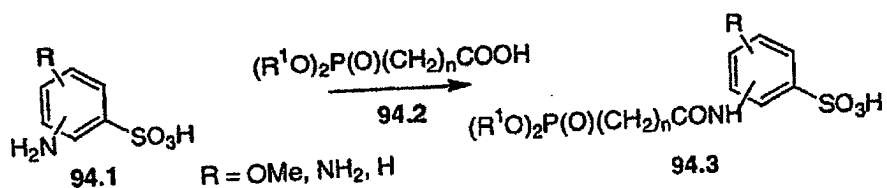


Beispiel

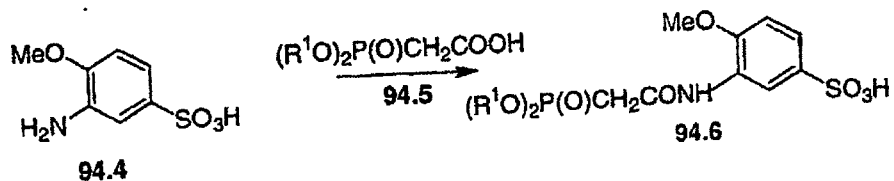


Schema 94

Verfahren

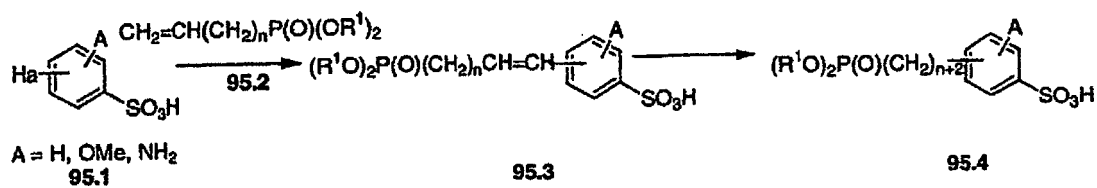


Beispiel

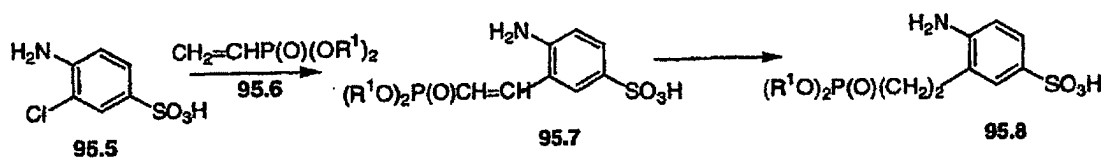


Schema 95

Verfahren

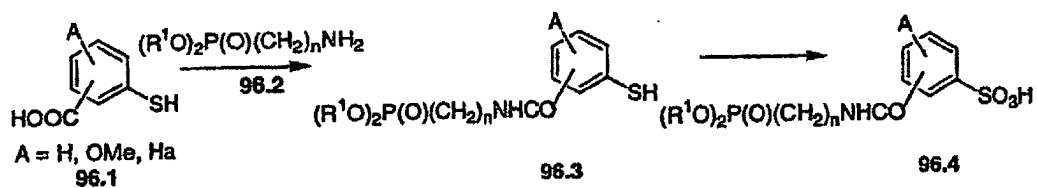


Beispiel

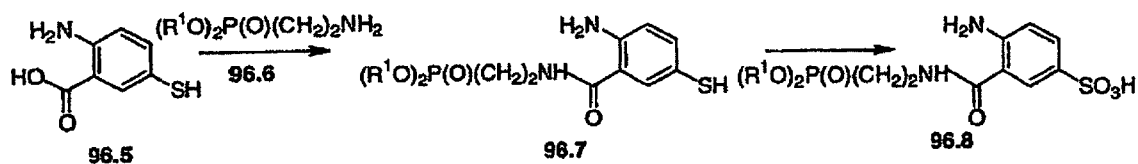


Schema 96

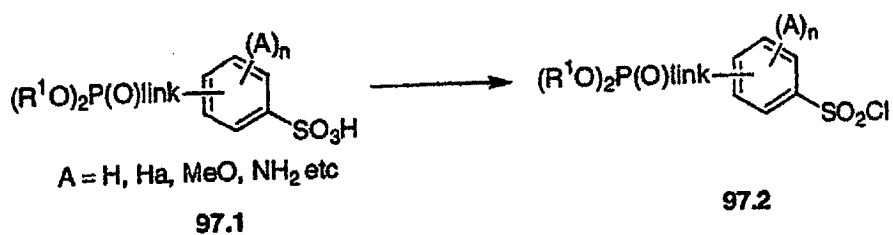
Verfahren



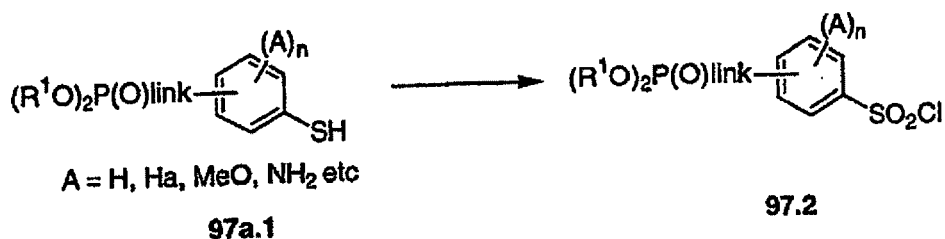
Beispiel



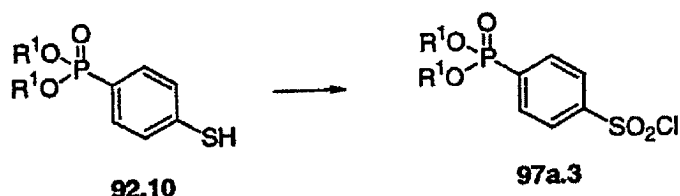
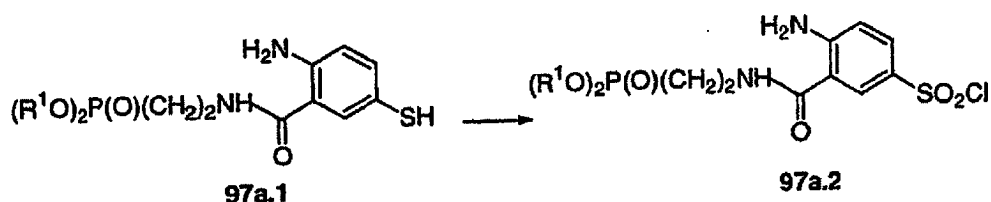
Schema 97



Schema 97a



Beispiel



Herstellung von Carbamaten

[0484] Die Phosphonatester 1 bis 4, in denen R^4 formal von den in Übersicht 5c gezeigten Carbonsäuren abgeleitet ist, und die Phosphonatester 5 und 9 enthalten eine Carbamatverknüpfung. Die Herstellung von Carbamaten wird in Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A. R. Katritzky, Herausg., Pergamon 1995, Vol. 6, S. 416 ff, und in Organic Functional Group Preparations, S. R. Sandler und W. Karo, Academic Press 1986, S. 260 ff, beschrieben.

[0485] Schema 98 beschreibt verschiedene Verfahren, mit denen die Carbamatverknüpfung synthetisiert wird. Wie in Schema 98 gezeigt, wird in der allgemeinen Reaktion zur Herstellung von Carbamaten ein Carbinol 98.1 wie obenstehend beschrieben in das aktivierte Derivat 98.2, in dem lv eine Abgangsgruppe, wie Halogen, Imidazolyl, Benztriazolyl und dergleichen ist, umgewandelt. Das aktivierte Derivat 98.2 wird danach mit einem Amin 98.3 umgesetzt, um das Carbamatprodukt 98.4 zu erhalten. Die Beispiele 1 bis 7 in Schema 98 zeigen Verfahren, wie die allgemeine Reaktion bewirkt wird. Die Beispiele 8 bis 10 beschreiben alternative Verfahren zur Herstellung von Carbamaten.

[0486] Schema 98, Beispiel 1 beschreibt die Herstellung von Carbamaten unter Verwendung eines Chlorformyl-Derivats des Carbinols 98.1. In dieser Prozedur wird das Carbinol in einem inerten Lösungsmittel, wie Toluol, bei etwa 0°C mit Phosgen, wie in Org.Syn.Coll.Vol. 3 1965, 167, beschrieben, oder mit einem äquivalenten Reagens, wie Trichlormethoxychlorformiat, wie in Org.Syn.Coll.Vol. 6 1988, 715, beschrieben, umgesetzt, um das Chlorformiat 98.6 zu erhalten. Letztere Verbindung wird danach mit der Aminkomponente 98.3 in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base umgesetzt, um das Carbamat 98.7 zu liefern. Zum Beispiel wird die Chlorformylverbindung 98.6 mit dem Amin 98.3 in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart von wässrigem Natriumhydroxid, wie in Org.Syn.Coll.Vol. 3 1965, 167, beschrieben, umgesetzt, um das Carbamat 98.7 zu erhalten. Alternativ wird die Reaktion in Dichlormethan in Gegenwart einer organischen Base, wie Diisopropylethylamin oder Dimethylaminopyridin, durchgeführt.

[0487] Schema 98, Beispiel 2 zeigt die Reaktion der Chlorformiatverbindung 98.6 mit Imidazol, um das Imidazolid 98.8 herzustellen. Das Imidazolidprodukt wird danach mit dem Amin 98.3 umgesetzt, um das Carbamat 98.7 zu ergeben. Die Herstellung des Imidazolids erfolgt in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei 0°C , und die Herstellung des Carbamats erfolgt in einem vergleichbaren Lösungsmittel bei Umgebungstemperatur, optional in Gegenwart einer Base, wie Dimethylaminopyridin, wie in J. Med. Chem 1989, 32,

357, beschrieben.

[0488] Schema 98, Beispiel 3, zeigt die Reaktion des Chlorformiats 98.6 mit einer aktivierten Hydroxylverbindung $R''OH$, um den gemischten Carbonatester 98.10 zu erhalten. Die Reaktion wird in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Ether oder Dichlormethan, in Gegenwart einer Base, wie Dicyclohexylamin oder Triethylamin, durchgeführt. Die Hydroxylverbindung $R''OH$ ist ausgewählt aus der in Schema 98 gezeigten Gruppe der Verbindungen 98.19 bis 98.24 und ähnlichen Verbindungen. Ist zum Beispiel die Komponente $R''OH$ Hydroxybenztriazol 98.19, N-Hydroxysuccinimid 98.20 oder Pentachlorphenol 98.21, wird das Mischcarbonat 98.10 durch Reaktion des Chlorformiats mit der Hydroxylverbindung in einem etherischen Lösungsmittel in Gegenwart von Dicyclohexylamin erhalten, wie in Can.J.Chem. 1982, 60, 976, beschrieben. Eine ähnliche Reaktion, bei der die Komponente $R''OH$ für Pentafluorphenol 98.22 oder 2-Hydroxypyridin 98.23 steht, wird in einem etherischen Lösungsmittel in Gegenwart von Triethylamin durchgeführt, wie in Syn. 1986, 303, und in Chem. Ber. 1985, 118, 468, beschrieben.

[0489] Schema 98, Beispiel 4 beschreibt die Herstellung von Carbamaten, bei der ein Alkyloxycarbonylimidazol 98.8 verwendet wird. In dieser Prozedur wird ein Carbinol 98.5 mit einer äquimolaren Menge an Carbonyldiimidazol 98.11 umgesetzt, um das Zwischenprodukt 98.8 herzustellen. Die Reaktion wird in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Tetrahydrofuran, durchgeführt. Das Acycloxyimidazol 98.8 wird danach mit einer äquimolaren Menge des Amin $R'NH_2$ umgesetzt, um das Carbamat 98.7 zu erhalten. Die Reaktion wird in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan ausgeführt, wie in Tet. Lett. 2001, 42, 5227, beschrieben, um das Carbamat 98.7 zu erhalten.

[0490] Schema 98, Beispiel 5, beschreibt die Herstellung von Carbamaten über eine Zwischenstufe, das Alkoxycarbonylbenztriazol 98.13. In dieser Prozedur wird ein Carbinol ROH bei Umgebungstemperatur mit einer äquimolaren Menge an Benztriazolcarbonylchlorid 98.12 umgesetzt, um das Alkoxycarbonylprodukt 98.13 zu erhalten. Die Reaktion wird in einem organischen Lösungsmittel, wie Benzol oder Toluol, in Gegenwart eines tertiärenamins, wie Triethylamin, ausgeführt, wie in Syn. 1977, 704, beschrieben. Das Produkt wird danach mit dem Amin $R'NH_2$ umgesetzt, um das Carbamat 98.7 zu erhalten. Die Reaktion wird in Toluol oder Ethanol, bei Temperaturen von Umgebungstemperatur bis ca. 80 °C durchgeführt, wie in Syn. 1977, 707, beschrieben.

[0491] Schema 98, Beispiel 6 beschreibt die Herstellung von Carbamaten, bei der ein Carbonat $(R''O)_2CO$, 98.14, mit einem Carbinol 98.5 reagiert, um das Alkyloxycarbonyl-Zwischenprodukt 98.15 zu erhalten. Letzteres Reagens wird danach mit dem Amin $R'NH_2$ umgesetzt, um das Carbamat 98.7 zu liefern. Das Verfahren, bei dem das Reagens 98.15 von Hydroxybenztriazol 98.19 abgeleitet ist, ist in Synthesis 1993, 908, beschrieben; die Prozedur, in welcher das Reagens 98.15 von N-Hydroxysuccinimid abgeleitet ist, ist in Tet.Lett. 1992, 2781, beschrieben; die Prozedur, in der das Reagens 98.15 von 2-Hydroxypiperidin abgeleitet ist, ist in Tet.Lett. 1991, 4251, beschrieben; die Prozedur, in der das Reagens 98.15 von 4-Nitrophenol abgeleitet ist, ist in Syn.1993, 199, beschrieben. Die Reaktion zwischen äquimolaren Mengen des Carbinols ROH und des Carbonats 98.14 wird in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

[0492] Schema 98, Beispiel 7 beschreibt die Herstellung von Carbamaten aus Alkoxycarbonylaziden 98.16. In dieser Prozedur wird ein Alkylchlorformiat 98.6 mit einem Azid, zum Beispiel Natriumazid, umgesetzt, um das Alkoxycarbonylazid 98.16 zu erhalten. Letztere Verbindung wird danach mit einer äquimolaren Menge desamins $R'NH_2$ umgesetzt, um das Carbamat 98.7 zu liefern. Die Reaktion wird bei Umgebungstemperatur in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid, durchgeführt, wie beispielsweise in Syn. 1982, 404, beschrieben.

[0493] Schema 98, Beispiel 9, beschreibt die Herstellung von Carbamaten mittels der Reaktion zwischen einem Carbinol ROH und dem Chlorformylderivat einesamins 98.17. In dieser Prozedur, die in Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, S. 647 beschrieben ist, werden die Reaktanten bei Umgebungstemperatur in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Acetonitril, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, zusammengegeben, um das Carbamat 98.7 zu liefern.

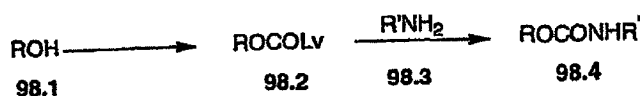
[0494] Schema 98, Beispiel 9, beschreibt die Herstellung von Carbamaten durch die Reaktion eines Carbinols ROH mit einem Isocyanat 98.18. In dieser Prozedur, die in Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, S. 645 beschrieben ist, werden die Reaktanten bei Umgebungstemperatur in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Ether oder Dichlormethan und dergleichen, zusammengegeben, um das Carbamat 98.7 zu liefern.

[0495] Schema 98, Beispiel 10, beschreibt die Herstellung von Carbamaten mittels der Reaktion zwischen

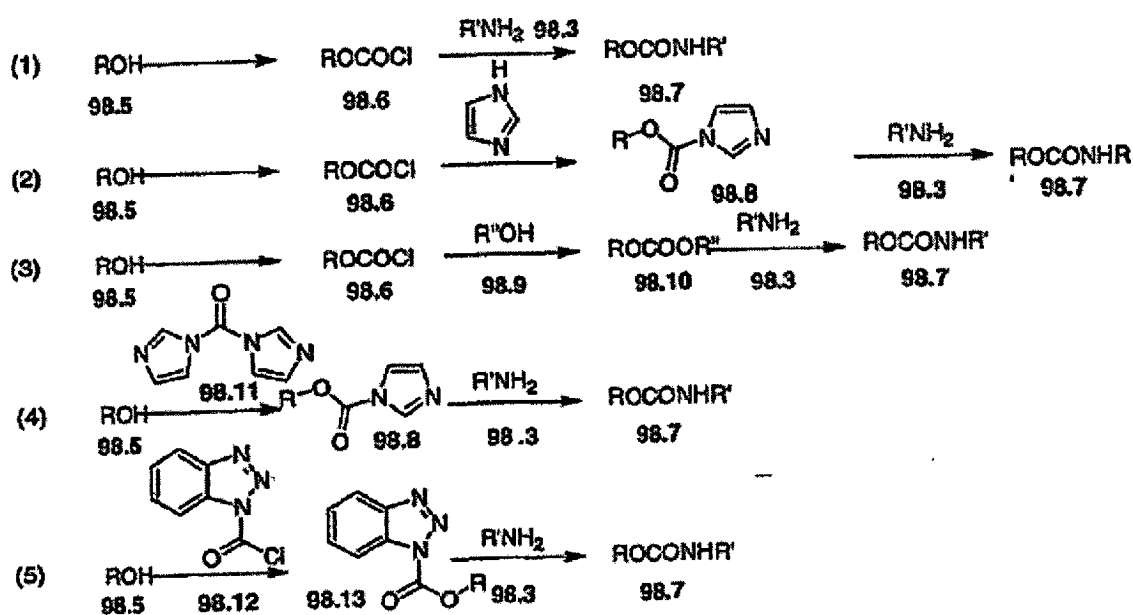
einem Carbinol ROH und dem Chlorformylderivat eines Amins 98.17. In dieser Prozedur, die in Chem.Lett, 1972, 373, beschrieben ist, werden die Reaktanten bei Umgebungstemperatur in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer tertiären Base, wie Triethylamin, und Selen, zusammengegeben. Kohlenmonoxid wird durch die Lösung geleitet, und die Reaktion läuft ab, um das Carbamat 98.7 zu liefern.

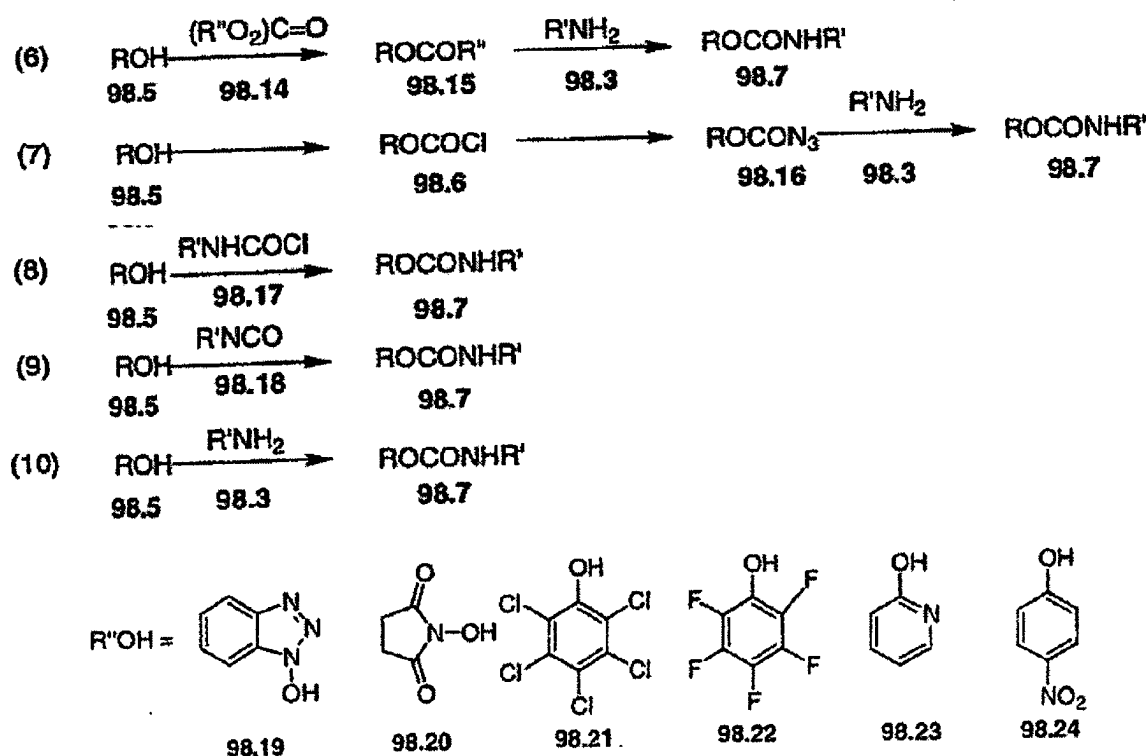
Schema 98

Allgemeine Reaktion



Beispiele





Gegenseitige Umwandlung der Phosphonate $\text{R-link-P(O)(OR}^1)_2$, $\text{R-link-P(O)(OR}^1\text{)O}$, und R-link-P(O)(OH)_2

[0496] Die Schemata 1 bis 97 beschreiben die Herstellung von Phosphonatester der allgemeinen Struktur $\text{R-link-P(O)(OR}^1)_2$, in denen die Gruppen R^1 , deren Strukturen in den Übersichten 1 und 2 definiert sind, gleich oder verschieden sein können. Die an die Phosphonatester 1 bis 13 angebotenen R^1 -Gruppen, oder zwei Precursor dazu, können unter Verwendung bekannter chemischer Umwandlungen verändert werden. Die gegenseitigen Umwandlungsreaktionen von Phosphonaten sind in Schema 99 beschrieben. Die Gruppe R in Schema 99 repräsentiert eine Substruktur, an die der Substituent $\text{R-link-P(O)(OR}^1)_2$ angebunden ist, entweder in den Verbindungen 1 bis 13 oder in Precursoren dazu. Die R^1 -Gruppe kann unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen Prozeduren entweder in den Verbindungen 1 bis 13 oder in den Precursoren dazu geändert werden. Das für eine bestimmte Phosphonatumwandlung verwendete Verfahren hängt von der Natur des Substituenten R^1 ab. Die Herstellung und Hydrolyse von Phosphonatestern ist in Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, Herausgeber, Wiley, 1976, S. 9 ff. beschrieben.

[0497] Die Umwandlung eines Phosphonatdiesters 99.1 in den korrespondierenden Phosphonatmonoester 99.2 (Schema 99, Reaktion 1) ist über eine Anzahl von Verfahren möglich. Zum Beispiel wird der Ester 99.1, in dem R^1 für eine Aralkylgruppe wie Benzyl steht, durch Reaktion mit einer tertiären organischen Base, wie Diazabicyclooctan (DABCO) oder Chinuclidin, in die Monoesterverbindung 99.2 umgewandelt, wie in J.Org.Chem. 1995, 60, 2946, beschrieben. Die Reaktion wird in einem inerten Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, wie Toluol oder Xylol, bei etwa 110 °C durchgeführt. Die Umwandlung des Diesters 99.1, bei dem R^1 für eine Arylgruppe, wie Phenyl, oder für eine Alkenylgruppe, wie Allyl, steht, in den Monoester 99.2 erfolgt durch Behandlung des Esters 99.1 mit einer Base, wie wässriges Natriumhydroxid in Acetonitril oder Lithiumhydroxid in wässrigem Tetrahydrofuran.

[0498] Phosphonatdiester 99.1, in denen eine der Gruppen R^1 für Aralkyl, wie Benzyl, und die andere für Alkyl steht, werden durch Hydrierung in die Monoester 99.2, bei denen R^1 für Alkyl steht, umgewandelt, etwa unter Verwendung eines Palladiumkatalysators auf Kohlenstoff. Phosphonatdiester, in denen beide R^1 -Gruppen für Alkenyl, etwa Allyl, stehen, werden durch Behandlung mit Chlortris(triphenylphosphin)-rhodium (Wilkinsons Katalysator) in wässrigem Ethanol am Rückfluss, optional in Gegenwart von Diazabicyclooctan, zum Monoester 99.2, bei dem beide der R^1 -Gruppen für Alkenyl stehen, umgesetzt, etwa unter Verwendung der Verfahren, wie sie in J.Org.Chem. 1973, 38, 3224, für die Spaltung von Allylcarboxylaten beschrieben sind.

[0499] Die Umwandlung eines Phosphonatdiesters 99.1 oder eines Phosphonatmonoesters 99.2 in die korrespondierende Phosphonsäure 99.3 (Schema 99, Reaktionen 2 und 3) erfolgt durch Reaktion des Diesters oder Monoesters mit Trimethylsilylbromid, wie in J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1979, 739, beschrieben. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dichlormethan, optional in Gegenwart eines Sily-

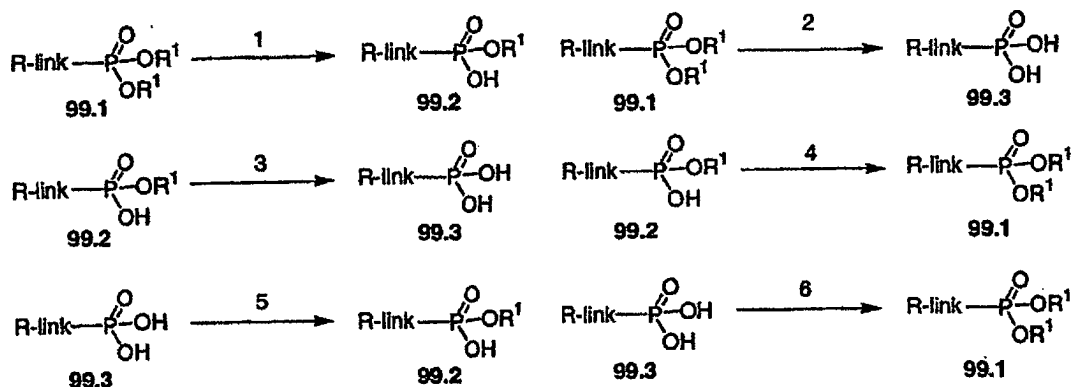
lierungsmittels, wie Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid, bei Umgebungstemperatur durchgeführt. Ein Phosphonatmonoester 99.2, in dem R^1 für Aralkyl, wie Benzyl, steht, wird durch Hydrierung über einen Palladiumkatalysator oder durch Behandlung mit Chlorwasserstoff in einem etherischen Lösungsmittel, wie Dioxan, in die korrespondierende Phosphonsäure 99.3 umgewandelt. Ein Phosphonatmonoester 99.2, in dem R^1 für Alkenyl, wie etwa Allyl, steht, wird durch Reaktion mit Wilkinsons Katalysator in einem wässrigen organischen Lösungsmittel, zum Beispiel in 15% wässrigem Acetonitril oder in wässrigem Ethanol in die Phosphonsäure 99.3 umgewandelt, wobei beispielsweise die in *Helv.Chim.Acta* 1985, 68, 618, beschriebene Prozedur verwendet wird. Die palladiumkatalysierte Hydrierung von Phosphonatestern 99.1, bei denen R^1 für Benzyl steht, ist in *J.Org.Chem.* 1959, 25, 434, beschrieben. Die platinkatalysierte Hydrierung von Phosphonatestern 99.1, in denen R^1 für Phenyl steht, ist in *J.Am.Chem.Soc.* 1956, 78, 2336, beschrieben.

[0500] Die Umwandlung eines Phosphonatmonoesters 99.2 in einen Phosphonatediester 99.1 (Schema 99, Reaktion 4), in dem die neu eingeführte R^1 -Gruppe für Alkyl, Aralkyl, Halogenalkyl, wie Chlorethyl, oder Aralkyl steht, wird durch eine Anzahl von Reaktionen bewirkt, in denen das Substrat 99.2 mit einer Hydroxylverbindung R^1OH in Gegenwart eines Kupplungsmittels umgesetzt wird. Geeignete Kupplungsmittel sind solche, die für die Herstellung von Carboxylatestern verwendet werden, und umfassen ein Carbodiimid, wie Dicyclohexylcarbodiimid, in welchem Falle die Reaktion bevorzugt in einem basischen organischen Lösungsmittel wie Pyridin erfolgt, oder (Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinphosphoniumhexafluorophosphat (PYBOP, Sigma), in welchem Falle die Reaktion in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid in Gegenwart einer tertiären organischen Base, wie Diisopropylethylamin, durchgeführt wird, oder Aldrithiol-2 (Aldrich), in welchem Falle die Reaktion in einem basischen Lösungsmittel wie Pyridin in Gegenwart eines Triarylphosphins, wie Triphenylphosphin, erfolgt. Alternativ erfolgt die Umwandlung des Phosphonatmonoesters 99.2 in den Diester 99.1 über die Mitsunobu-Reaktion, wie obenstehend, Schema 49, beschrieben. Das Substrat wird mit der Hydroxylverbindung R^1OH in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und einem Triarylphosphin, wie Triphenylphosphin umgesetzt. Alternativ wird der Phosphonatmonoester 99.2 durch Reaktion des Monoesters mit dem Halogenid R^1Br , in dem R^1 für Alkenyl oder Aralkyl steht, in den Phosphonatediester 99.1, in dem die eingeführte R^1 -Gruppe für Alkenyl oder Aralkyl steht, umgewandelt. Die Alkylierungsreaktion erfolgt in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Acetonitril, in Gegenwart einer Base, wie Cäsiumcarbonat. Alternativ wird der Phosphonatmonoester in einem Zweischrittverfahren in den Phosphonatediester umgewandelt. Im ersten Schritt wird der Phosphonatmonoester 99.2 durch Reaktion mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid und dergleichen, in das Chloranalogon $RP(O)(OR^1)Cl$ umgewandelt, wie in *Organic Phosphorus Compounds*, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, Herausgeber, Wiley, 1976, S. 17, beschrieben, und das so erhaltene Produkt wird danach in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, mit der Hydroxylverbindung R^1OH umgesetzt, um den Phosphonatediester 99.1 zu ergeben.

[0501] Eine Phosphonsäure $R\text{-link-P}(O)(OH)_2$ wird mit Hilfe der obenstehend beschriebenen Verfahren für die Herstellung des Phosphonatediesters $R\text{-link-P}(O)(OR^1)_2$ 99.1 in einen Phosphonatmonoester $RP(O)(OR^1)(OH)$ (Schema 99, Reaktion 5) umgewandelt, mit der Ausnahme, dass nur ein molares Verhältnis der Komponente R^1OH oder R^1Br verwendet wird.

[0502] Eine Phosphonsäure $R\text{-link-P}(O)(OH)_2$ 99.3 wird über eine Kupplungsreaktion mit der Hydroxylverbindung R^1OH in Gegenwart eines Kupplungsmittels, wie Aldrithiol-2 (Aldrich), und Triphenylphosphin, in einen Phosphonatediester $R\text{-link-P}(O)(OR^1)_2$ 99.1 (Schema 99, Reaktion 6) umgewandelt. Die Reaktion wird in einem basischen Lösungsmittel, wie Pyridin, durchgeführt. Alternativ werden Phosphonsäuren 99.3 mit Hilfe einer Kupplungsreaktion unter Verwendung von, zum Beispiel, Dicyclohexylcarbodiimid, in Pyridin bei etwa 70 °C zu Estern der Phosphonsäure 99.1 umgesetzt, bei denen R^1 für Aryl steht. Alternativ werden Phosphonsäuren 99.3 mittels einer Alkylierungsreaktion in Ester der Phosphonsäure 99.1 umgewandelt, in denen R^1 für Alkenyl steht. Die Phosphonsäure wird in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie einer Acetonitril-Lösung, bei Rückflusstemperatur in Gegenwart einer Base, wie Cäsiumcarbonat, mit dem Alkenylbromid R^1Br umgesetzt, um den Ester der Phosphonsäure 99.1 zu ergeben.

Schema 99



Allgemeine Anwendbarkeit von Verfahren zur Einführung von Phosphonatsubstituenten

[0503] Die für die Einführung von Phosphonatresten (Schemata 47 bis 97) beschriebene Verfahren sind mit geeigneten Modifikationen, die dem Fachmann bekannt sind, auf verschiedene chemische Substrate übertragbar. Daher sind die für die Einführung von Phosphonatgruppen in Hydroxymethylbenzoesäuren beschriebenen Verfahren (Schemata 47 bis 51) zur Einführung von Phosphonatresten in Chinoline, Thiophenole, Isobutylamine, Cyclopentylamine, tert-Butanole, Benzylalkohole, Phenylalanine, Benzylamine und Benzolsulfonsäuren anwendbar, und die für die Einführung von Phosphonatresten in die vorstehend genannten Substrate beschriebenen Verfahren (Schemata 52 bis 97) sind für die Einführung von Phosphonatresten in Hydroxymethylbenzoesäure-Substrate anwendbar.

Herstellung der Phosphonat-Zwischenprodukte 11 bis 13 mit Phosphonatresten, die in die R²-, R³- oder R⁴-Gruppen eingebunden sind

[0504] Die in den Schemata 1 bis 99 beschriebenen Verfahren beschreiben die Herstellung der Verbindungen 1 bis 10, in denen der Phosphonatester-Rest an die obenstehend aufgeführten Substrukturen angebunden ist. Die verschiedenen chemischen Verfahren, die für die Einführung der Phosphonatestergruppe in die obenstehend genannten Reste verwendet werden, lassen sich, mit geeigneten chemischen Modifikationen, die dem Fachmann bekannt sind, auf die Einführung der Phosphonatestergruppe in die Verbindungen R⁴COOH, R³Cl und R²NH₂ anwenden. Die erhaltenen phosphonathaltigen Analoga, als R^{4a}COOH, R^{3a}Cl und NH₂R^{2a} bezeichnet, werden danach unter Verwendung der obenstehend beschriebenen Verfahren, bei der Herstellung der Verbindung 11, 12 und 13 eingesetzt. Die für die Nutzbarmachung der phosphonathaltigen Analoga verwendeten Prozeduren sind die gleichen, wie sie obenstehend für die Nutzbarmachung der Verbindungen R²NH₂, R³Cl und R⁴COOH beschrieben sind.

Schema Allgemeine Sektion

[0505] Allgemeine Aspekte dieser exemplarischen Verfahren werden nachfolgend und im Beispiel beschrieben. Jedes der Produkte der folgenden Prozesse wird optional separiert, isoliert, und/oder gereinigt, bevor es in Folgeprozessen verwendet wird.

[0506] Die Begriffe „behandelt“, „behandeln“, „Behandlung“ und dergleichen bedeuten das Kontaktieren, Mischen, Umsetzen, die Reaktion ermöglichen, in Kontakt bringen und andere einschlägig bekannte Begriffe, um anzuzeigen, dass eine oder mehrere chemische Substanzen derart behandelt werden, dass sie in eine oder mehrere andere chemische Substanzen umgewandelt werden. Das bedeutet, dass „Verbindung Eins mit Verbindung Zwei behandeln“ synonym mit „Verbindung Eins die Umsetzung mit Verbindung Zwei erlauben“, „Verbindung Eins mit Verbindung Zwei kontaktieren“, „Verbindung Eins mit Verbindung Zwei umsetzen“, und anderen in der organischen Synthese üblichen Ausdrücken ist, die sinnvollerweise besagen, dass Verbindung Eins mit Verbindung Zwei „behandelt wurde“, „umgesetzt wurde“, „ermöglicht wurde, zu reagieren“, etc.

[0507] „Behandeln“ bezeichnet die sinnvolle und übliche Art, in der man organische Chemikalien miteinander reagieren lässt. Normale Konzentrationen (0,01M bis 10M, typischerweise 0,1M bis 1M), Temperaturen (–100 °C bis 250 °C, typischerweise –78 °C bis 150 °C, mehr typische –78 °C bis 100 °C und besonders typisch 0 °C bis 100 °C), Reaktionsgefäße (typischerweise aus Glas, Kunststoff, Metall), Lösungsmittel, Drücke, Atmosphären (typischerweise Luft für sauerstoff- und wasserunempfindliche Reaktionen, oder Stickstoff bzw. Argon für

sauerstoff- und wasserempfindliche Reaktionen), etc, sind vorgesehen, falls nicht anderes erwähnt. Das Wissen über ähnliche, in der organischen Synthese bekannte Reaktionen wird bei der Auswahl der Bedingungen und Apparate zum „Behandeln“ in einem gegebenen Prozess genutzt. Insbesondere wählt ein Fachmann der organischen Synthese die Bedingungen und Apparate, die man sinnvollerweise erwarten würde, um auf Basis des Fachwissens die chemischen Reaktionen der beschriebenen Prozesse erfolgreich auszuführen.

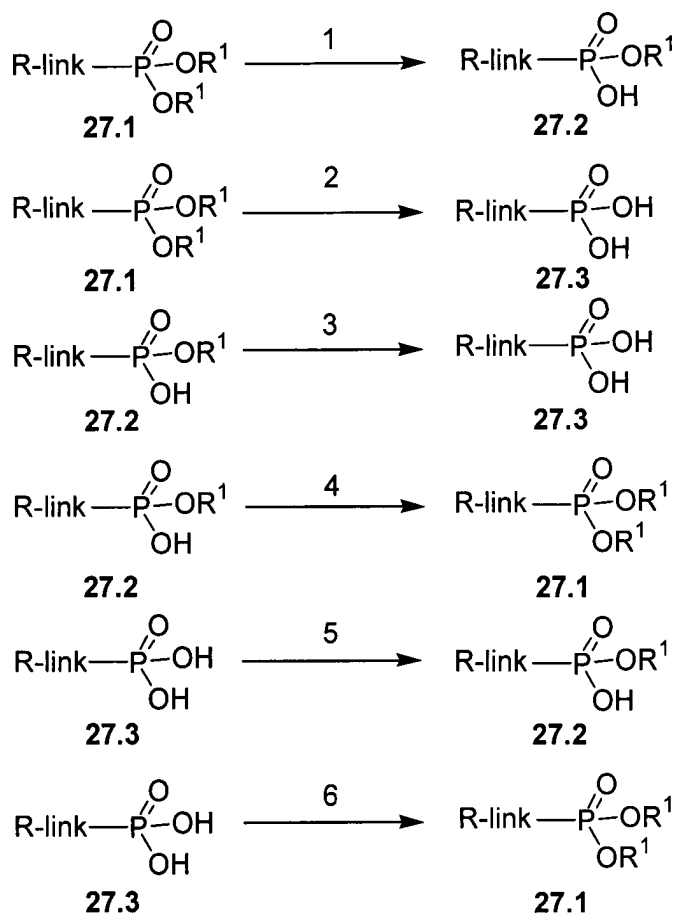
[0508] Modifikationen an allen vorstehenden exemplarischen Schemata und in den Beispielen (im Folgenden „exemplarische Schemata“) führen zu verschiedenen Analoga der produzierten spezifischen exemplarischen Materialien. Die obenstehend zitierten Literaturstellen, die geeignete Verfahren der organischen Synthese beschreiben, sind auf derartige Modifikationen anwendbar. In jedem der exemplarischen Schemata kann es vorteilhaft sein, Reaktionsprodukte voneinander und/oder von Ausgangsmaterialien zu trennen. Die erwünschten Produkte eines jeden Schritts oder einer Serie von Schritten werden durch bekannte Techniken bis zum gewünschten Grad an Homogenität getrennt und/oder gereinigt (im Nachfolgenden getrennt). Solche typischen Trennungen beinhalten Multiphasenextraktion, Kristallisation aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, Destillation, Sublimation oder Chromatographie. Chromatographie kann eine Anzahl von Verfahren umfassen, einschließlich zum Beispiel Größenausschluss- oder Ionenaustauschchromatographie, Hoch-, Mittel- oder Niederdruckflüssigchromatographie, small-scale- und präparative Dünn- oder Dickschichtchromatographie, ebenso wie Techniken der small-scale-Dünnschicht- und Flashchromatographie.

[0509] Eine andere Klasse von Trennungsmethoden beinhaltet die Behandlung einer Mischung mit einem Reagens, das ausgewählt wird, um ein erwünschtes Produkt, unverbrauchtes Ausgangsmaterial, Reaktionsnebenprodukt, oder dergleichen zu binden oder anderweitig trennbar zu machen. Solche Reagenzien schließen Adsorbentien oder Absorbentien, wie Aktivkohle, Molsiebe, Ionenaustauschmedien oder dergleichen, ein. Alternativ können die Reagenzien Säuren sein im Fall von basischem Material, Basen im Fall eines sauren Materials, Bindemittel, wie Antikörper, bindende Proteine, ausgewählte Chelatmittel, wie Kronenether, Flüssig/Flüssigkeitenextraktionsmittel (LIX), oder dergleichen.

[0510] Die Auswahl geeigneter Verfahren zur Trennung hängt von der Natur der eingesetzten Materialien ab. Beispiele sind Siedepunkt und Molekulargewicht bei Destillation und Sublimation, Anwesenheit oder Abwesenheit polarer funktionaler Gruppen in der Chromatographie, Stabilität des Materials bei sauren und basischen Medien in der Multiphasenextraktion, und dergleichen. Ein Fachmann wird die Techniken einsetzen, die höchstwahrscheinlich die erwünschte Trennung erbringen.

[0511] Alle vorstehenden Literatur- und Patentverweise werden hiermit ausdrücklich durch Referenz über die Stelle ihres Verweises einbezogen. Besonders zitierte Bereiche oder Seiten der vorstehend zitierten Arbeiten werden durch Referenz in ihrer Spezifität einbezogen. Die Erfindung wurde hinreichend detailliert beschrieben, um es dem Fachmann zu ermöglichen, den Gegenstand der folgenden Ausführungen herzustellen und zu verwenden. Es ist offenbar, dass bestimmte Modifizierungen der Verfahren und Zusammensetzungen der folgenden Ausführungen ohne den Anwendungsbereich und Geist der Erfindung vorgenommen werden können.

Schema 1001



[0512] Schema 1001 beschreibt die gegenseitigen Wechselwirkungen bestimmter Phosphonatverbindungen: Säuren- $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; Monoester- $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^1)(\text{OH})$; und Diester- $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^1)_2$, in denen die R^1 -Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt und definiert sind wie vorstehend, und der Phosphor über einen Kohlenstoffrest (link, das heißt Bindeglied), welcher an den Rest des Molekül gebunden ist, etwa ein Wirkstoff oder ein Wirkstoff-Zwischenprodukt (R), angebunden ist. Die an den Phosphonatester angebundenen R^1 -Gruppen in Schema 1001 können mittels chemischer Transformationen verändert werden. Die gegenseitigen Umwandlungen können an den Precursor-Verbindungen oder an den Endprodukten unter Verwendung der nachstehend beschriebenen Verfahren durchgeführt werden. Die verwendeten Verfahren für eine gegebene Phosphonat-Transformation hängen von der Natur des Substituenten R^1 ab. Die Herstellung und Hydrolyse von Phosphonatestern wird in Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, Herausgeber, Wiley, 1976, S. 9 ff., beschrieben.

[0513] Die Umwandlung eines Phosphonatdiesters 27.1 in den korrespondierenden Phosphonatmonoester 27.2 (Schema 1001, Reaktion 1) kann mit einer Reihe von Verfahren erfolgen. Beispielsweise kann der Ester 27.1, in dem R^1 für eine Alkylgruppe, wie Benzyl, steht, in die Monoesterverbindung 27.2 durch Umsetzung mit einer tertiären organischen Base, wie Diazabicyclooctan (DABCO) oder Chinuclidin, erfolgen, wie in J.Org.Chem. 995, 60:2946, beschrieben. Die Reaktion wird in einem inertem Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, wie Toluol oder Xylol bei etwa 110 °C durchgeführt. Die Umwandlung des Diesters 27.1, bei dem R^1 für eine Arylgruppe, wie Phenyl, oder für eine Alkenylgruppe, wie Allyl, steht, in den Monoester 27.2 kann durch Behandlung des Esters 27.1 mit einer Base, wie wässriges Natriumhydroxid in Acetonitril oder Lithiumhydroxid in wässrigem Tetrahydrofuran, erfolgen.

[0514] Phosphonatdiester 27.1, in denen eine der Gruppen R^1 für Alkyl, wie Benzyl, und die andere für Alkyl steht, können durch Hydrierung in die Monoester 27.2, bei denen R^1 für Alkyl steht, umgewandelt werden, etwa unter Verwendung eines Palladiumkatalysators auf Kohlenstoff. Phosphonatdiester, in denen beide R^1 -Gruppen für Alkenyl, etwa Allyl, stehen, können durch Behandlung mit Chlortris(triphenylphosphin)-Rhodium (Wilkinson's Katalysator) in wässrigem Ethanol am Rückfluss, optional in Gegenwart von Diazabicyclooctan, zum Monoester 27.2, bei dem beide der R^1 -Gruppen für Alkenyl stehen, umgesetzt werden, etwa unter Verwendung der Prozedur, wie sie in J.Org.Chem. 1973, 38:3224, für die Spaltung von Allylcarboxylaten beschrieben ist.

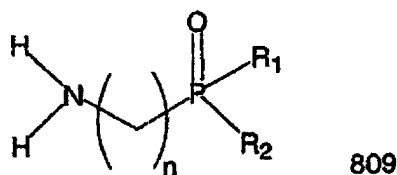
[0515] Die Umwandlung eines Phosphonatdiesters 27.1 oder eines Phosphonatmonoesters 27.2 in die korrespondierende Phosphonsäure 27.3 (Schema 1001, Reaktionen 2 und 3) kann durch Reaktion des Diesters oder Monoesters mit Trimethylsilylbromid erfolgen, wie in J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1979, 739, beschrieben. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dichlormethan, optional in Gegenwart eines Silylierungsmittels, wie Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid, bei Umgebungstemperatur durchgeführt. Ein Phosphonatmonoester 27.2, in dem R^1 für Aralkyl, wie Benzyl, steht, wird durch Hydrierung über einen Palladiumkatalysator oder durch Behandlung mit Chlorwasserstoff in einem etherischen Lösungsmittel, wie Dioxan, in die korrespondierende Phosphonsäure 27.3 umgewandelt. Ein Phosphonatmonoester 27.2, in dem R^1 für Alkenyl, wie etwa Allyl, steht, kann durch Reaktion mit Wilkinsons Katalysator in einem wässrigen organischen Lösungsmittel, zum Beispiel in 15% wässrigem Acetonitril oder in wässrigem Ethanol in die Phosphonsäure 27.3 umgewandelt werden, wobei beispielsweise die in Helv.Chim.Acta 1985, 68, 618, beschriebene Prozedur verwendet wird. Die palladiumkatalysierte Hydrierung von Phosphonatestern 27.1, bei denen R^1 für Benzyl steht, ist in J.Org.Chem. 1959, 24:434, beschrieben. Die platinkatalysierte Hydrierung von Phosphonatestern 27.1, in denen R^1 für Phenyl steht, ist in J.Am.Chem.Soc. 1956, 78:2336, beschrieben.

[0516] Die Umwandlung eines Phosphonatmonoesters 27.2 in einen Phosphonatdiester 27.1 (Schema 1001, Reaktion 4), in dem die neu eingeführte R^1 -Gruppe für Alkyl, Aralkyl oder Halogenalkyl, wie Chlorethyl, steht, wird durch eine Anzahl von Reaktionen bewirkt, in denen das Substrat 27.2 mit einer Hydroxylverbindung R^1OH in Gegenwart eines Kupplungsmittels umgesetzt wird. Geeignete Kupplungsmittel sind solche, die für die Herstellung von Carboxylatestern verwendet werden, und umfassen ein Carbodiimid, wie Dicyclohexylcarbodiimid, in welchem Falle die Reaktion bevorzugt in einem basischen organischen Lösungsmittel, wie Pyridin, erfolgt, oder (Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinphosphoniumhexafluorophosphat (PYBOP, Sigma), in welchem Falle die Reaktion in einem polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart einer tertiären organischen Base, wie Diisopropylethylamin, durchgeführt wird, oder Aldrithiol-2 (Aldrich), in welchem Falle die Reaktion in einem basischen Lösungsmittel, wie Pyridin, in Gegenwart eines Triarylphosphins, wie Triphenylphosphin, erfolgt. Alternativ kann die Umwandlung des Phosphonatmonoesters 27.2 in den Diester 27.1 über die Mitsunobu-Reaktion erfolgen. Das Substrat wird mit der Hydroxylverbindung R^1OH in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und einem Triarylphosphin, wie Triphenylphosphin umgesetzt. Alternativ kann der Phosphonatmonoester 27.2 durch Reaktion des Monoesters mit dem Halogenid R^1Br , in dem R^1 für Alkenyl oder Arylalkyl steht, in den Phosphonatdiester 27.1, in dem die eingeführte R^1 -Gruppe für Alkenyl oder Arylalkyl steht, umgewandelt werden. Die Alkylierungsreaktion erfolgt in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Acetonitril, in Gegenwart einer Base, wie Cäsiumcarbonat. Alternativ kann der Phosphonatmonoester in einem Zweischrittverfahren in den Phosphonatdiester umgewandelt werden. Im ersten Schritt wird der Phosphonatmonoester 27.2 durch Reaktion mit Thionylchlorid, oder Oxalylchlorid und dergleichen, in das Chloranalogon $-P(O)(OR^1)Cl$ umgewandelt, wie in Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maier, Herausgeber, Wiley, 1976, S. 17, beschrieben, und das so erhaltene Produkt $-P(O)(OR^1)Cl$ wird danach in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, mit der Hydroxylverbindung R^1OH umgesetzt, um den Phosphonatdiester 27.1 zu ergeben.

[0517] Eine Phosphonsäure $-P(O)(OH)_2$ kann mit Hilfe der obenstehend beschriebenen Verfahren für die Herstellung des Phosphonatdiesters $-P(O)(OR^1)_2$ 27.1 in einen Phosphonatmonoester $-P(O)(OR^1)(OH)$ (Schema 1001, Reaktion 5) umgewandelt werden, mit der Ausnahme, dass nur ein molares Verhältnis der Komponente R^1OH oder R^1Br verwendet wird.

[0518] Eine Phosphonsäure $-P(O)(OH)_2$ 27.3 kann über eine Kupplungsreaktion mit der Hydroxylverbindung R^1OH in Gegenwart eines Kupplungsmittels, wie Aldrithiol-2 (Aldrich), und Triphenylphosphin in einen Phosphonatdiester $-P(O)(OR^1)_2$ 27.1 (Schema 1001, Reaktion 6) umgewandelt werden. Die Reaktion wird in einem basischen Lösungsmittel, wie Pyridin, durchgeführt. Alternativ können Phosphonsäuren 27.3 mit Hilfe einer Kupplungsreaktion unter Verwendung von, zum Beispiel, Phenol und Dicyclohexylcarbodiimid, in Pyridin bei etwa 70 °C zu Estern der Phosphonsäure 27.1 umgesetzt werden, bei denen R^1 für Aryl, wie Phenyl, steht. Alternativ können Phosphonsäuren 99.3 mittels einer Alkylierungsreaktion in Ester der Phosphonsäure 99.1, in denen R^1 für Alkenyl steht, umgewandelt werden. Die Phosphonsäure wird in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie einer Acetonitril-Lösung, bei Rückflusstemperatur in Gegenwart einer Base, wie Cäsiumcarbonat, mit dem Alkenylbromid R^1Br umgesetzt, um den Ester der Phosphonsäure 99.1 zu ergeben.

Aminoalkylphosphonatverbindungen 809:



sind ein generischer Vertreter der Verbindungen 811, 813, 814, 816 und 818. Mehrere Verfahren zur Herstellung von Ausführungen von 809 sind in Schema 1002 gezeigt. Die kommerzielle Aminophosphorsäure 810 wurde als Carbamat 811 geschützt. Die Phosphonsäure 811 wurde durch Behandlung mit ROH in Gegenwart von DCC oder eines anderen üblichen Kupplungsmittels in das Phosphonat 812 umgewandelt. Kuppeln der Phosphonsäure 811 mit Estern der Aminosäure 820 ergab das Bisamidat 817. Die Umwandlung der Säure 811 in das Bisphenylphosphonat, gefolgt von einer Hydrolyse, ergab die Monophosphonsäure 814 (Cbz = $C_6H_5CH_2C(O)-$), welche danach zum Monophosphonsäure-Amidat 815 umgewandelt wurde. Die Carbamate 811, 813, 814, 816 und 818 sind nützliche Zwischenprodukte bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Phosphonatverbindungen.

Herstellung von carbalkoxy-substituierten Phosphonat-Bisamidaten, -Monoamidaten, -Diester und -Monoestern

[0519] Es ist eine Reihe Verfahren für die Umwandlung von Phosphonsäuren in Amide und Ester bekannt. Bei einer Gruppe von Verfahren wird die Phosphonsäure entweder in ein isoliertes aktiviertes Zwischenprodukt, wie ein Phosphorylchlorid, umgewandelt, oder die Phosphonsäure wird in situ zur Reaktion mit einem Amin oder einer Hydroxylverbindung aktiviert.

[0520] Die Umwandlung von Phosphonsäuren in Phosphorylchloride erfolgt durch Reaktion mit Thionylchlorid, beschrieben zum Beispiel in J. Gen. Chem, UdSSR 1983, 53, 480, Zh. Obschei Khim. 1958, 28, 1063, oder J. Org. Chem. 1994, 59, 6144, oder durch Reaktion mit Oxalylchlorid, wie in J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3251, oder in J. Org. Chem. 1994, 59, 6144, beschrieben, oder durch Reaktion mit Phosphorpentachlorid, wie in J. Org. Chem. 2001, 66, 329, oder in J. Med. Chem. 1995, 38, 1372, beschrieben. Die entstandenen Phosphorylchloride werden danach mit Aminen oder Hydroxylverbindungen in Gegenwart einer Base umgesetzt, um die Amidat- oder Esterverbindungen zu erhalten.

[0521] Phosphonsäuren werden durch Reaktion mit Carbonyldiimidazol in aktivierte Imidazolylderivate umgewandelt, wie in J. Chem. Soc, Chem. Comm. 1991, 312, oder in Nucleosides Nucleotides 2000, 19, 1885, beschrieben. Aktivierte Sulfonyloxyderivate werden erhalten durch Reaktion von Phosphonsäuren mit Trichlormethylsulfonylchlorid, wie in J. Med. Chem. 1995, 38, 4958, beschrieben, oder mit Triisopropylbenzolsulfonylchlorid, wie in Tet. Lett., 1996, 7857, oder Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 663, beschrieben. Die aktivierten Sulfonyloxyderivate werden danach mit Aminen oder Hydroxylverbindungen umgesetzt, um Amide oder Ester zu liefern.

[0522] Alternativ werden die Phosphonsäure und der Amin- oder Hydroxylreaktant in Gegenwart eines Diimid-Kupplungsmittels gekuppelt. Die Herstellung von Amidaten und Estern der Phosphonsäure über Kupplungsreaktionen in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid wird beispielsweise in J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1991, 312, oder J. Med. Chem., 1980, 23, 1299 oder Coll. Czech. Chem. Comm., 1987, 52, 2792, beschrieben. Die Verwendung von Ethyldimethylaminopropylcarbodiimid zur Aktivierung und Kupplung von Phosphonsäuren ist in Tet. Lett., 2001, 42, 8841, oder in Nucleosides Nucleotides, 2000, 19, 1885, beschrieben.

[0523] Es ist eine Anzahl weiterer Kupplungsreagenzien für die Herstellung von Amidaten und Estern aus Phosphonsäuren beschrieben worden. Zu den Mitteln zählen Aldrithiol-2 sowie PYBOP und BOP, wie in J. Org. Chem., 1995, 60, 5214, und J. Med. Chem., 1997, 40, 3842, beschrieben, Mesitylen-2-sulfonyl-3-nitro-1,2,4-triazol (MSNT), wie in J. Med. Chem., 1996, 39, 4958, beschrieben, Diphenylphosphorylazid, wie in J. Org. Chem. 1984, 49, 1158, beschrieben, 1-(2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonyl-3-nitro-1,2,4-triazol (TPSNT), wie in Bioorg. Med. Chem. Lett, 1998, 8, 1013, beschrieben, Brom-tris(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat (BroP), wie in Tet. Lett. 1996, 37, 3997, beschrieben, 2-Chlor-5,5-dimethyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphinan, wie in Nucleosides Nucleotides 1995, 14, 871, beschrieben, und Diphenylchlorphosphat, wie in J. Med. Chem. 1988, 31, 1305, beschrieben.

[0524] Phosphonsäuren werden über die Mitsunobu-Reaktion, bei der die Phosphonsäure und der Amin- oder Hydroxylreaktant in Gegenwart von Triarylphosphin und einem Dialkylazodicarboxylat zusammengebracht werden, in Amidate und Ester umgewandelt. Das Vorgehen ist in Org. Lett, 2001,3, 643, oder in J. Med. Chem, 1997, 40, 3842, beschrieben.

[0525] Ester der Phosphonsäure werden auch bei der Reaktion von Phosphonsäuren mit Halogenverbindungen, in Gegenwart einer geeigneten Base gebildet. Das Verfahren ist beispielsweise in Anal. Chem. 1987, 59, 1056, oder in J. Chem Soc. Perkin Trans., 1, 1993,19, 2303, oder in J. Med. Chem. 1995, 38, 1372, oder in Tet. Lett., 2002, 43, 1161, beschrieben.

[0526] Die Schemata 1 bis 4 beschreiben die Umwandlung von Phosphonatestern und Phosphonsäuren in carboalkoxysubstituierte Phosphorabisamidate (Schema 1), Phosphoramidate (Schema 2), Phosphonatmonoester (Schema 3) und Phosphonatdiester (Schema 4).

[0527] Schema 1 beschreibt verschiedene Verfahren zur Umwandlung der Phosphonatdiester 1.1 in die Bisamidate 1.5. Der Diester 1.1, hergestellt wie zuvor beschrieben, wird entweder zum Monoester 1.2 oder zur Phosphonsäure 1.6 hydrolysiert. Die für diese Transformationen verwendeten Verfahren sind oberstehend beschrieben. Der Monoester 1.2 wird durch Reaktion mit einem Aminosäureester 1.9, in dem die R²-Gruppe für H oder Alkyl steht, die R⁴-Gruppe ein Alkylrest, wie beispielsweise CHCH₃, CHPrⁱ, CH(CH₂Ph), CH₂CH(CH₃) und dergleichen, oder eine in natürlichen oder modifizierten Aminosäuren vorkommende Gruppe ist, und die R⁵-Gruppe für Alkyl steht, in das Monoamidat 1.3 umgewandelt. Die Reaktionspartner werden in Gegenwart eines Kupplungsmittels, wie Carbodiimid, zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid, wie in J.Am.Chem.Soc. 1957, 79, 3575, beschrieben, optional in Gegenwart eines Aktivierungsmittels, wie Hydroxybenztriazol, umgesetzt, um das Amidatprodukt 1.3 zu erhalten. Die Amidatbildungsreaktion wird in Gegenwart von Kupplungsmitteln, etwa BOP, wie in J.Org.Chem. 1995, 60, 5214, beschrieben, Aldrithiol, PYBOP, und ähnlichen Kupplungsmitteln, die für die Herstellung von Amidaten und Estern verwendet werden, bewirkt. Alternativ werden die Reaktanten 1.2 und 1.9 über die Mitsunobu-Reaktion in das Monoamidat 1.3 überführt. Die Herstellung von Amidaten über die Mitsunobu-Reaktion ist in J.Med.Chem. 1995, 38, 2742, beschrieben. Äquimolare Mengen der Reaktanten werden in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Triarylphosphin und einem Dialkylazodicarboxylat zusammengebracht. Der so enthaltene Monoamidatester 1.3 wird danach in das Phosphonsäure-Amidat 1.4 umgewandelt. Die für die Hydrolysereaktion verwendeten Bedingungen hängen, wie bereits erwähnt, von der Natur der R¹-Gruppe ab. Das Phosphonsäure-Amidat 1.4 wird danach mit einem Aminosäureester umgesetzt, wie obenstehend beschrieben, um das Bisamidatprodukt 1.5 zu erhalten, in dem die Aminosubstituenten gleich oder unterschiedlich sein können.

[0528] Ein Beispiel dieser Prozedur ist in Schema 1, Beispiel 1 gezeigt. In dieser Prozedur wird ein Dibenzylphosphonat 1.14 in Toluol am Rückfluss mit Diazabicyclooctan (DABCO) umgesetzt, wie in J.Org.Chem. 1995, 60, 2946, beschrieben, um das Monobenzylphosphonat 1.15 zu erhalten. Das Produkt wird danach mit äquimolaren Mengen von Ethylalaninat 1.16 und Dicyclohexylcarbodiimid in Pyridin umgesetzt, um das Amidatprodukt 1.17 zu liefern. Die Benzylgruppe wird anschließend entfernt, etwa durch Hydrierung über einem Palladiumkatalysator, um die Monosäure 1.18 zu ergeben. Diese Verbindung wird anschließend über eine Mitsunobu-Reaktion mit Ethylleucinat 1.19, Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat umgesetzt, wie in J.Med.Chem 1995 38, 2742, beschrieben, um das Bisamidatprodukt 1.20 herzustellen.

[0529] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Aminosäureester 1.9 an Stelle von Ethylleucinat 1.19 oder Ethylalaninat 1.16, werden die korrespondierenden Produkte 1.5 erhalten.

[0530] Alternativ wird die Phosphonsäure 1.6 mittels einer obenstehend beschriebenen Kupplungsreaktion in das Bisamidat 1.5 umgewandelt. Die Reaktion läuft in einem Schritt ab, wobei die im Produkt 1.5 vorhandenen Stickstoff-bezogenen Substituenten die gleichen sind, oder in zwei Schritten, wobei die Stickstoff-bezogenen Substituenten unterschiedlich sein können.

[0531] Ein Beispiel des Verfahrens ist in Schema 1, Beispiel 2 gezeigt. In dieser Prozedur wird eine Phosphonsäure 1.6 in pyridinischer Lösung mit einem Überschuss an Ethylphenylalaninat 1.21 und Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt, wie es beispielsweise in J.Chem.Soc., Chem. Comm. 1991, 1063, beschrieben ist, um das Bisamidatprodukt 1.22 zu ergeben.

[0532] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Aminosäureester 1.9 an Stelle von Ethylphenylalaninat, werden die korrespondierenden Produkte 1.5 er-

halten.

[0533] Als weitere Alternative wird die Phosphonsäure 1.6 in das mono- oder bis-aktivierte Derivat 1.7 umgewandelt, in dem Lv eine Abgangsgruppe ist, wie Chlor, Imidazolyl, Triisopropylbenzolsulfonyloxy etc. Die Umwandlung von Phosphonsäuren in Chloride 1.7 (Lv = Cl) erfolgt durch Reaktion mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid oder dergleichen, wie in Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, Herausgeber, Wiley, 1976, S. 17, beschrieben. Die Umwandlung von Phosphonsäuren in Monoimidazole 1.7 (Lv = Imidazolyl) ist in J. Med. Chem., 2002, 45, 1284 und in J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1991, 312, beschrieben.

[0534] Alternativ wird die Phosphonsäure durch Reaktion mit Triisopropylbenzolsulfonylchlorid aktiviert, wie in Nucleosides and Nucleotides, 2000, 10, 1885, beschrieben. Das aktivierte Produkt wird danach mit dem Aminosäureester 1.5 in Gegenwart einer Base umgesetzt, um das Bisamidat 1.5 zu ergeben. Die Reaktion läuft in einem Schritt ab, wobei die im Produkt 1.5 vorhandenen Stickstoff-bezogenen Substituenten die gleichen sind, oder in zwei Schritten, wobei die Stickstoff-bezogenen Substituenten unterschiedlich sein können.

[0535] Beispiele dieser Verfahren sind in Schema 1, Beispiele 3 und 5, gezeigt. In der in Schema 1, Beispiel 3, gezeigten Prozedur wird eine Phosphonsäure 1.6 mit 10 molaren Äquivalenten Thionylchlorid umgesetzt, wie in Zh. Obschei Khim. 1958, 28, 1063, beschrieben, um die Dichlorverbindung 1.23 zu ergeben. Das Produkt wird danach bei Rückflusstemperatur in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie Acetonitril und in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, mit Butylserinat 1.24 umgesetzt, um das Bisamidatprodukt 1.25 zu erhalten.

[0536] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Aminosäureester 1.9 an Stelle von Butylserinat 1.24, werden die korrespondierenden Produkte 1.5 erhalten.

[0537] In der in Schema 1, Beispiel 5, beschriebenen Prozedur wird die Phosphonsäure 1.6, wie in J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1991, 312, beschrieben, mit Carbonyldiimidazol zum Imidazolid 1.2 umgesetzt. Das Produkt wird danach in einer Lösung von Acetonitril bei Umgebungstemperatur mit einer äquimolaren Menge Ethylalaninat 1.33 umgesetzt, um das Monoaustauschprodukt 1.34 zu ergeben. Letztere Verbindung wird anschließend mit Carbonyldiimidazol umgesetzt, um das aktivierte Zwischenprodukt 1.35 herzustellen, und das Produkt wird danach unter den gleichen Bedingungen mit Ethyl-N-methylalaninat 1033a umgesetzt, um das Bisamidatprodukt 1.36 zu liefern.

[0538] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Aminosäureester 1.9 an Stelle von Ethylalaninat 1.33 oder Ethyl-N-methylalaninat 1.33a, werden die korrespondierenden Produkte 1.5 erhalten.

[0539] Das Zwischenprodukt Monoamidat 1.3 wird ebenso aus dem Monoester 1.2 hergestellt, indem zuerst der Monoester unter Verwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren in das aktivierte Derivat 1.8 umgewandelt wird, wobei Lv eine Abgangsgruppe ist, wie ein Halogen, Imidazolyl etc. Das Produkt 1.8 wird danach in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, mit einem Aminosäureester 1.9 umgesetzt, um als Zwischenprodukt Monoamidat 1.3 zu ergeben. Letztere Verbindung wird danach durch Entfernen der R¹-Gruppe und Kupplung des Produkts mit dem Aminosäureester 1.9, wie beschrieben, in das Bisamidat 1.5 umgesetzt.

[0540] Ein Beispiel dieser Prozedur, in der die Phosphonsäure durch Umwandlung in das Chlorderivat 1.26 aktiviert wird, ist in Schema 1, Beispiel 4 gezeigt. In dieser Prozedur wird der Monobenzylester 1.15 der Phosphonsäure in Dichlormethan mit Thionylchlorid umgesetzt, wie in Tet.Lett. 1994, 35, 4097, beschrieben, um das Phosphorylchlorid 1.26 zu erhalten. Das Produkt wird danach in einer Lösung von Acetonitril bei Umgebungstemperatur mit einem molaren Äquivalent Ethyl-3-amino-2-methylpropionat 1.27 umgesetzt, um das Monoamidatprodukt 1.28 zu ergeben. Letztere Verbindung wird in Ethylacetat über einem Palladiumkatalysator (5% auf Kohlenstoff) hydriert, um die Monosäure 1.29 herzustellen. Das Produkt wird einer Mitsunobu-Kupplung in Tetrahydrofuran, mit äquimolaren Mengen Butylalaninat 1.30, Triphenylphosphin, Diethylazodicarboxylat und Triethylamin, unterworfen, um das Bisamidatprodukt 1.31 zu ergeben.

[0541] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Aminosäureester 1.9 an Stelle von Ethyl-3-amino-2-methylpropionat 1.27 oder Butylalaninat 1.30, werden die korrespondierenden Produkte 1.5 erhalten.

[0542] Das aktivierte Phosphonsäurederivat 1.30 lässt sich auch über die DiaminoVerbindung 1.10 in das Bi-

samidat 1.5 überführen. Die Umwandlung aktivierter Phosphonsäurederivate, wie Phosphorylchloride, in die korrespondierenden Amin-Analoga 1.10 durch Umsetzung mit Ammoniak, ist in Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, Herausgeber, Wiley, 1976, beschrieben. Die Diaminoverbindung 1.10 wird danach bei erhöhter Temperatur mit einem Halogenester 1.12 in einem polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie Dimethylaminopyridin oder Kaliumcarbonat, umgesetzt, um das Bisamidat 1.5 zu erhalten.

[0543] Ein Beispiel für diese Prozedur zeigt Schema 1, Beispiel 6. In diesem Verfahren wird ein Dichlorphosphonat 1.23 mit Ammoniak zum Diamid 1.37 umgesetzt. Die Reaktion wird in wässriger, in wässriger alkoholischer oder in alkoholischer Lösung bei Rückflusstemperatur durchgeführt. Die entstandene Diaminoverbindung wird danach mit zwei molaren Äquivalenten Ethyl-2-brom-3-methylbutyrat 1.38 in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie N-Methylpyrrolidinon, bei ca. 150 °C in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, und optional in Gegenwart einer katalytischen Menge Kaliumiodid, umgesetzt, um das Bisamidatprodukt 1.39 zu liefern.

[0544] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Halogenester 1.12 an Stelle von Ethyl-2-brom-3-methylbutyrat 1.38, werden die korrespondierenden Produkte 1.5 erhalten.

[0545] Die in Schema 1 gezeigten Prozeduren lassen sich genauso bei der Herstellung von Bisamidaten anwenden, in denen der Aminosäureester-Rest verschiedene funktionelle Gruppen enthält. Schema 1, Beispiel 7 beschreibt die Herstellung von Bisamidaten, die von Tyrosin abgeleitet sind. In dieser Prozedur wird das Monoimidazolid 1.32 mit Propyltyrosinat 1.40 umgesetzt, wie in Beispiel 5 beschrieben, um das Monoamidat 1.41 zu erhalten. Das Produkt wird mit Carbonyldiimidazol zum Imidazolid 1.42 umgesetzt, und dieses Material wird mit einem weiteren molaren Äquivalent Propyltyrosinat umgesetzt, um das Bisamidatprodukt 1.43 herzustellen.

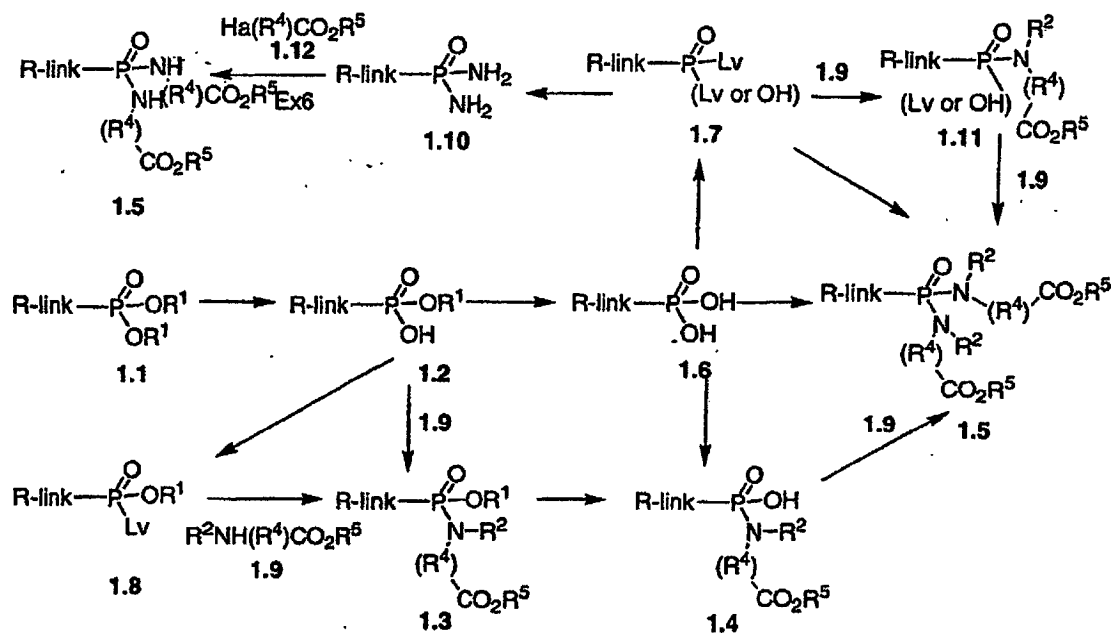
[0546] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Aminosäureester 1.9 an Stelle von Propyltyrosinat 1.40, werden die korrespondierenden Produkte 1.5 erhalten. Die Aminosäureester, die in den beiden Stufen der vorstehenden Prozedur verwendet werden, können identisch oder verschieden sein, so dass Bisamidate mit den gleichen oder unterschiedlichen Aminosubstituenten hergestellt werden können.

[0547] Schema 2 beschreibt Verfahren zur Herstellung von Phosphonatmonoamidaten. In einer Prozedur wird ein Phosphonatmonoester 1.1 in das aktivierte Derivat 1.8 umgewandelt, wie in Schema 1 beschrieben. Diese Verbindung wird anschließend, wie obenstehend beschrieben, in Gegenwart einer Base mit einem Aminosäureester 1.9 umgesetzt, um das Monoamidatprodukt 2.1 zu erhalten. Die Prozedur ist in Schema 2, Beispiel 1 beschrieben. In diesem Verfahren wird ein Monophenylphosphonat 2.7 beispielsweise mit Thionylchlorid umgesetzt, wie in J.Gen.Chem.USSR 1983, 32, 367, beschrieben, um das Chlorprodukt 2.8 zu ergeben. Das Produkt wird danach, wie in Schema 1 beschrieben, mit Ethylalaninat zum Amidat 2.10 umgesetzt.

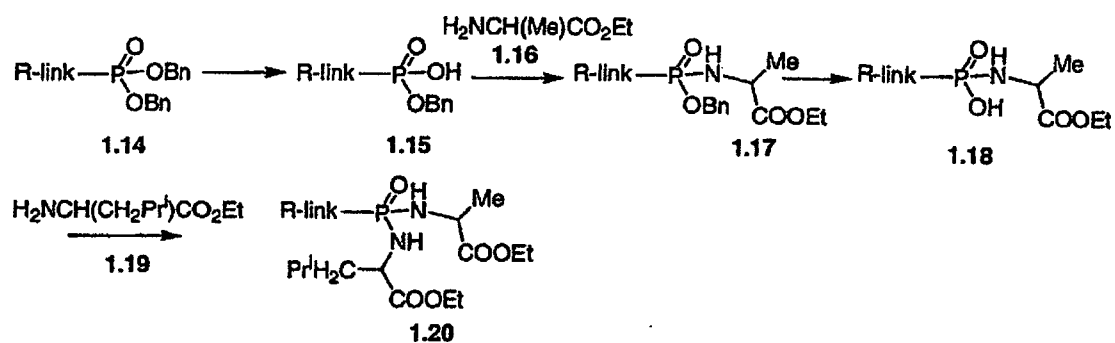
[0548] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Aminosäureester 1.9 an Stelle von Ethylalaninat 2.9, werden die korrespondierenden Produkte 2.1 erhalten.

[0549] Alternativ wird der Phosphonatmonoester 1.1 so, wie in Schema 1 beschrieben, mit einem Aminosäureester 1.9 gekuppelt, um das Amidat 2.1 herzustellen. Gegebenenfalls wird der R¹-Substituent danach durch eine anfängliche Spaltung modifiziert, um die Phosphonsäure 2.2 zu erhalten. Die Prozeduren für diese Umwandlung hängen von der Natur der R¹-Gruppe ab und sind obenstehend beschrieben. Die Phosphonsäure 2.3 wird anschließend durch Reaktion mit der Hydroxylverbindung R³OH, in der die R³-Gruppe für Aryl, Heteroaryl, Alkyl, Cycloalkyl, Halogenalkyl etc. steht, unter Verwendung derselben Kupplungsprozeduren, wie sie in Schema 1 für die Kupplung von Aminen und Phosphonsäuren beschrieben sind (Carbodiimid, Aldrithiol-2, PYBOP, Mitsunobu-Reaktion etc.), in das Esteramidatprodukt 2.3 überführt.

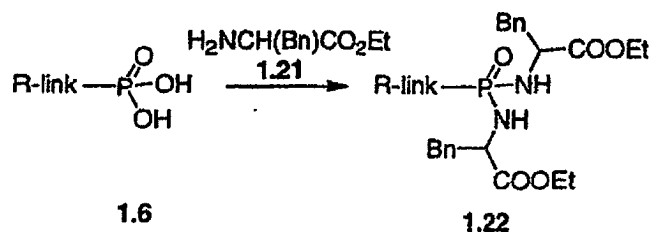
Schema 1



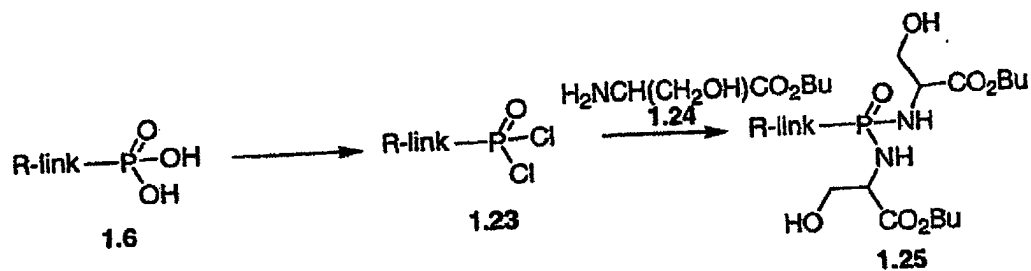
Schema 1 Beispiel 1



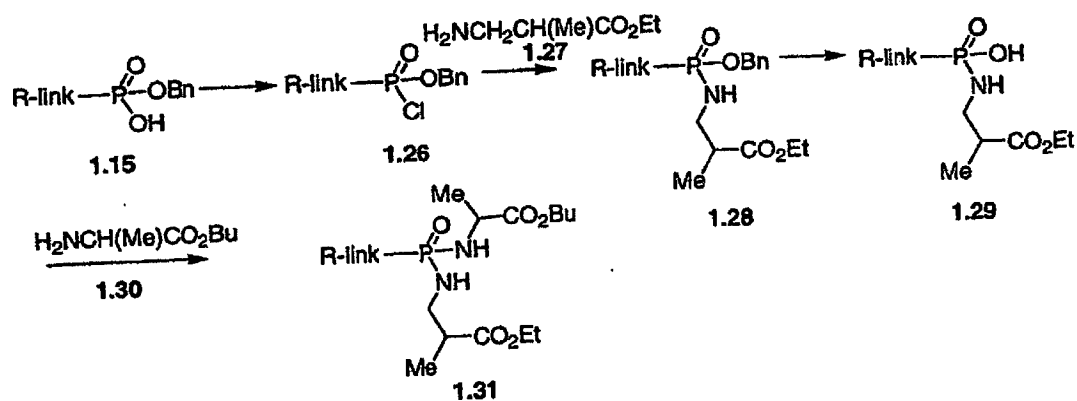
Schema 1 Beispiel 2



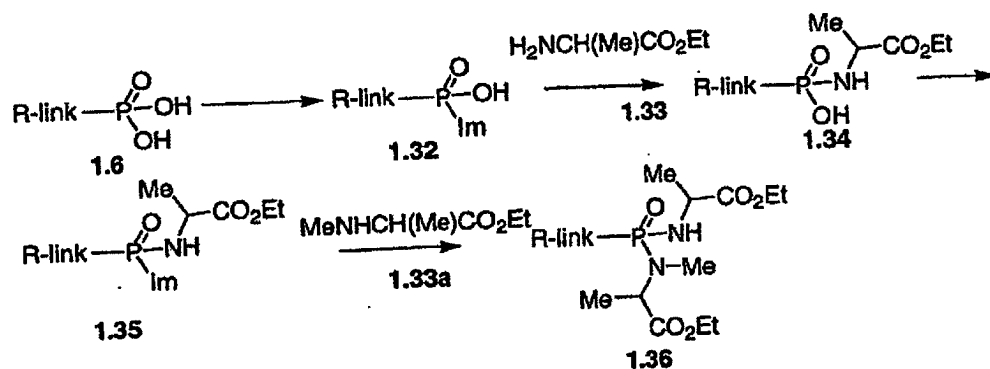
Schema 1 Beispiel 3



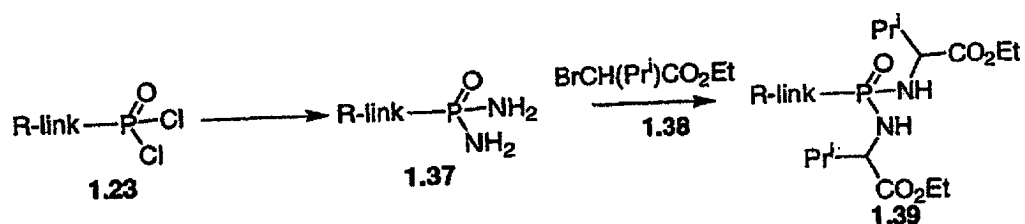
Schema 1 Beispiel 4



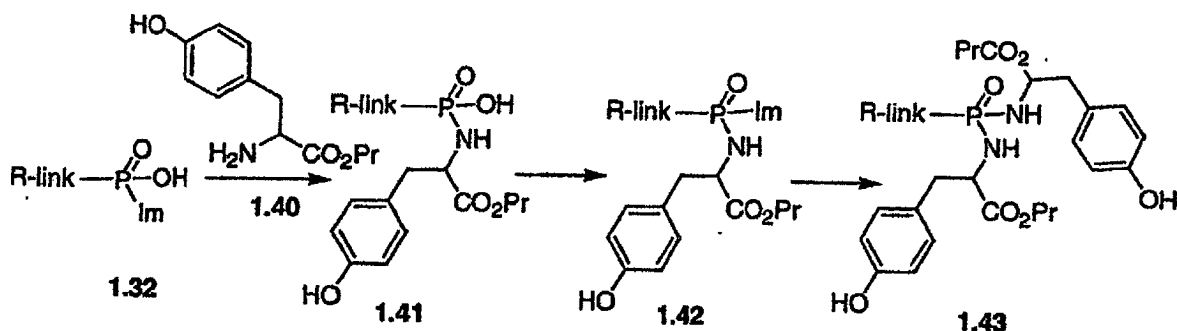
Schema 1 Beispiel 5



Schema 1 Beispiel 6



Schema 1 Beispiel 7



[0550] Beispiele für diese Verfahren zeigt Schema 2, Beispiele 2 und 3. In der in Beispiel 2 gezeigten Sequenz wird ein Monobenzylphosphonat 2.11 unter Verwendung eines der obenstehend beschriebenen Verfahren durch Umsetzung mit Ethylalaninat in das Monoamidat 2.12 umgewandelt. Die Benzylgruppe wird danach durch katalytische Hydrierung in einer Ethylacetat-Lösung über einem Katalysator (5% Palladium auf Kohlenstoff) entfernt, um das Amidat 2.13 der Phosphonsäure zu erhalten. Das Produkt wird anschließend in einer Lösung von Dichlormethan bei Umgebungstemperatur mit äquimolaren Mengen von 1-(Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid und Trifluorethanol 2.14 zum Amidatester 2.15 umgesetzt, wie beispielsweise in Tet.Lett. 2001, 42, 8841, beschrieben.

[0551] In der in Schema 2, Beispiel 3 gezeigten Sequenz wird das Monoamidat in Tetrahydrofuran bei Umgebungstemperatur mit äquimolaren Mengen Dicyclohexylcarbodiimid und 4-Hydroxymethyl-N-methylpiperidin gekuppelt, um das Amidatesterprodukt 2.17 herzustellen.

[0552] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Monosäuren 2.2 an Stelle des Ethylalaninat-Produktes 2.12, und von verschiedenen Hydroxylverbindungen R³OH an Stelle von Trifluor-ethanol 2.14 oder 4-Hydroxy-N-methylpiperidin 2.16, werden die korrespondierenden Produkte 2.3 erhalten.

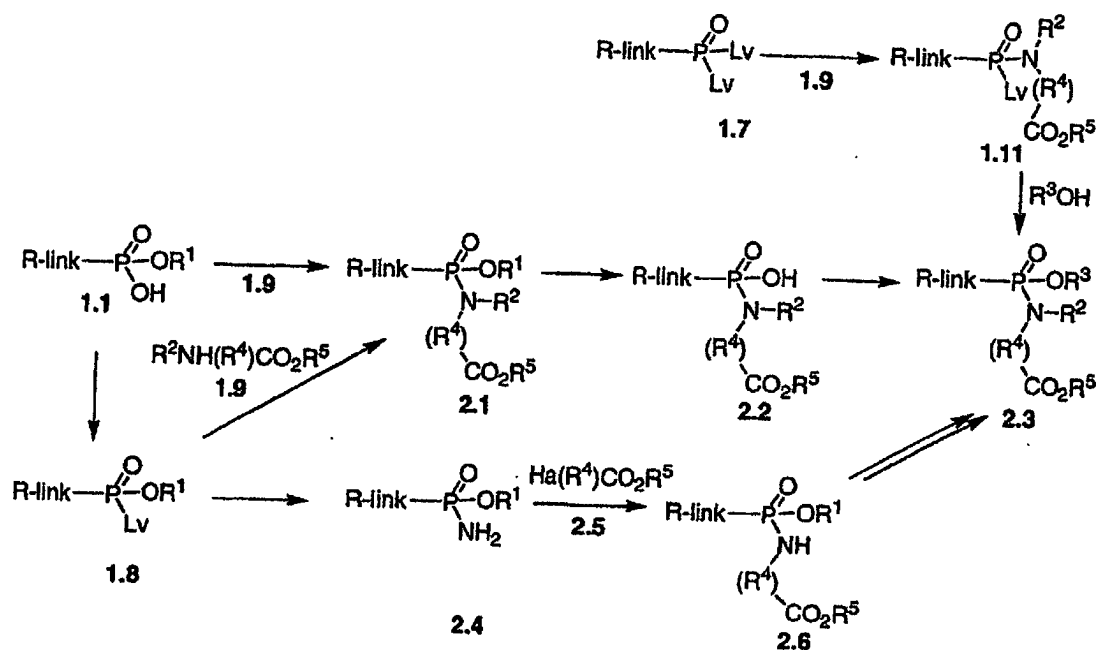
[0553] Alternativ wird der aktivierte Phosphonatester 1.8 mit Ammoniak umgesetzt, um das Amidat 2.4 zu erhalten. Das Produkt wird danach so, wie in Schema 1 beschrieben, mit einem Halogenester 2.5 in Gegenwart einer Base umgesetzt, um das Amidatprodukt 2.6 herzustellen. Falls erforderlich, wird die Natur der R¹-Gruppe unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Prozeduren geändert, um das Produkt 2.3 zu erhalten. Das Verfahren ist in Schema 2, Beispiel 4 beschrieben. In dieser Sequenz wird das Monophenylphosphorylchlorid 2.18 so, wie in Schema 1 beschrieben, mit Ammoniak umgesetzt, um das Aminoprodukt 2.19 zu erhalten. Dieses Material wird anschließend in einer Lösung von N-Methylpyrrolidinon bei 170 °C mit Butyl-2-brom-3-phenylpropionat 2.20 und Kaliumcarbonat umgesetzt, um das Amidatprodukt 2.21 zu erhalten. Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Halogenester 2.5 an Stelle von Butyl-2-brom-3-phenylpropionat 2.20, werden die korrespondierenden Produkte 2.6 erhalten.

[0554] Die Monoamidatprodukte lassen sich auch aus den doppelt aktivierten Phosphonatderivaten 1.7 herstellen. In dieser Prozedur, von der Beispiele in Synlett. 1998, 1, 73, beschrieben sind, wird das Zwischenprodukt 1.7 mit einer begrenzten Menge des Aminosäureesters 1.9 umgesetzt, um das Mono-Austauschprodukt 1.11 zu ergeben. Letztere Verbindung wird danach in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie Diisopropylethylamin, mit der Hydroxylverbindung R³OH umgesetzt, um den Monoamidatester 2.3 zu ergeben.

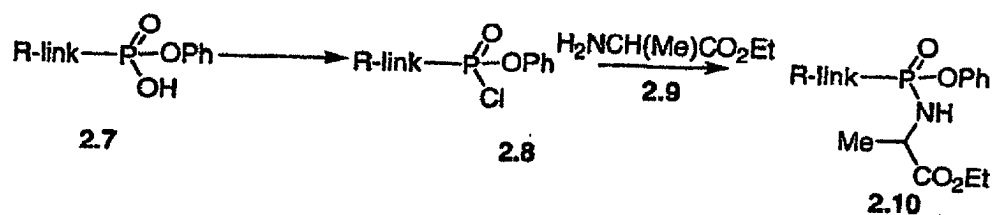
[0555] Das Verfahren ist in Schema 2, Beispiel 5 beschrieben. In diesem Verfahren wird das Phosphoryldichlorid 2.22 in einer Lösung von Dichlormethan mit einem molaren Äquivalent von Ethyl-N-methyltyrosinat 2.23 und Dimethylaminopyridin umgesetzt, um das Monoamidat 2.24 zu erzeugen. Das Produkt wird danach mit Phenol 2.25 in Dimethylformamid, das Kaliumcarbonat enthält, umgesetzt, um das Esteramidatprodukt 2.26 zu erhalten.

[0556] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Aminosäureester 1.9 und/oder Hydroxylverbindungen R³OH an Stelle von Ethyl-N-methyltyrosinat 2.23 oder Phenol 2.25, werden die korrespondierenden Produkte 2.3 erhalten.

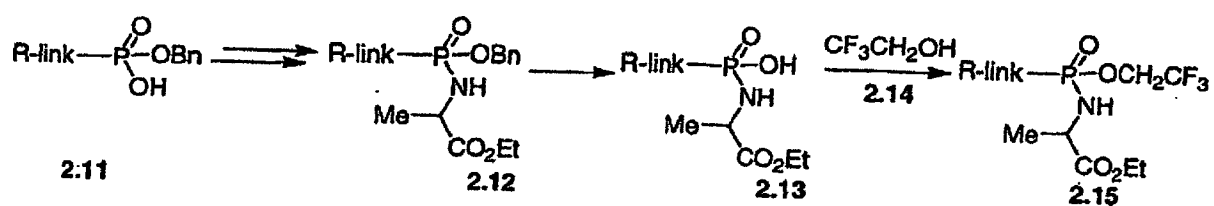
Schema 2



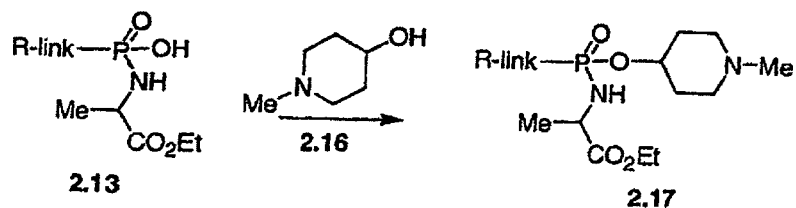
Schema 2 Beispiel 1



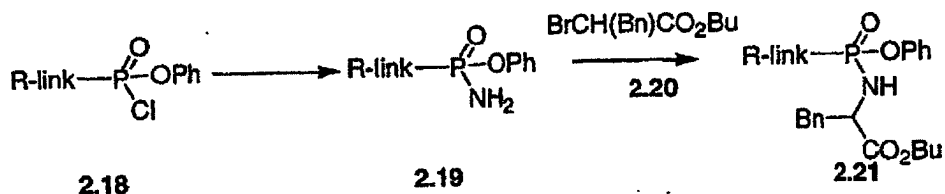
Schema 2 Beispiel 2



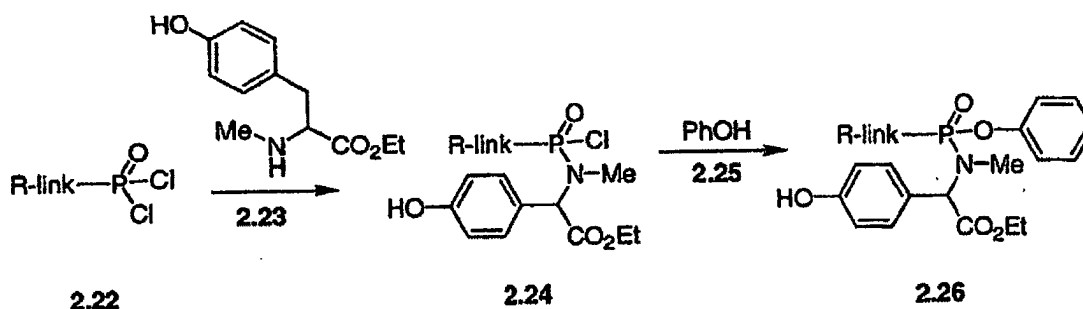
Schema 2 Beispiel 3



Schema 2 Beispiel 4



Schema 2 Beispiel 5



[0557] Schema 3 beschreibt Verfahren zur Herstellung von carbalkoxy-substituierten Phosphonat-Diestern, in denen eine der Estergruppen einen Carbalkoxy-Substituenten enthält.

[0558] In einer Prozedur wird ein Phosphonatmonoester 1.1, hergestellt, wie obenstehend beschrieben, unter Verwendung der obenstehend beschriebenen Verfahren mit einem Hydroxylester 3.1 gekuppelt, bei dem die Gruppen R^4 und R^5 die Eigenschaften haben, wie in Schema 1 beschrieben. Beispielsweise werden äquimolare Mengen der Reaktanten in Gegenwart eines Carbodiimids, wie Dicyclohexylcarbodiimid, wie in Aust.J.Chem. 1963, 609, beschrieben, gekuppelt, optional in Gegenwart von Dimethylaminopyridin, wie in Tet. 1999, 55, 12997, beschrieben. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

[0559] Die Prozedur ist in Schema 3, Beispiel 1 gezeigt. Bei diesem Verfahren wird ein Monophenylphosphonat 3.9 in einer Lösung von Dichlormethan in Gegenwart von Dicyclohexyldiimid mit Ethyl-3-hydroxy-2-methylpropionat 3.10 gekuppelt, um den gemischten Phosphonatediester 3.11 zu ergeben.

[0560] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Hydroxylester 3.1 an Stelle von Ethyl-3-hydroxy-2-methylpropionat 3.10, werden die korrespondierenden Produkte 3.2 erhalten.

[0561] Die Umwandlung eines Phosphonatmonoesters 1.1 in einen gemischten Diester 3.2 erfolgt auch über eine Mitsunobu-Kupplungsreaktion mit dem Hydroxylester 3.1, wie in Org.Lett. 2001, 643, beschrieben. Bei diesem Verfahren werden die Reaktanten 1.1 und 3.1 in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart eines Triarylphosphins und eines Dialkylazodicarboxylates zusammengeführt, um den gemischten Diester 3.2 zu ergeben. Der R^1 -Substituent wird durch Spaltung variiert, unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Verfahren, um das Monosäureprodukt 3.3 zu erhalten. Das Produkt wird anschließend, etwa unter Verwendung der obenstehend beschriebenen Verfahren, mit der Hydroxylverbindung R^3OH gekuppelt, um das Diesterprodukt 3.4 zu ergeben.

[0562] Die Prozedur ist in Schema 3, Beispiel 2 beschrieben. In diesem Verfahren wird ein Monoallylphosphonat 3.12 in einer Lösung von Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, mit Ethyllactat 3.13 gekuppelt, um den gemischten Diester 3.14 zu ergeben. Das Produkt wird mit (Tris(triphenylphosphin)rhodiumchlorid (Wilkinson-Katalysator) in Acetonitril umgesetzt, wie vorstehend beschrieben, um die Allylgruppe zu entfernen und das Monosäureprodukt 3.15 herzustellen. Letztere Verbindung wird danach in einer Pyridin-Lösung bei Umgebungstemperatur, in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid mit einem molaren Äquivalent 3-Hydroxypyridin 3.16 gekuppelt, um den gemischten Diester 3.17 zu erhalten.

[0563] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiede-

ner Hydroxylester 3.1 und/oder verschiedener Hydroxylverbindungen R^3OH an Stelle von Ethyllactat 3.13 oder 3-Hydroxypyridin, werden die korrespondierenden Produkte 3.4 erhalten.

[0564] Die gemischten Diester 3.2 werden ebenso aus den Monoestern 1.1 über die Zwischenstufe der aktivierten Monoester 3.5 erhalten. In dieser Prozedur wird ein Monoester 1.1 durch Umsetzung mit beispielsweise Phosphorpentachlorid, wie in J.Org.Chem. 2001, 66, 329, beschrieben, oder mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid ($Lv = Cl$), oder mit Triisopropylbenzolsulfonylchlorid in Pyridin, wie in Nucleosides and Nucleotides 2002, 45, 1284, beschrieben, in die aktivierte Verbindung 3.5 umgewandelt. Der resultierende aktivierte Monoester wird anschließend mit dem Hydroxylester 3.1 umgesetzt, wie obenstehend beschrieben, um den gemischten Diester 3.2 zu ergeben.

[0565] Die Prozedur ist in Schema 3, Beispiel 3 beschrieben. In dieser Sequenz wird ein Monophenylphosphonat 3.2 in einer Acetonitril-Lösung bei 70 °C mit zehn Äquivalenten Thionylchlorid umgesetzt, um so das Phosphorylchlorid 3.19 herzustellen. Das Produkt wird danach mit Ethyl-4-carbamoyl-2-hydroxybutyrat 3.20 in Dichlormethan, das Triethylamin enthält, umgesetzt, um den gemischten Diester 3.20 zu ergeben.

[0566] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Hydroxylester 3.1 an Stelle von Ethyl-4-carbamoyl-2-hydroxybutyrat 3.20, werden die korrespondierenden Produkte 3.2 erhalten.

[0567] Die gemischten Phosphonatdiester erhält man ebenso über einen alternativen Weg zum Einbau der R^3O -Gruppe in Zwischenprodukte 3.3, in denen der Hydroxylester-Rest bereits enthalten ist. In dieser Prozedur wird das Monosäure-Zwischenprodukt 3.3 wie obenstehend beschrieben in das aktivierte Derivat 3.6 umgewandelt, in welchem Lv eine Abgangsgruppe ist, wie Chlor, Imidazol und dergleichen. Das aktivierte Zwischenprodukt wird danach mit der Hydroxylverbindung R^3OH in Gegenwart einer Base umgesetzt, um das gemischte Diesterprodukt 3.4 zu erhalten.

[0568] Das Verfahren ist in Schema 3, Beispiel 4 beschrieben. In dieser Sequenz wird die Phosphonatmonosäure 3.22 mit Trichlormethansulfonylchlorid in Tetrahydrofuran, welches Collidin enthält, umgesetzt, wie in J.Med.Chem. 1995 beschrieben, um das Trichlormethansulfonyloxy-Produkt 3.23 herzustellen. Diese Verbindung wird mit 3-(Morpholinomethyl)phenol 3.24 in triethylaminhaltigem Dichlormethan umgesetzt, um das gemischte Diesterprodukt 3.25 zu erhalten.

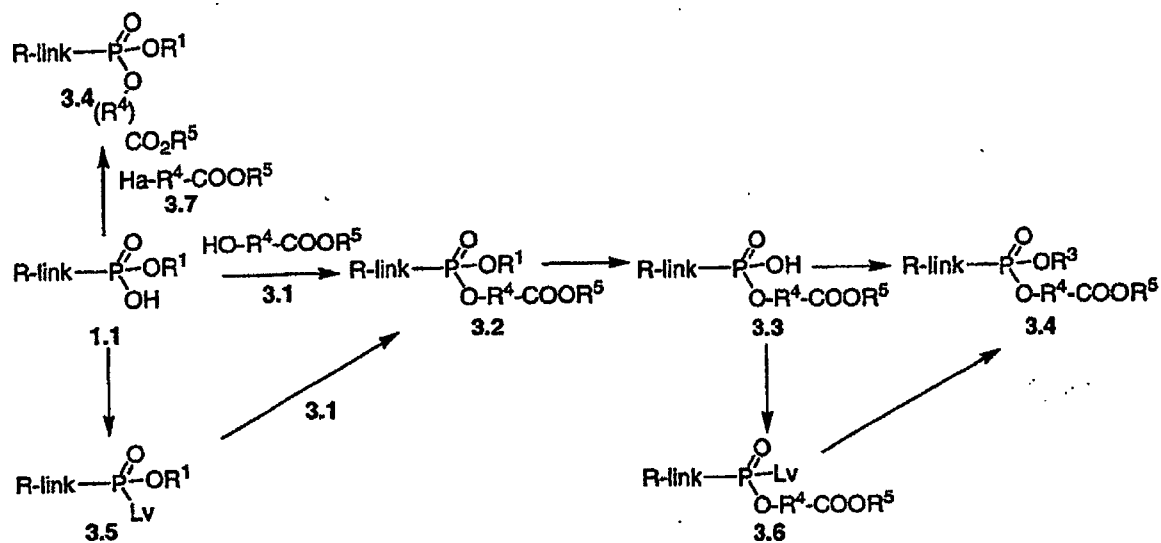
[0569] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Carbinole R^3OH an Stelle von 3-(Morpholinomethyl)-phenol 3.24, werden die korrespondierenden Produkte 3.4 erhalten.

[0570] Die Phosphonatester 3.4 werden auch mit Hilfe von Alkylierungsreaktionen an den Monoestern 1.1 erhalten. Die Reaktion zwischen der Monosäure 1.1 und dem Halogenester 3.7 wird in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart einer Base, wie Diisopropylethylamin, wie in Anal Chem. 1987, 59, 1056, oder Triethylamin, wie in J. Med. Chem. 1995, 38, 1372, oder in einem unpolaren Lösungsmittel, wie Benzol, in Gegenwart von 18-Krone-6, wie in Syn. Comm. 1995, 25, 3565 beschrieben, durchgeführt.

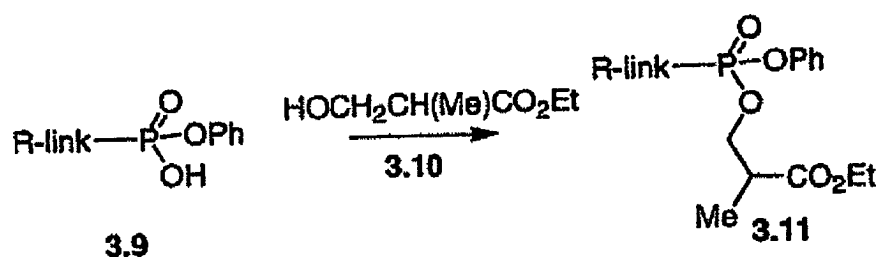
[0571] Das Verfahren ist in Schema 3, Beispiel 5 gezeigt. In dieser Prozedur wird die Monosäure 3.26 mit Ethyl-2-brom-3-phenylpropionat 3.27 und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei 80 °C umgesetzt, um das gemischte Diesterprodukt 3.28 zu ergeben.

[0572] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Halogenester 3.7 an Stelle von Ethyl-2-brom-3-phenylpropionat 3.27, werden die korrespondierenden Produkte 3.4 erhalten.

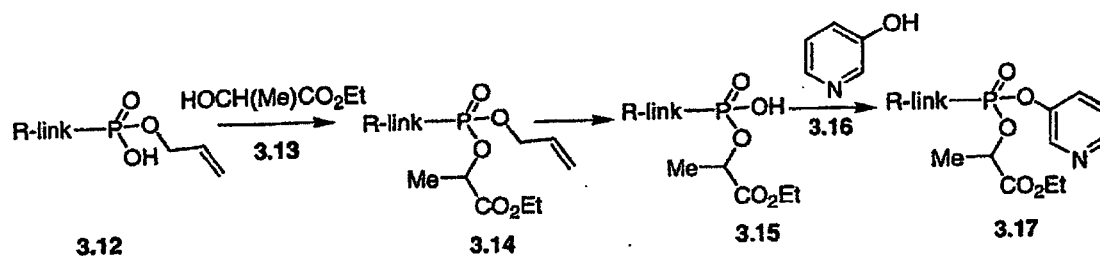
Schema 3



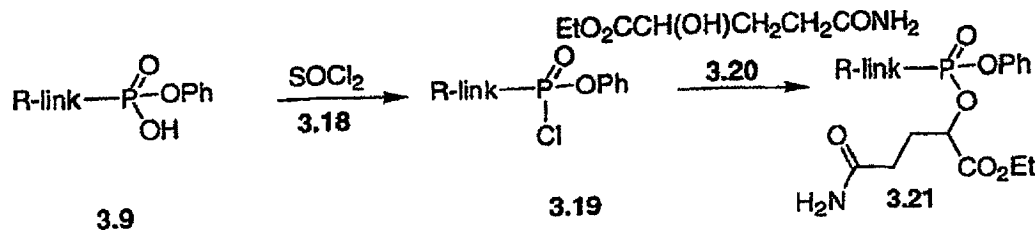
Schema 3 Beispiel 1



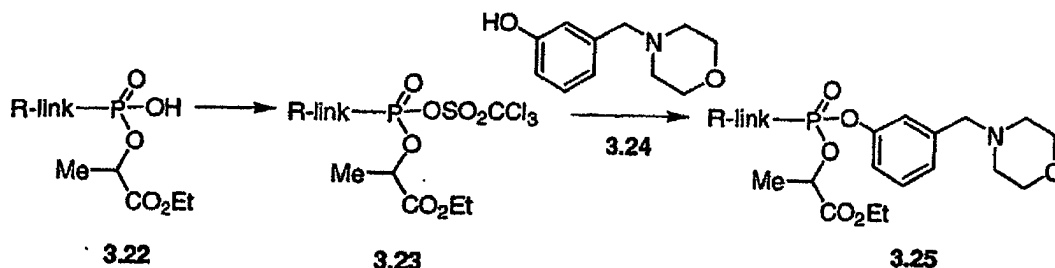
Schema 3 Beispiel 2



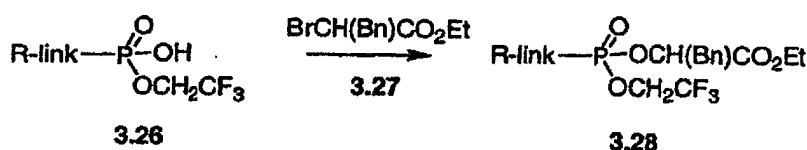
Schema 3 Beispiel 3



Schema 3 Beispiel 4



Schema 3 Beispiel 5



[0573] Schema 4 beschreibt Verfahren zur Herstellung von Phosphonatdiestern, in denen beide Estersubstituenten Carboalkoxy-Gruppen besitzen.

[0574] Die Verbindungen werden direkt oder indirekt aus den Phosphonsäuren 1.6 hergestellt. Alternativ wird die Phosphonsäure unter den bereits in den Schemata 1 bis 3 beschriebenen Bedingungen, wie etwa Kuppelungsreaktionen unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid oder ähnlicher Reagenzien, oder unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion mit dem Hydroxylester 4.2 gekuppelt, um das Diesterprodukt 4.2 zu erhalten, bei dem die Estersubstituenten identisch sind.

[0575] Das Verfahren ist in Schema 4, Beispiel 1 beschrieben. In dieser Prozedur wird die Phosphonsäure 1.6 in Gegenwart von Aldrithiol-2 und Triphenylphosphin in Pyridin bei etwa 70 °C mit drei molaren Äquivalenten Butyllactat 4.5 umgesetzt, um den Diester 4.6 zu erhalten.

[0576] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Hydroxylester 4.2 an Stelle von Butyllactat 4.5, werden die korrespondierenden Produkte 4.3 erhalten.

[0577] Alternativ werden die Diester 4.3 durch Alkylierung der Phosphonsäure 1.6 mit einem Halogenester 4.1 erhalten. Die Alkylierungsreaktion erfolgt so, wie in Schema 3 für die Herstellung der Ester 3.4 beschrieben.

[0578] Das Verfahren ist in Schema 4, Beispiel 2 beschrieben. In dieser Prozedur wird die Phosphonsäure 1.6 mit einem Überschuss an Ethyl-2-brom-3-phenylpropionat 4.7 und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei etwa 80 °C umgesetzt, wie in Anal.Chem. 1987, 59, 1056, beschrieben, um den Diester 4.8 herzustellen.

[0579] Unter Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung verschiedener Halogenester 4.1 an Stelle von Ethyl-2-brom-3-phenylpropionat 4.7, werden die korrespondierenden Produkte 4.3 erhalten.

[0580] Die Diester 4.3 werden auch durch Austauschreaktionen von aktivierten Derivaten 1.7 der Phosphonsäure mit den Hydroxylestern 4.2 erhalten. Die Austauschreaktion erfolgt in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base, wie in Schema 3 beschrieben. Die Austauschreaktion erfolgt mit einem Überschuss des Hydroxylesters, um das Diesterprodukt 4.3 zu erhalten, bei dem die Estersubstituenten identisch sind, oder sequentiell mit begrenzten Mengen verschiedener Hydroxylester, um den Diester 4.3 herzustellen, bei denen die Estersubstituenten unterschiedlich sind.

[0581] Die Verfahren sind in Schema 4, Beispiele 3 und 4, gezeigt. Wie in Beispiel 3 gezeigt, wird das Phosphoryldichlorid 2.22 mit drei molaren Äquivalenten Ethyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propionat 4.9 in kaliumcarbonathaltigem Tetrahydrofuran umgesetzt, um das Diesterprodukt 4.10 zu erhalten.

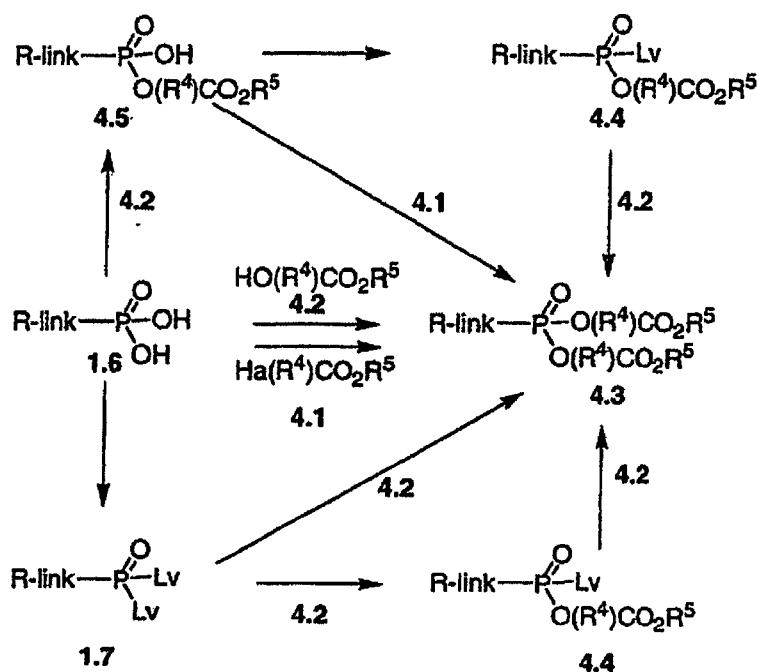
[0582] Bei Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung von verschie-

denen Hydroxylestern 4.2 an Stelle von Ethyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propionat 4.9, werden die korrespondierenden Produkte 4.3 erhalten.

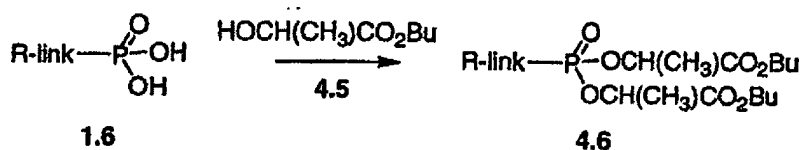
[0583] Schema 4, Beispiel 4 zeigt die Austauschreaktion zwischen äquimolaren Mengendes Phosphoryldichlorids 2.22 und Ethyl-2-methyl-3-hydroxypropionat 4.11, um das Monoesterprodukt 4.12 zu erhalten. Die Reaktion erfolgt in Acetonitril bei 70 °C in Gegenwart von Diisopropylamin. Das Produkt 4.12 wird danach unter den gleichen Bedingungen mit einem molaren Äquivalent Ethyllactat 4.13 umgesetzt, um das Diesterprodukt 4.14 zu ergeben.

[0584] Bei Anwendung der obenstehend beschriebenen Prozeduren, aber unter Verwendung sequentieller Reaktionen mit verschiedenen Hydroxylestern 4.2 an Stelle von Ethyl-2-methyl-3-hydroxypropionat 4.11 und Ethyllactat 4.13, werden die korrespondierenden Produkte 4.3 erhalten.

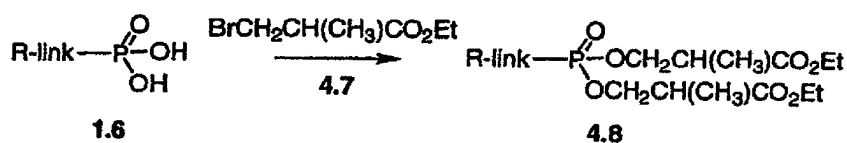
Schema 4



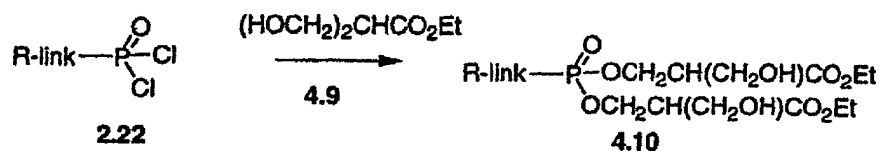
Schema 4 Beispiel 1



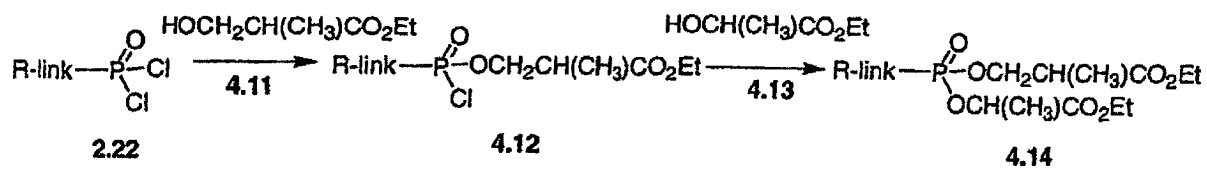
Schema 4 Beispiel 2



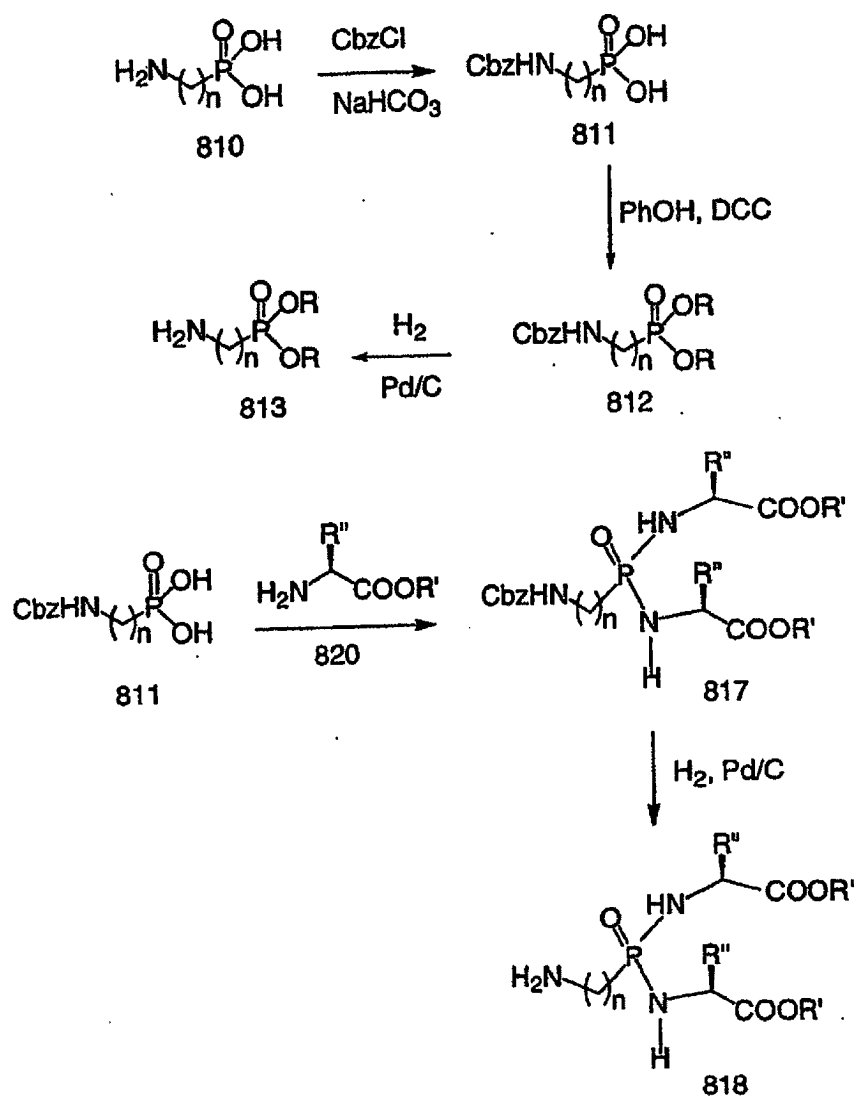
Schema 4 Beispiel 3

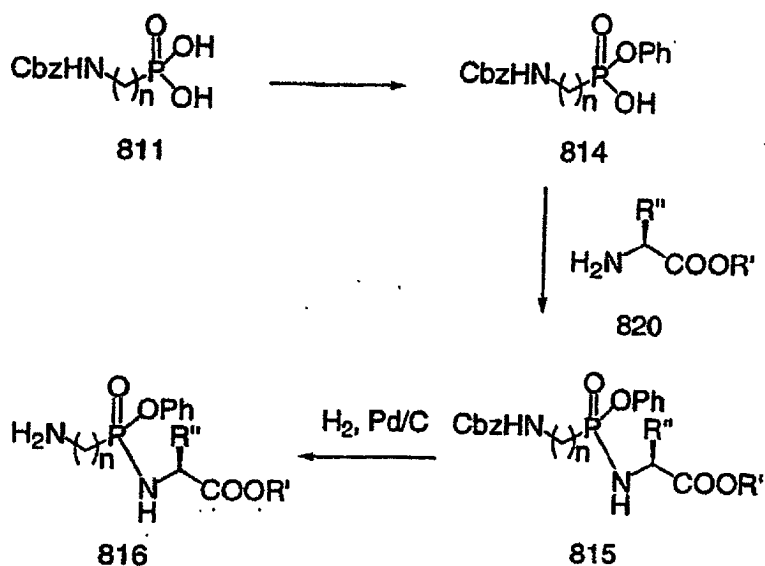


Schema 4 Beispiel 4



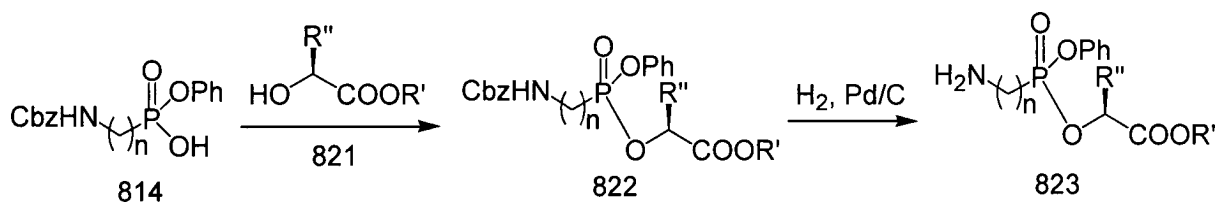
Schema 1002



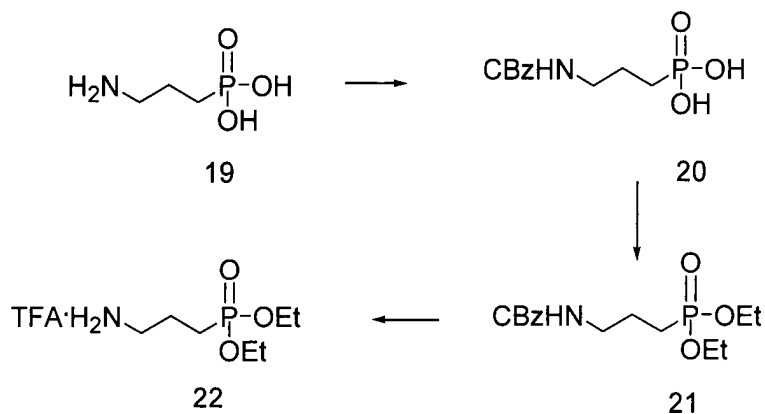


[0585] Entsprechend den vergleichbaren Prozeduren liefert der Austausch der Aminosäureester durch Lactate 821 (Schema 1003) Lactate 823 der Monophosphonsäure. Die Lactate 823 sind nützliche Zwischenprodukte, um die erfindungsgemäßen Phosphonatverbindungen zu bilden.

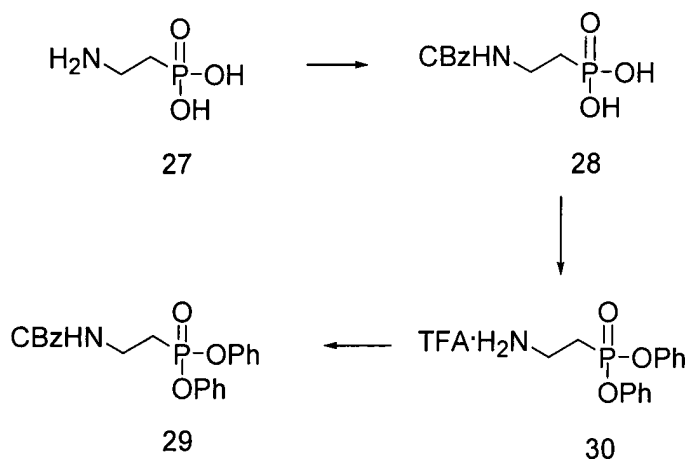
Schema 1003



Schema 1004



Schema 1005



Beispiel 1

[0586] Zu einer Lösung von 2-Aminoethyl-Phosphonsäure (1.26 g, 10.1 mmol) in 2N NaOH (10.1 ml, 20.2 mmol) wurde Benzylchlorformiat (1.7 ml, 12.1 mmol) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde die Mischung mit Et₂O und Wasser aufgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 6N HCl angesäuert, bis ein pH-Wert von 2 erreicht war. Der resultierende farblose Feststoff wurde in MeOH (75 ml) gelöst und mit Dowex 50WX8-200 (7 g) versetzt. Nachdem die Mischung 30 Minuten gerührt worden war, wurde sie filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt, um das Carbamat 28 (2.37 g, 91%) als farblosen Feststoff zu ergeben (Schema 1005).

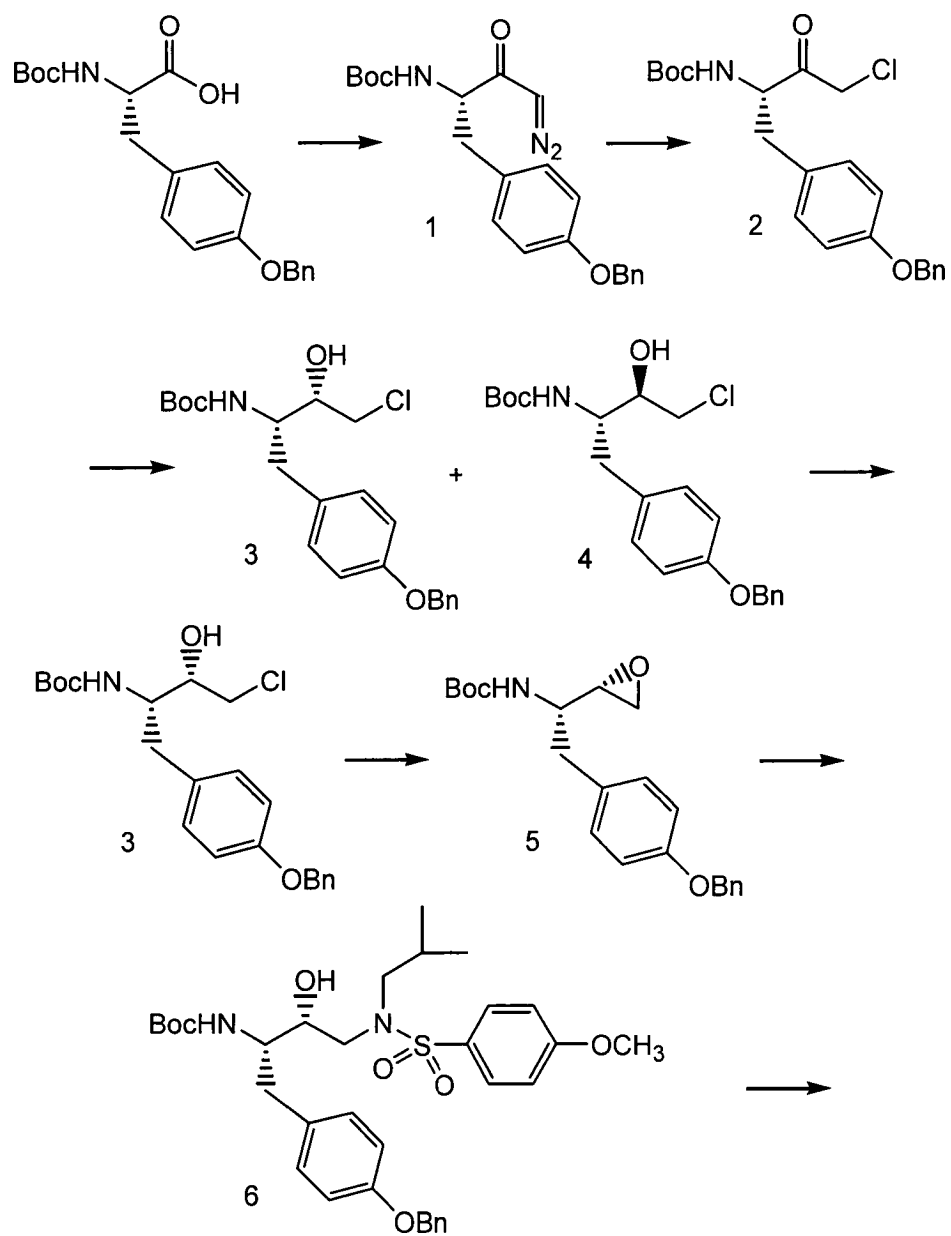
[0587] Zu einer Lösung von Carbamat 28 (2.35 g, 9.1 mmol) in Pyridin (40 ml) wurden Phenol (8.53 g, 90.6 mmol) und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (7.47 g, 36.2 mmol) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung auf 70°C erwärmt und 5 h gerührt worden war, wurde die Mischung mit CH₃CN verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingeeengt und mit EtO-Ac verdünnt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Lauge gewaschen, danach über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde zweimal über Silicagel chromatographiert (eluiert mit 40–60% EtOAc/Hexan), um das Phosphonat 29 (2.13 g, 57%) als einen farblosen Feststoff zu ergeben.

[0588] Zu einer Lösung von Phosphonat 29 (262 mg, 0.637 mmol) in iPrOH (5 ml) wurden TFA (0.05 ml, 0.637 mmol) und 10% Pd/C (26 mg) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung unter H₂-Atmosphäre (Ballon) 1 h gerührt worden war, wurde die Mischung durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, um das Amin 30 (249 mg, 100%) als farbloses Öl zu erhalten (Schema 1005).

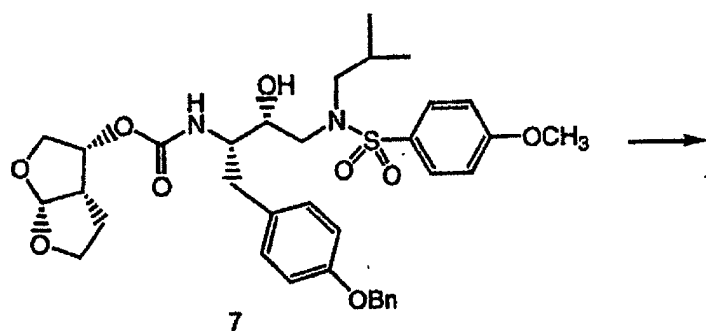
Schema-Sektion A

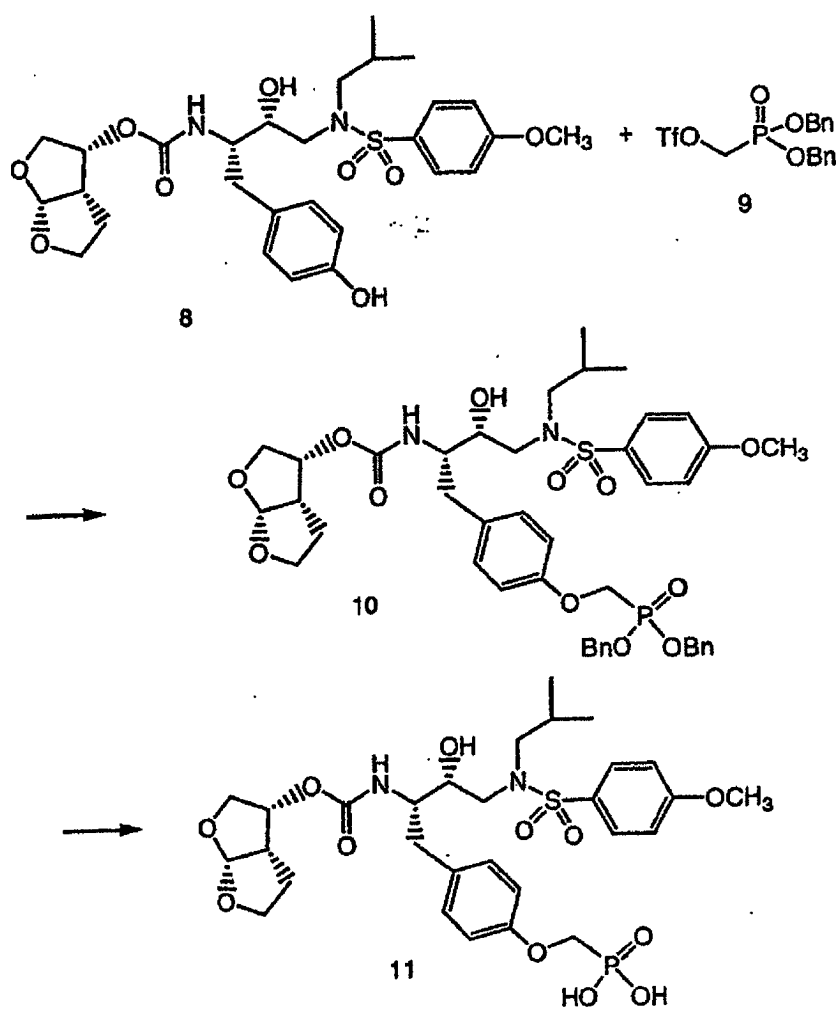
[0589] Exemplarische Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind in den nachfolgenden Schemata 1 bis 7 gezeigt. Eine ausführliche Beschreibung der Verfahren findet sich im nachfolgenden experimentellen Bereich.

Schema 1

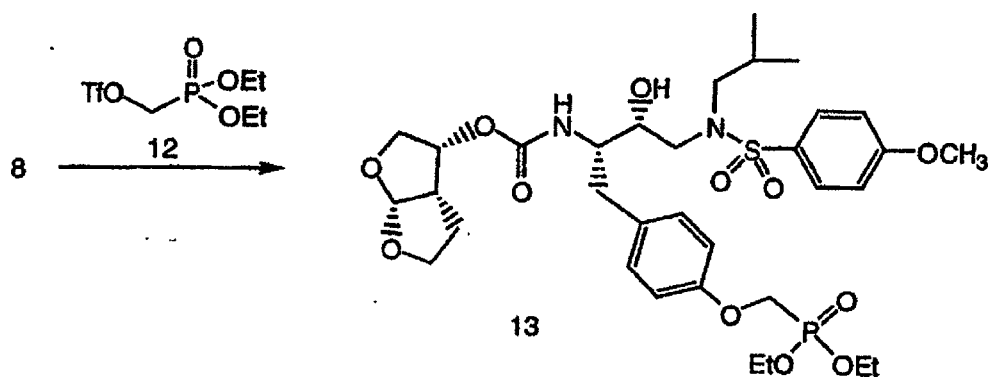


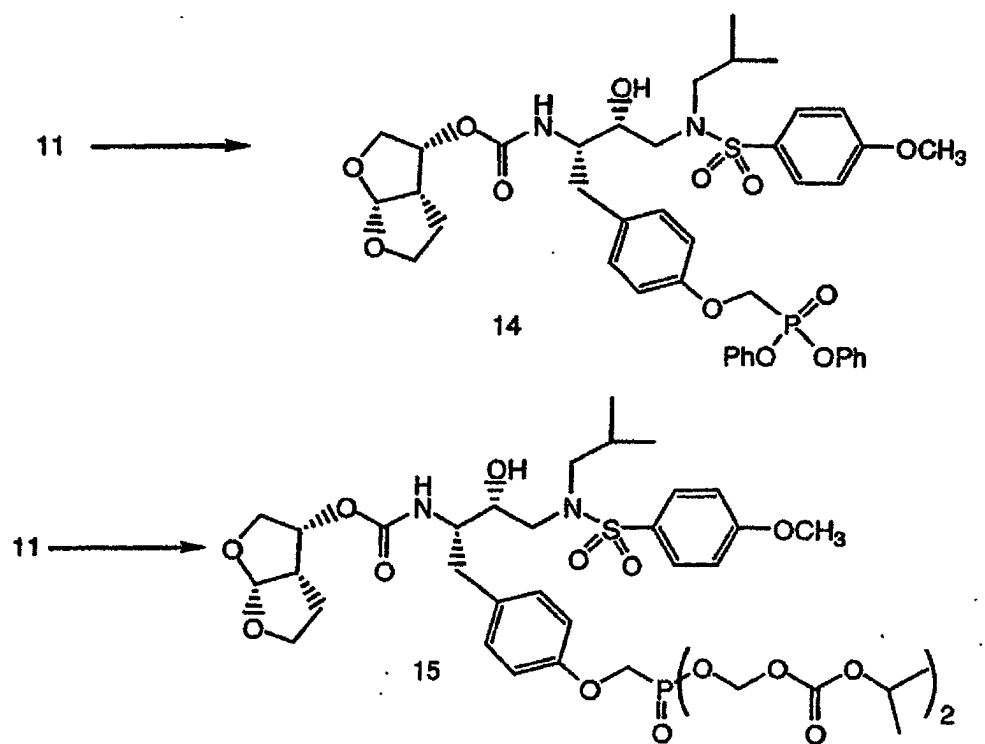
Schema 2



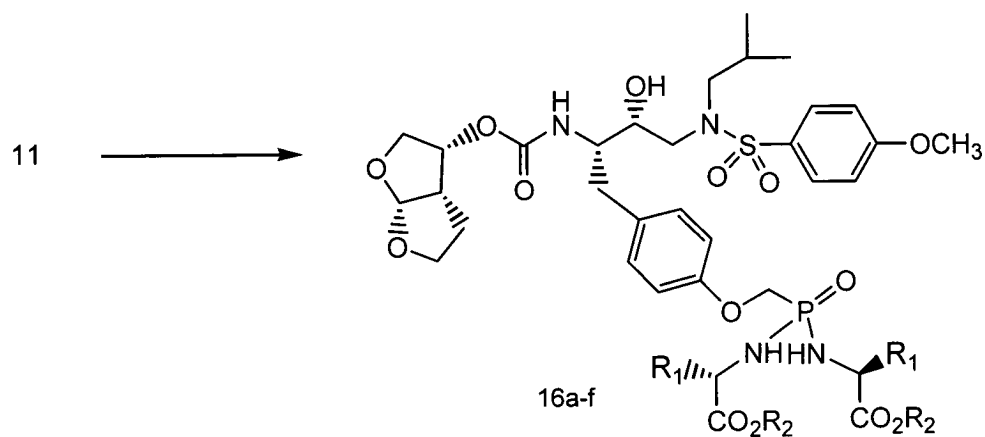


Schema 3

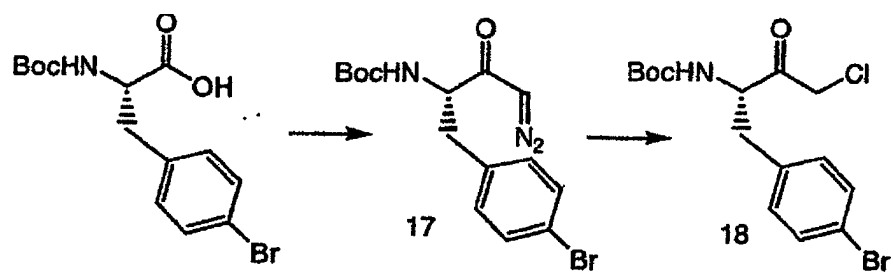


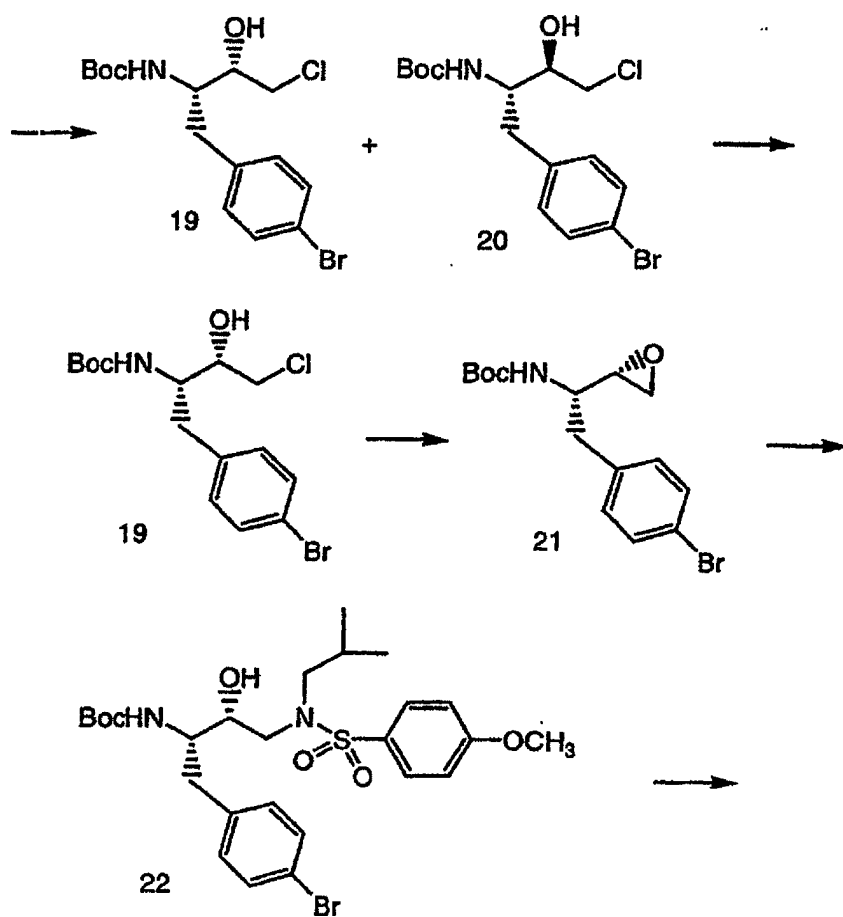


Schema 4

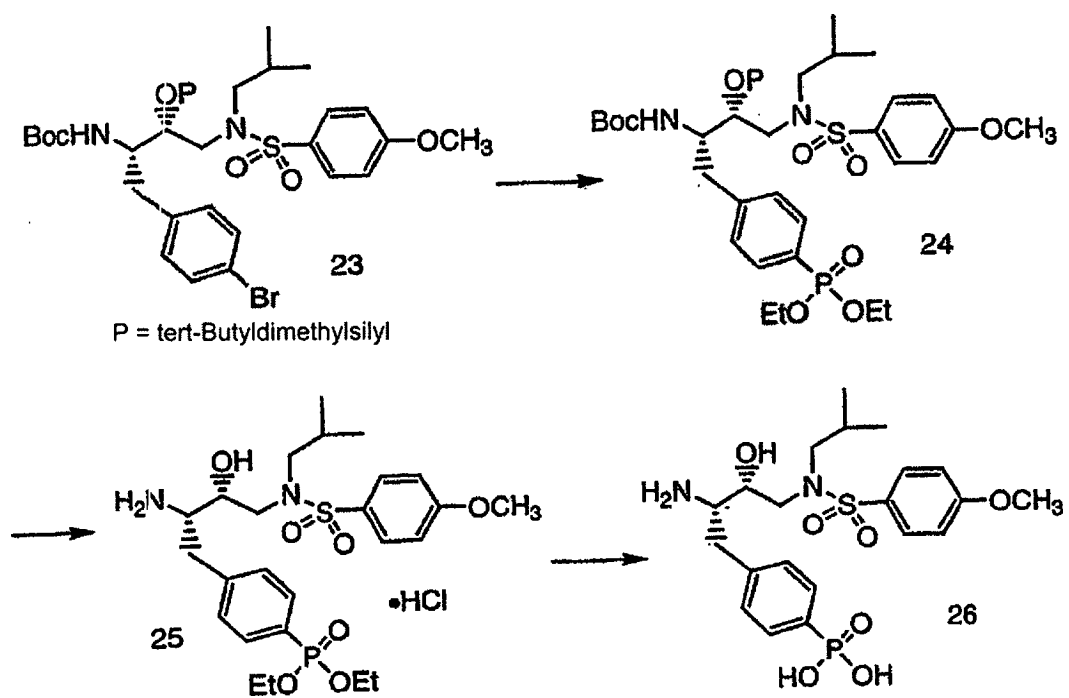


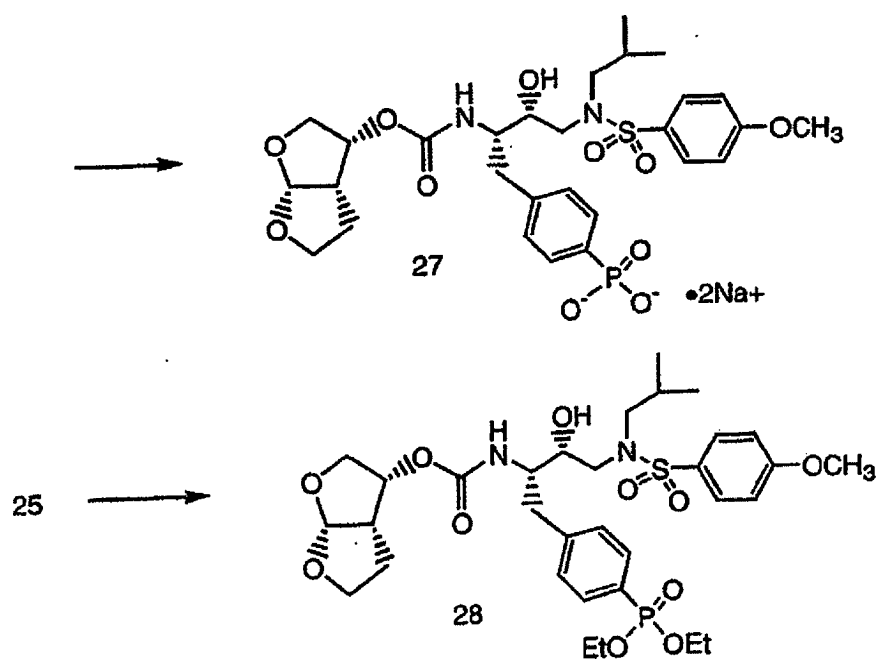
Schema 5



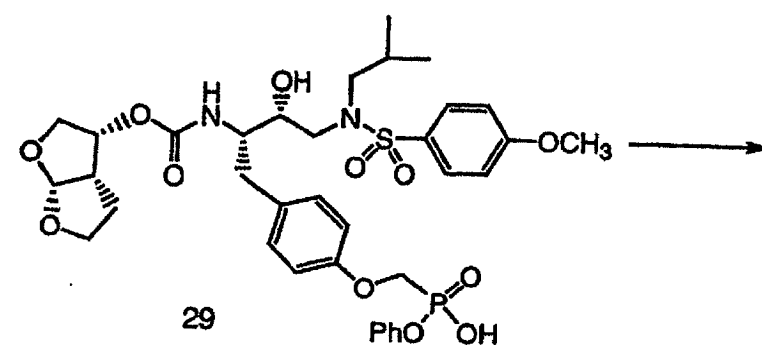
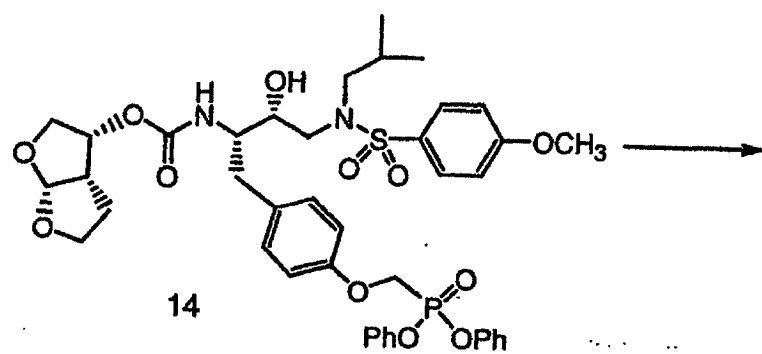


Schema 6





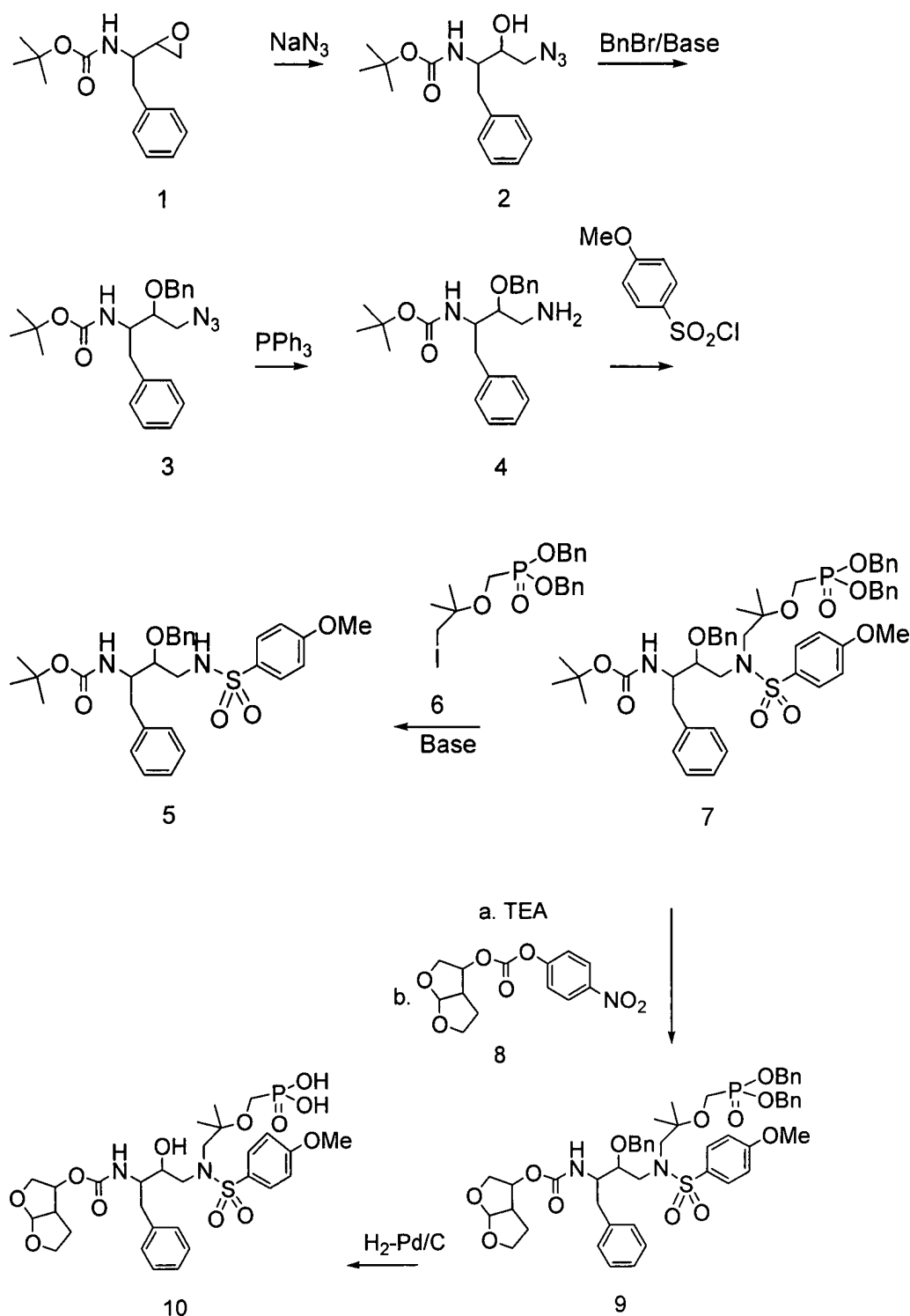
Schema 7



Schema-Sektion B

[0590] Alternative beispielhafte Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind in den nachfolgenden Schemata 101 bis 113 gezeigt.

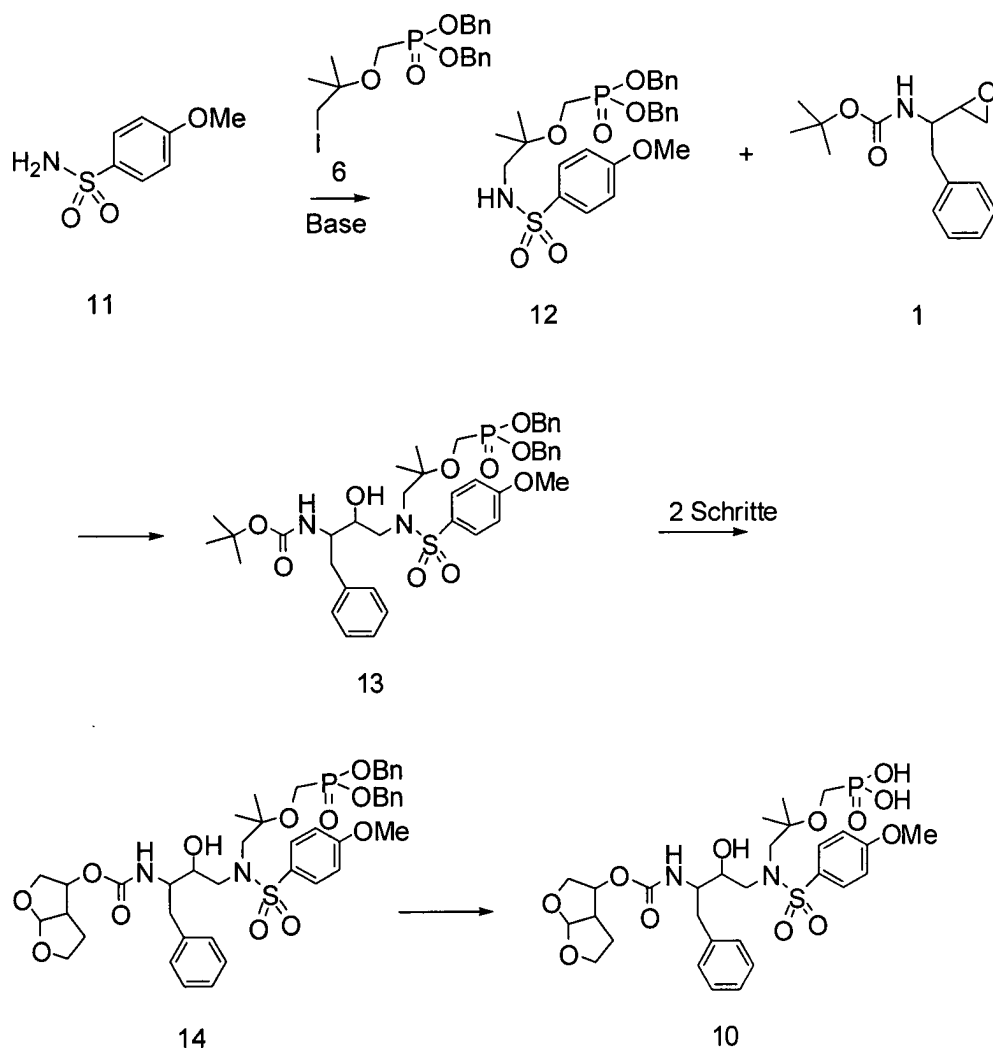
Schema 101



[0591] Die Behandlung von kommerziell verfügbarem Epoxid 1 mit Natriumazid (Bio-org. & Med. Chem. Lett. 1995, 5, 459) liefert das Azid-Zwischenprodukt 2. Das freie Hydroxyl wird durch Behandlung mit Benzylbromid in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, in den Benzylether 3 umgewandelt. Verbindung 4 wird durch Reduktion der Azidgruppe mit Triphenylphosphin erhalten, wie in der Veröffentlichung Bioorg. & Med. Chem Lett. 1997, 7, 1847, beschrieben.

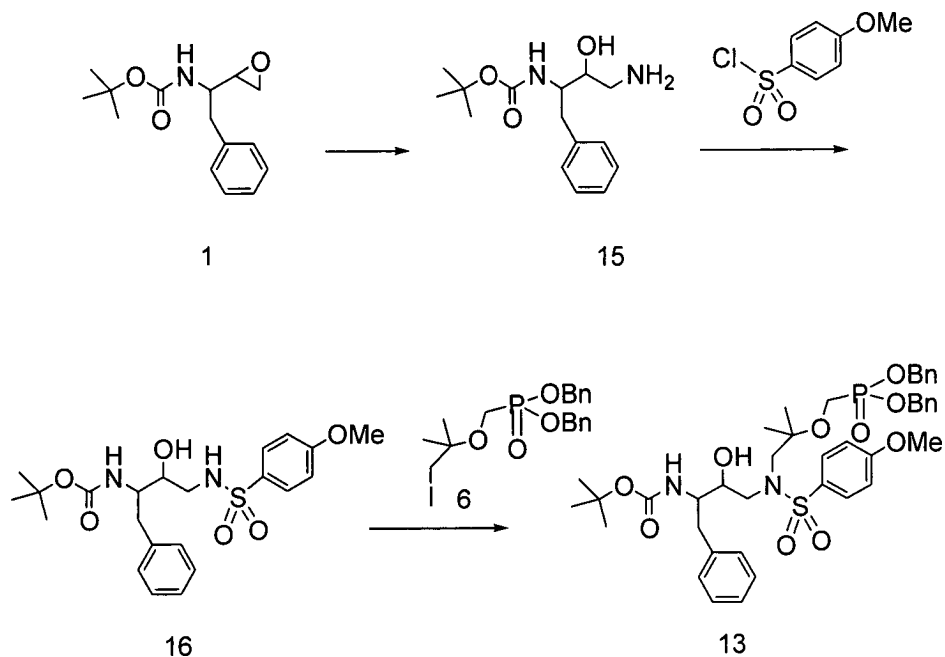
[0592] Die Umwandlung der Aminogruppe in ihr Sulfonamidderivat 5 erreicht man durch Umsetzung des Amins mit stöchiometrischen Mengen Sulfonylchlorid. Am Sulfonamid-Stickstoff erfolgt eine regioselektive Alkylierung (wie in dem Artikel in J. Med. Chem., 1997, 40, 2525, gezeigt), unter Verwendung des Iodids 6 (J. Med. Chem. 1992, 35, 2958), um die Verbindung 7 zu erhalten. Nach einem TFA-katalysierten Entschützen der BOC-Gruppe, gefolgt von der Umsetzung mit Bisfuranylecarbonat 8 (für eine ähnliche Kupplung siehe J. Med. Chem. 1996, 39, 3278) entsteht die Verbindung 9. Das finale Entschützen der Schutzgruppen durch katalytische Hydrierung führt zur Verbindung 10.

Schema 102



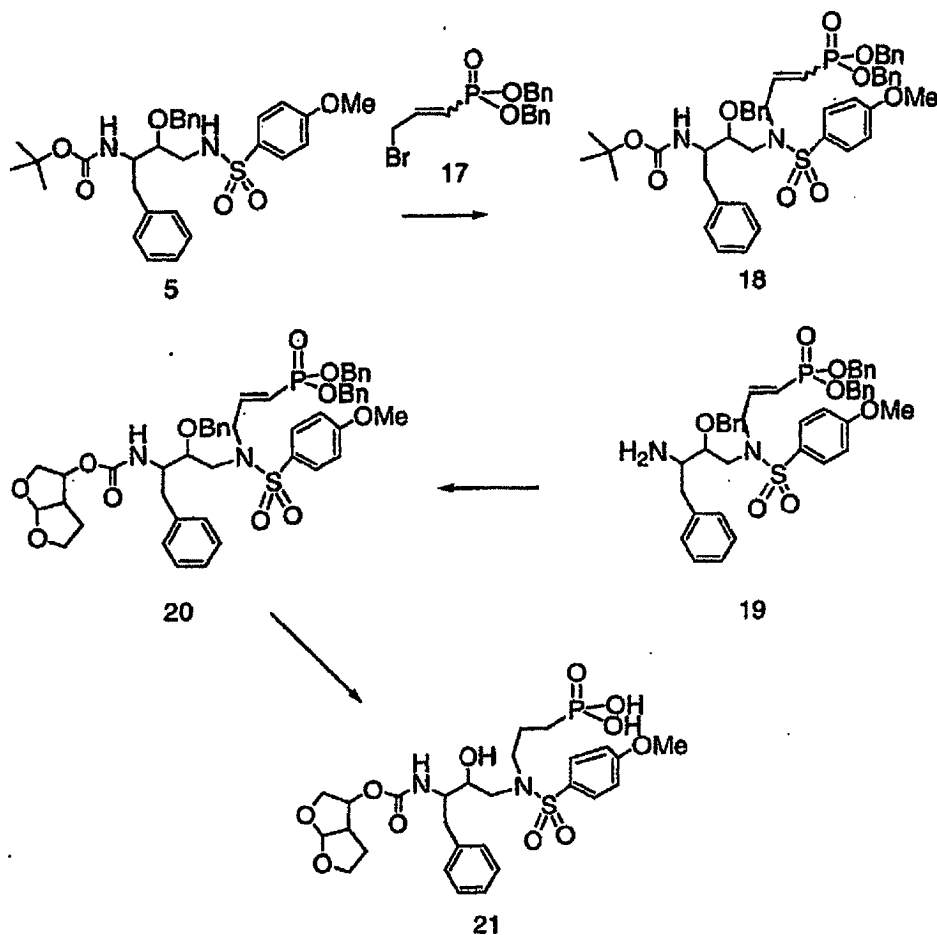
[0593] Das Sulfonamid 11 wird abschließend mit dem Iodid 6 (J. Med. Chem. 1992, 35, 2958) alkyliert, um das Zwischenprodukt 12 zu ergeben. Regioselektive Epoxid-Öffnung (JP - 9124630) am Epoxid 1 mit 12 liefert das Zwischenprodukt 13. Das Entschützen der BOC-Gruppe, gefolgt von der Umsetzung mit Bisfuranylecarbonat 8 ergibt das Zwischenprodukt 14, welches einer Hydrierung unterworfen wird, um die Verbindung 10 zu erhalten.

Schema 103



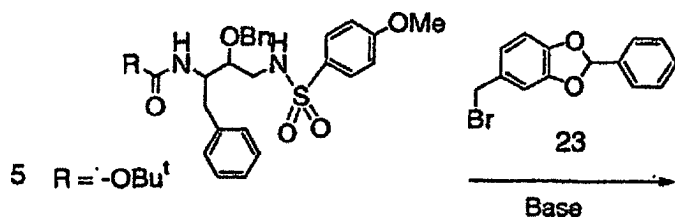
[0594] Das Epoxid 1 wird unter Verwendung der bekannten Prozedur (J.Med.Chem. 1994, 37, 1758, in das Aminohydroxylderivat 15 umgewandelt. Die Sulfonylierung von 15 unter Verwendung von Benzolsulfonylchlorid ergibt die Verbindung 16. Das Einfügen einer Seitenkette, um das Zwischenprodukt 13 zu bekommen, wird durch Alkylierung des Sulfonamid-Stickstoffs mit dem Iodid 6 erreicht. Das Zwischenprodukt 13 wird unter Verwendung der gleichen Sequenz, wie sie in Schema 102 gezeigt ist, in die Verbindung 10 umgewandelt.

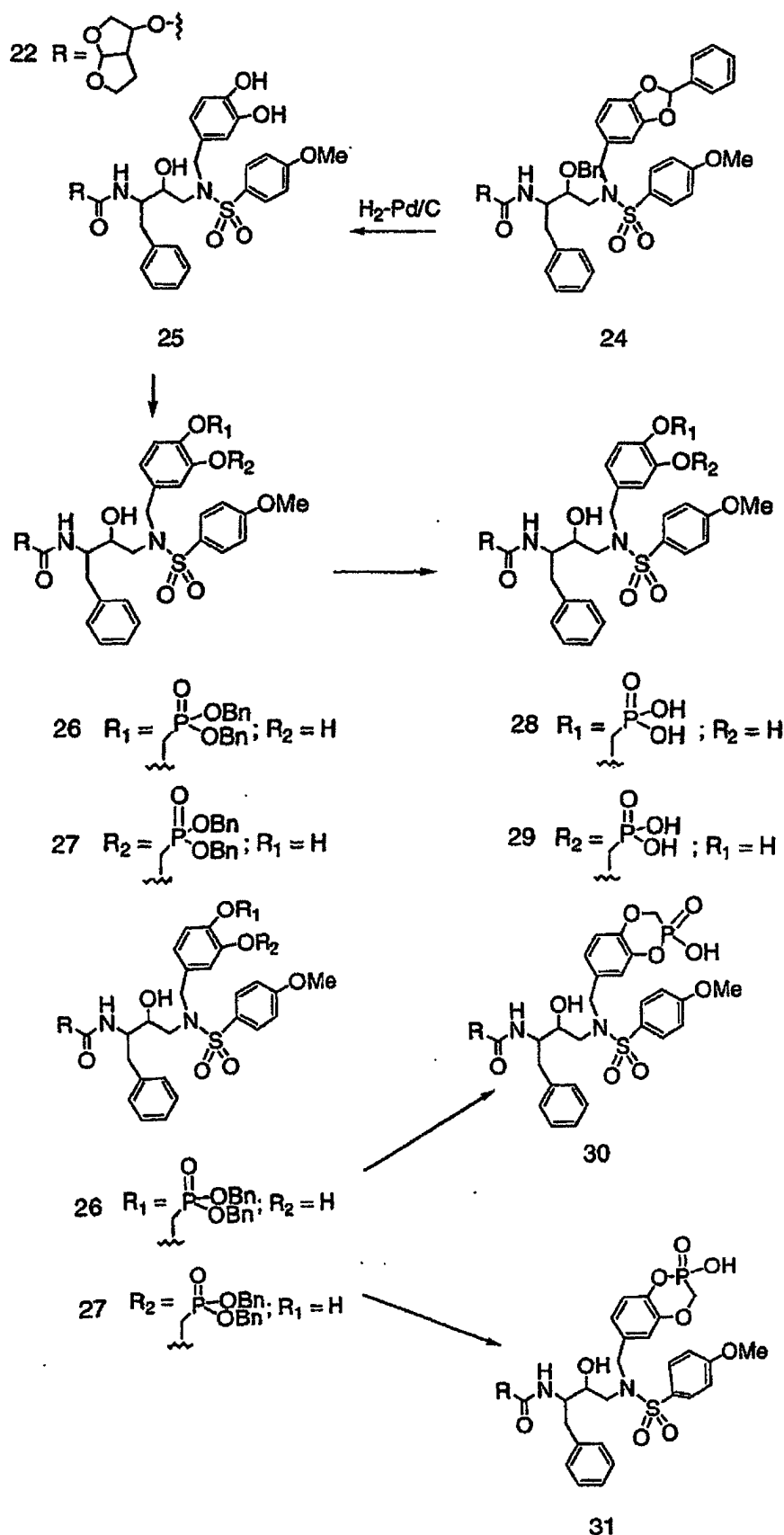
Schema 104



[0595] Das Sulfonamid 5 wird unter basischen Bedingungen unter Verwendung des Allylbromids 17 (Chem.Pharm. 1982, 30, 111) alkyliert, um das Zwischenprodukt 18 zu erhalten. Eine ähnliche Transformation ist in der Literatur (J.Med.Chem. 1997, 40, 2525) beschrieben. Die Hydrolyse der BOC-Gruppe mit TFA und die Acylierung des entstandenenamins 19 mit Bisfuranlylcarbonat 8 ergibt die Verbindung 20. Die Hydrierung über einem Pd/C-Katalysator unter einer H₂-Atmosphäre liefert die Phosphonsäure 21.

Schema 105



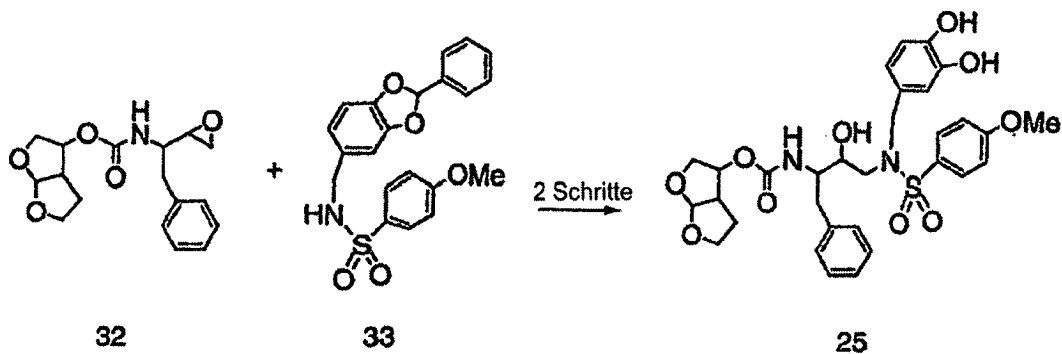


[0596] Das Sulfonamid 5 wird via Hydrolyse der BOC-Gruppe mit TFA und Acylierung mit Bisfuranlylcarbonat 8 zu 22 umgewandelt. Das Sulfonamid 22 wird mit dem Bromid 23 (J.Med.Chem. 1997, 40, 2525) alkyliert, um die Verbindung 24 zu erhalten, welche unter Hydrierung das Catechol 25 ergibt. Alkylierung der Phenolgruppen unter Verwendung von Dibenzylhydroxymethylphosphonat (J.Org.Chem. 1988, 53, 3457) ergibt die regioisomeren Verbindungen 26 und 27. Diese Verbindungen 26 und 27 werden hydriert, um die Phosphonsäuren 28 bzw. 29 zu bekommen. Individuelle cyclische Phosphonsäuren 30 und 31 werden unter basischen (wie

NaH) Bedingungen erhalten (US 5886179), gefolgt von einer Hydrierung der Dibenzylester-Derivate 26 und 27.

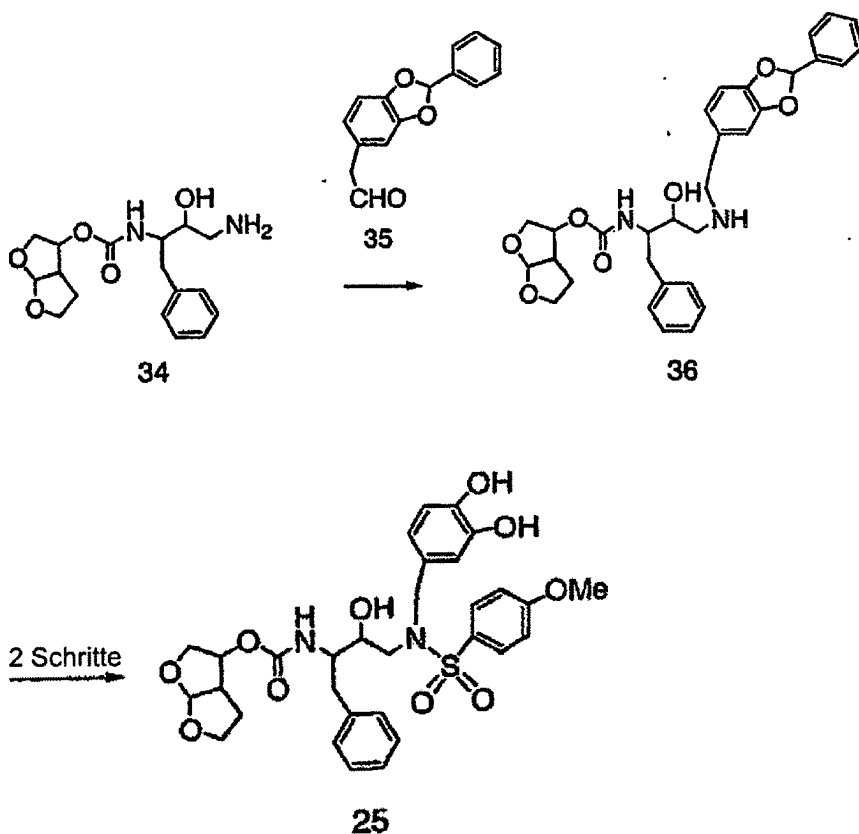
Schema 106

[0597] Über diesen Weg wird die Verbindung 25 durch eine Reaktion zwischen dem Epoxid 32 und dem Sulfonamid 33 erhalten, unter den in dem Japanischen Patent Nr. 9124630 beschriebenen Bedingungen.



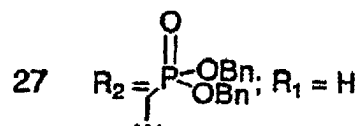
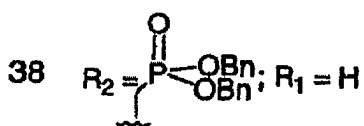
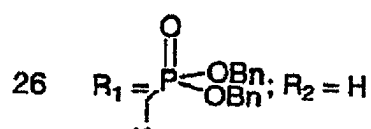
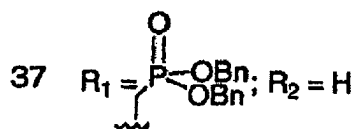
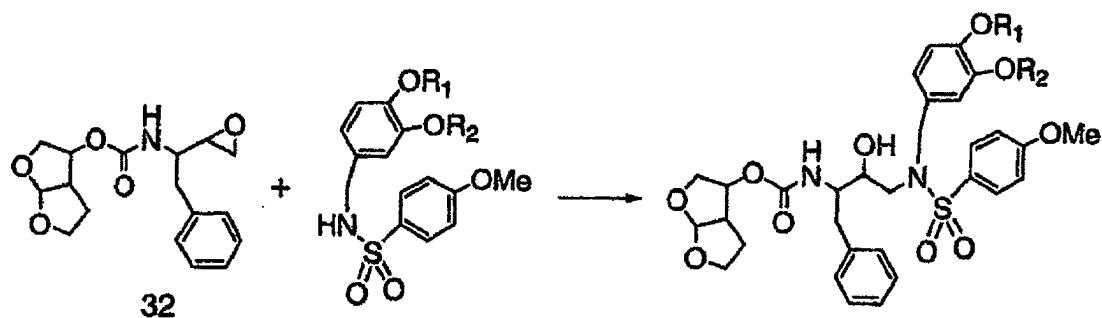
[0598] Das Epoxid 32 und das Sulfonamid 33 werden unter Verwendung einer ähnlichen Vorgehensweise synthetisiert, wie sie in dem selben Patent skizziert ist.

Schema 107



[0599] Die Verbindung 34 wird aus 32 unter Verwendung einer ähnlichen Sequenz erhalten, wie sie in J.Med.Chem. 1994, 37, 1758, gezeigt ist. Reduzierende Aminierung (für eine ähnliche Transformation siehe WO 00/47551) der Verbindung 34 mit dem Aldehyd 35 ergibt das Zwischenprodukt 36, welches durch Sulfonylierung, gefolgt von Hydrierung, in die Verbindung 25 umgewandelt wird.

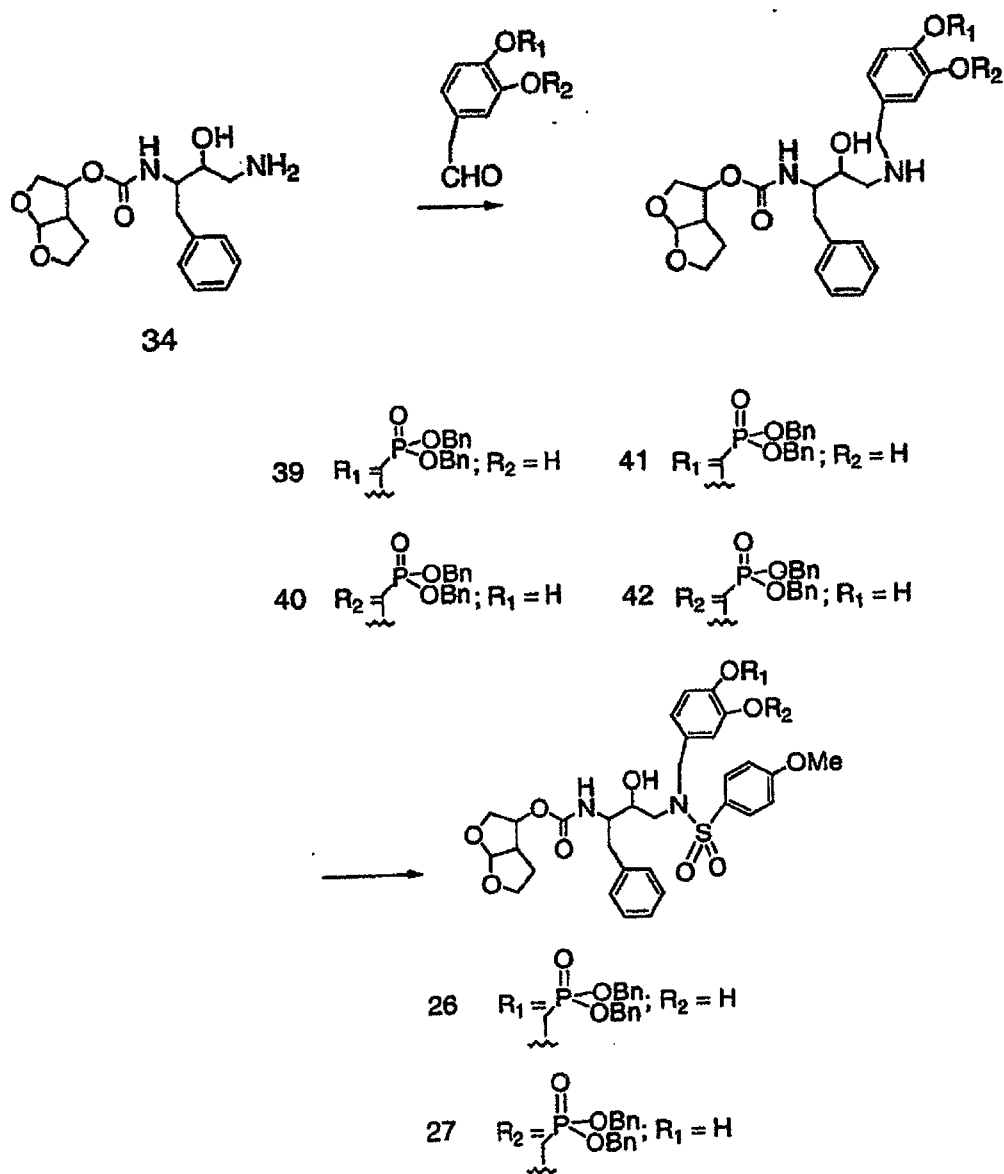
Schema 108



[0600] Die Behandlung des Epoxids 32 mit den Sulfonamiden 37 und/oder 38 unter Bedingungen, wie sie in dem Japanischen Patent Nr. 9124630 beschrieben sind, liefert 26 und 27.

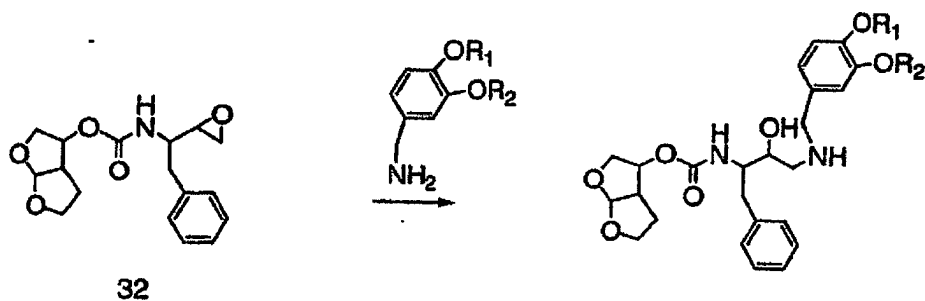
Schema 109

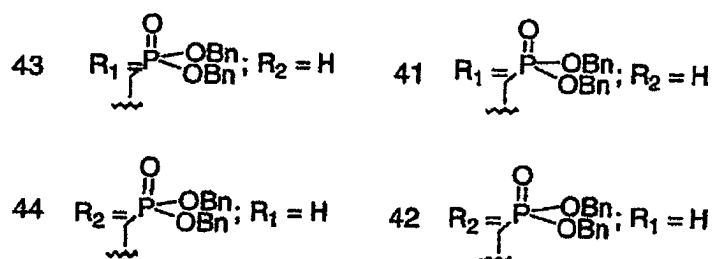
[0601] Die reduktive Aminierung des Aminohydroxyl-Zwischenprodukts 34 mit den Aldehyden 39 und 240, wie in dem Patent WO 00/47551 beschrieben, liefert 41 und 42, die einer milden Sulfonylierung zu 26 und 27 unterworfen werden.



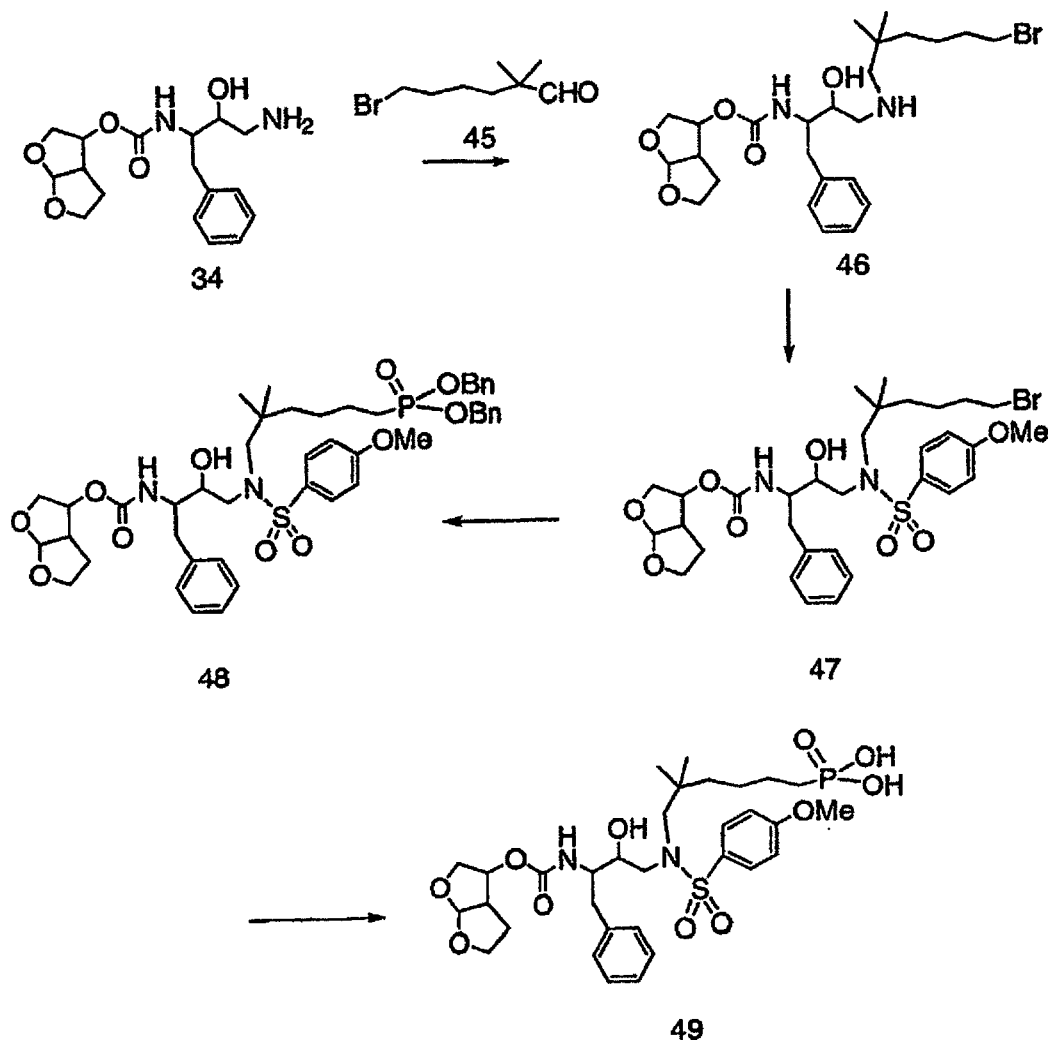
Schema 110

[0602] In einer alternativen Weise, wobei das Epoxid 32 mit den Benzylaminen 43 und 44 unter obenstehend beschriebenen Bedingungen geöffnet wird, entstehen 41 bzw. 42. Ähnliche Umwandlungen wurden in dem Japanischen Patent Nr. 9124630 dokumentiert.



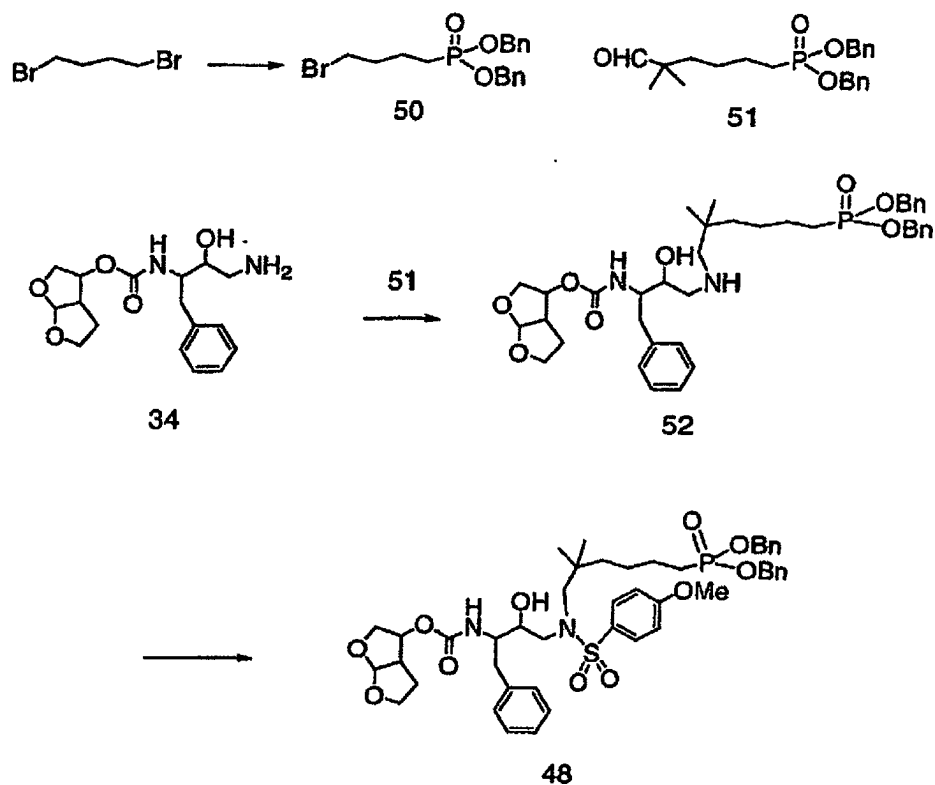


Schema 111



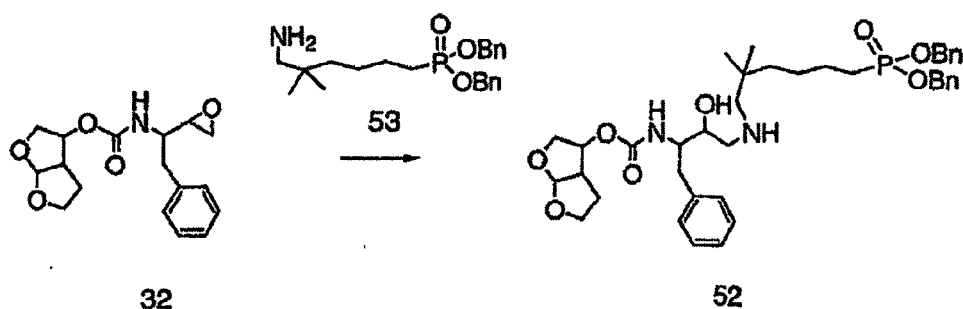
[0603] Reduktive Aminierung des Bromaldehyds 45 (J. Organomet. Chem., FR 1976, 122, 123) mit dem Amin 34 ergibt 46, welches danach einer Sulfonylierung unterworfen wird, um 47 zu erhalten. Das Bromderivat 47 wird unter Michaelis-Arbusow-Bedingungen (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 3069) in das Phosphonat 48 umgewandelt. Abschließende Hydrierung von 48 liefert die Phosphonsäure 49.

Schema 112



[0604] Das Zwischenprodukt 48 wird auch so, wie in Schema 112 gezeigt, erhalten. Reduktive Aminierung des Aldehyds 52 mit dem Amin 34 ergibt das Phosphonat 52, und Sulfonylierung dieses Zwischenproduktes liefert 48.

Schema 113

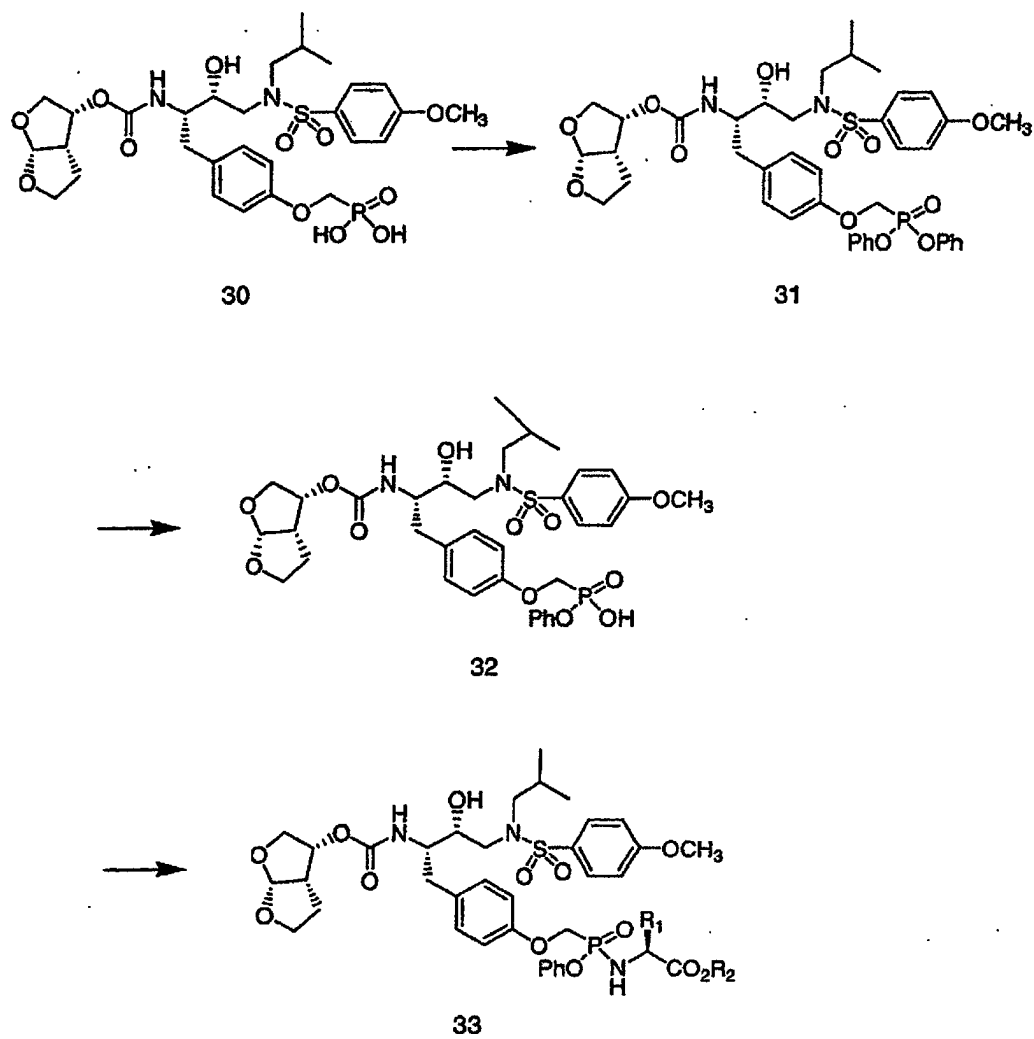


[0605] Alternativ wird die Verbindung 52 aus dem Epoxid 32 durch eine Ringöffnungsreaktion mit dem Aminophosphat 53 erhalten (Schema 113).

Schema-Sektion C

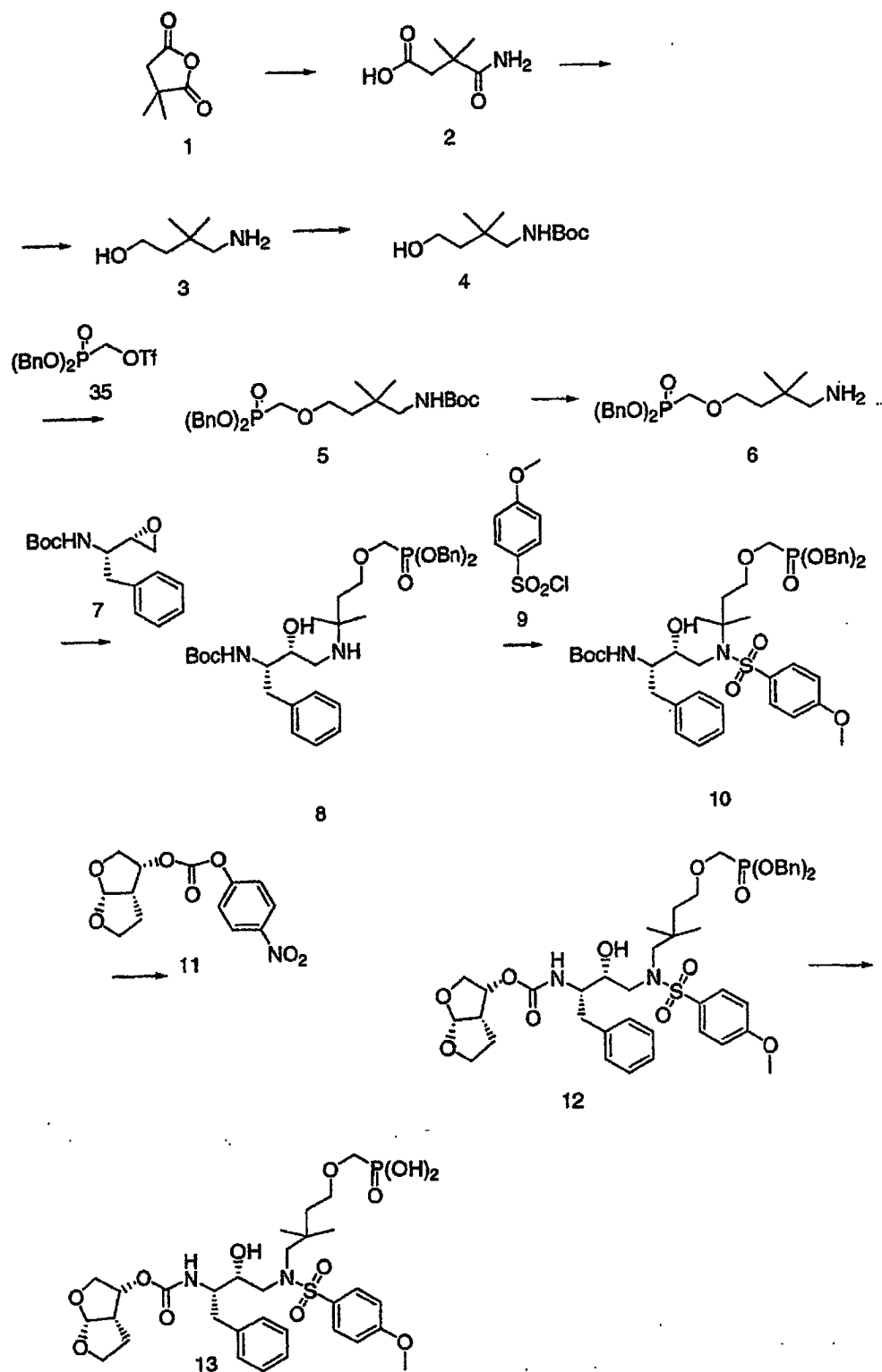
[0606] Schema 9 wird in den Beispielen beschrieben.

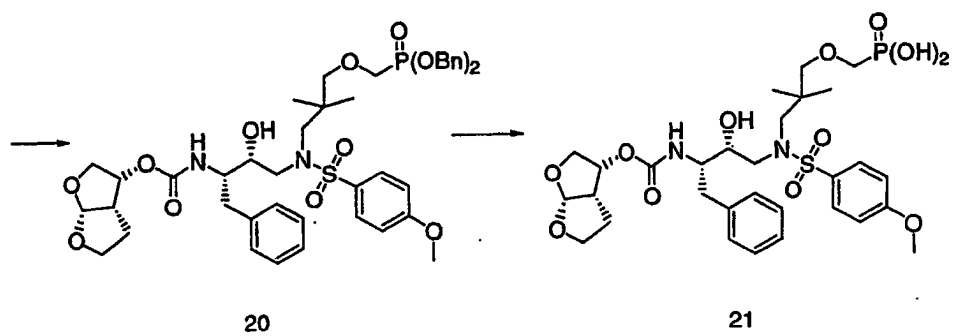
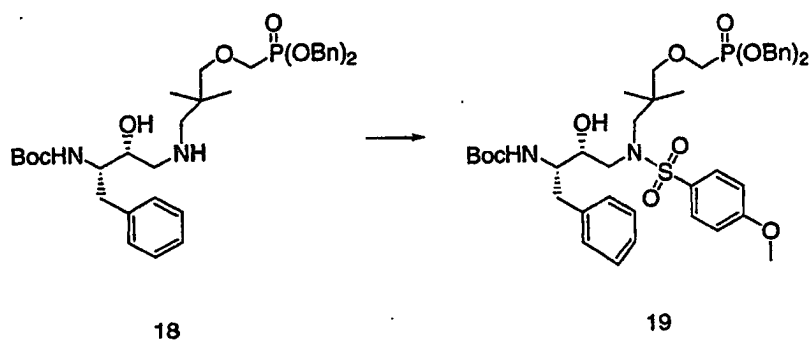
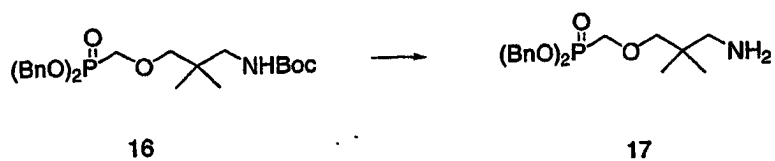
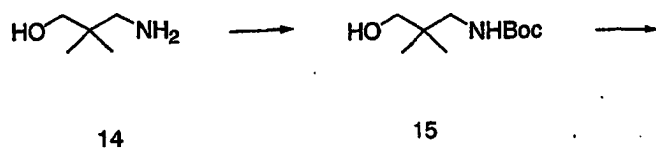
Schema 9

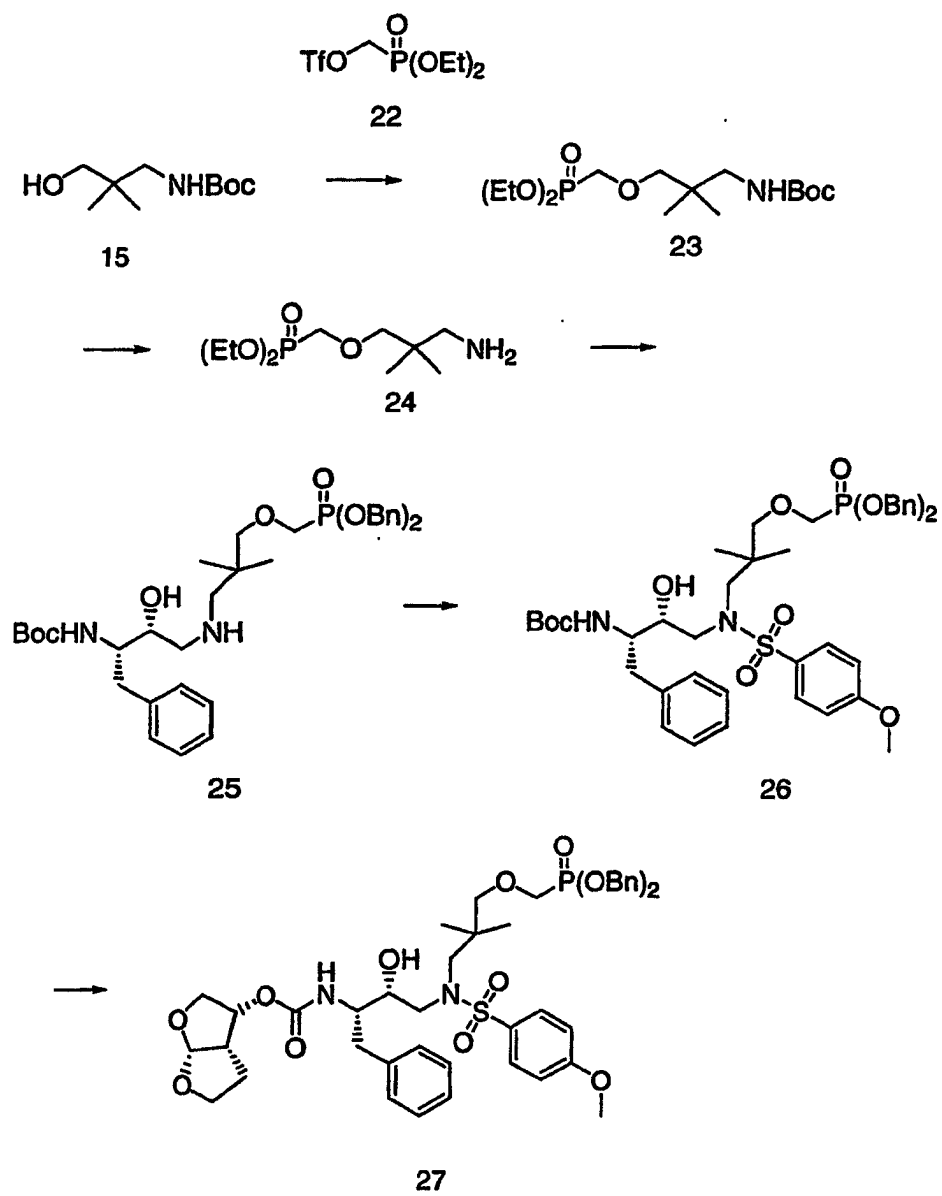


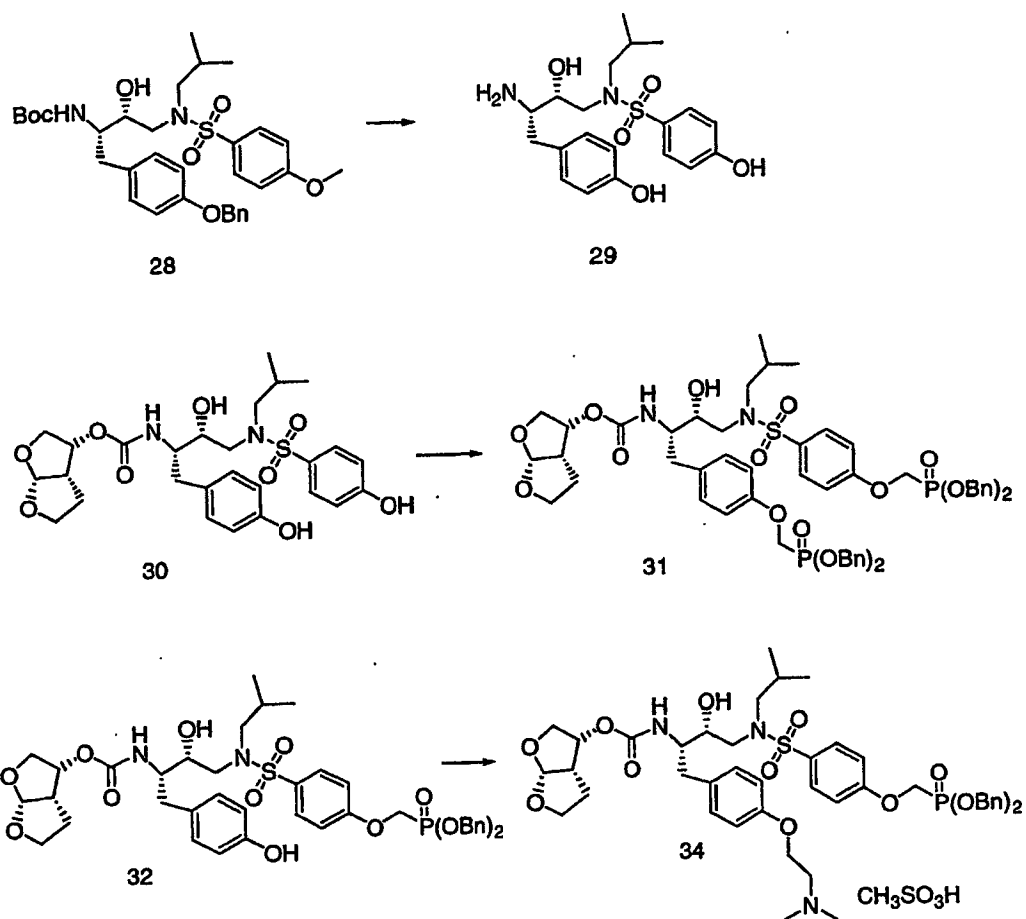
Schema-Sektion D

[0607] Die folgenden Schemata werden in den Beispielen beschrieben.





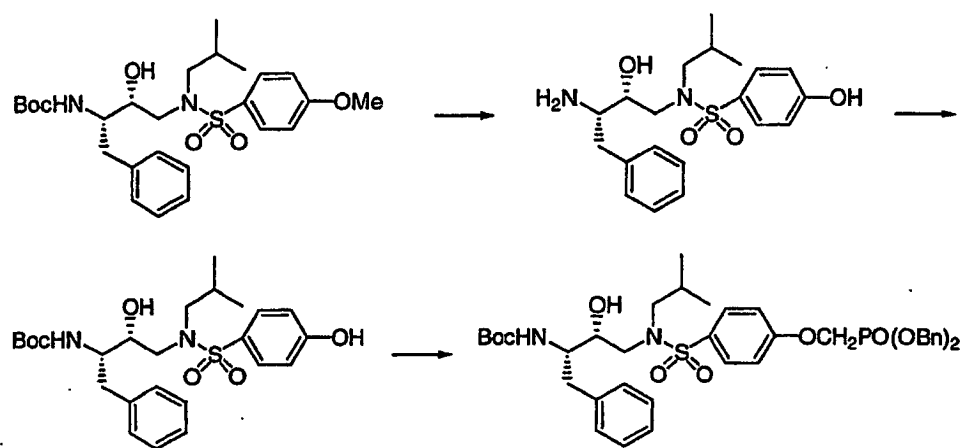


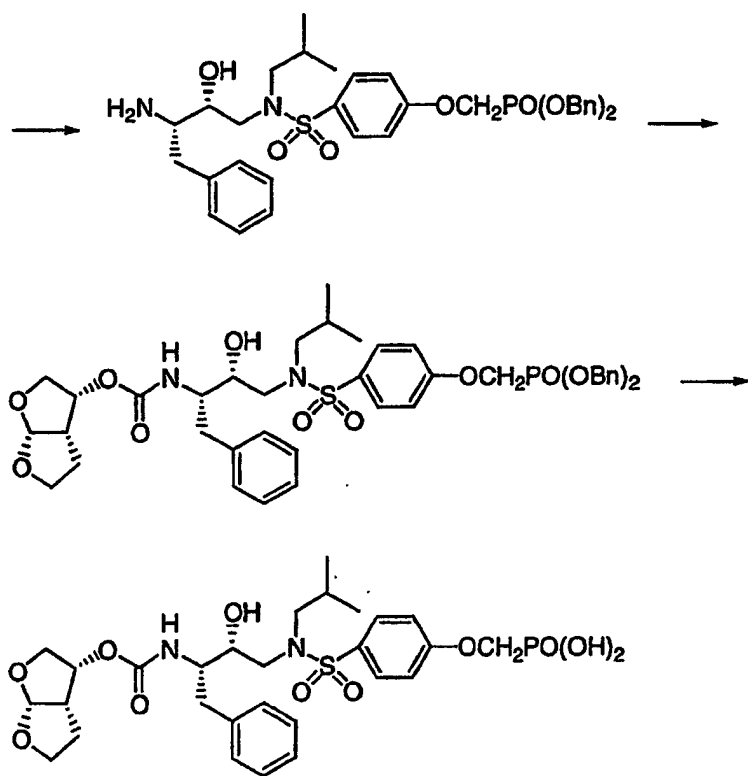


Schema-Sektion E

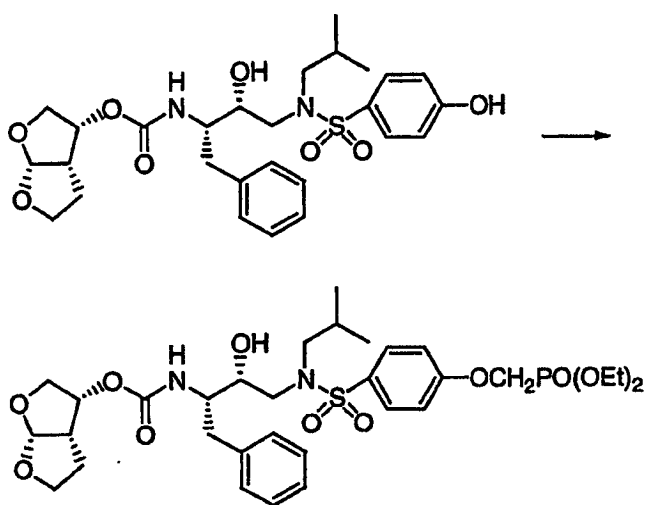
[0608] Die Schemata 1 bis 3 sind in den Beispielen beschrieben.

Schema 1

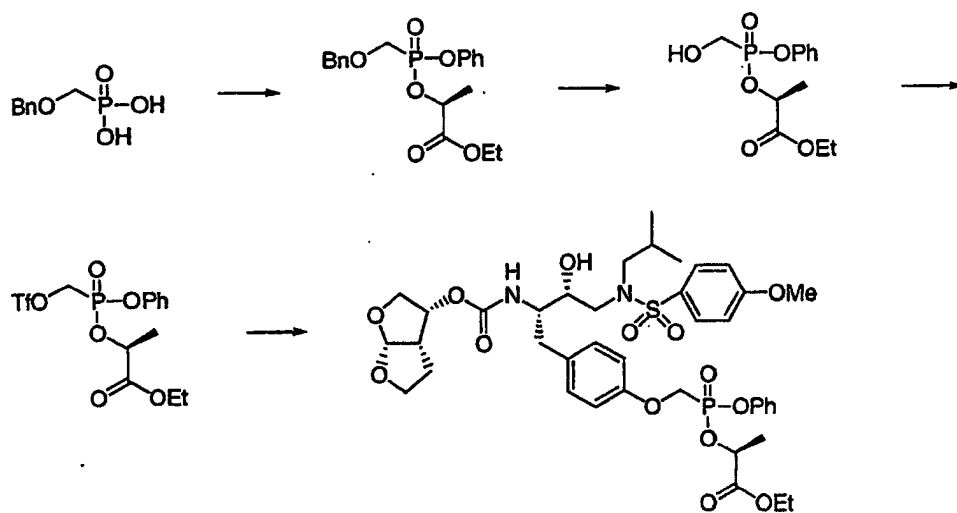




Schema 2



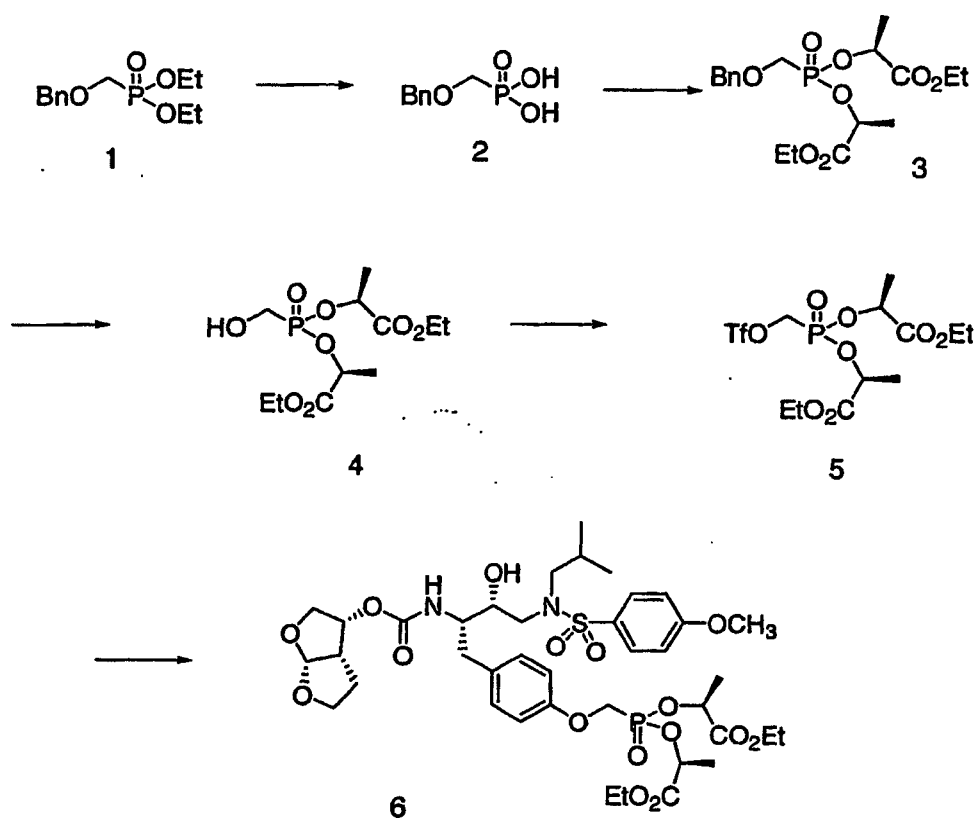
Schema 3



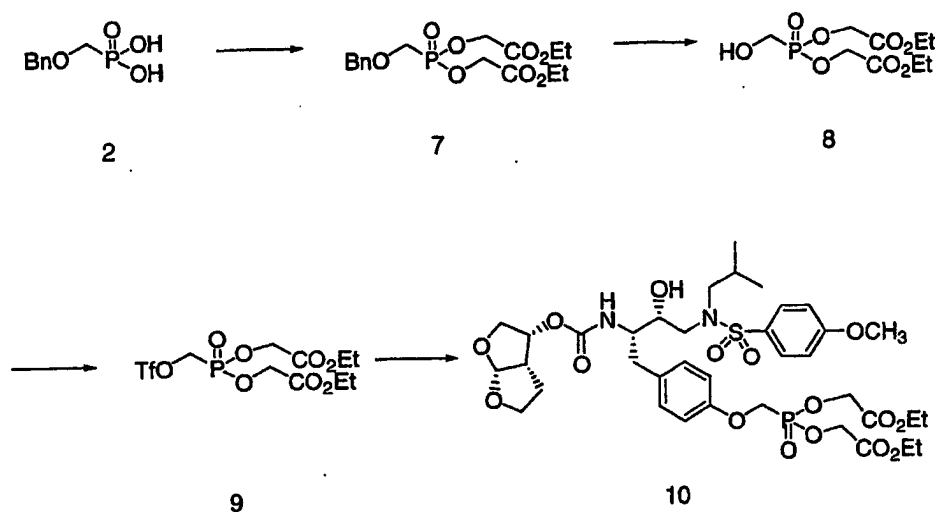
Schema-Sektion F

[0609] Die Schemata 1 bis 5 sind in den Beispielen beschrieben.

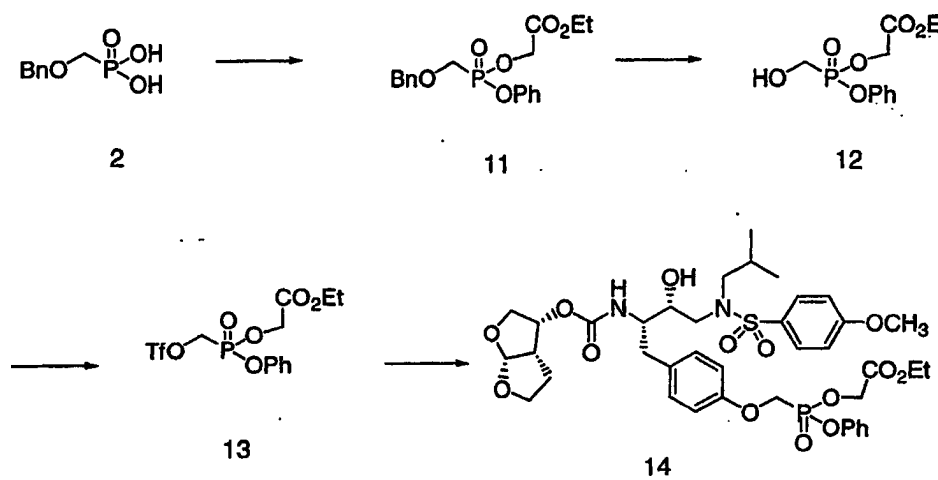
Schema 1



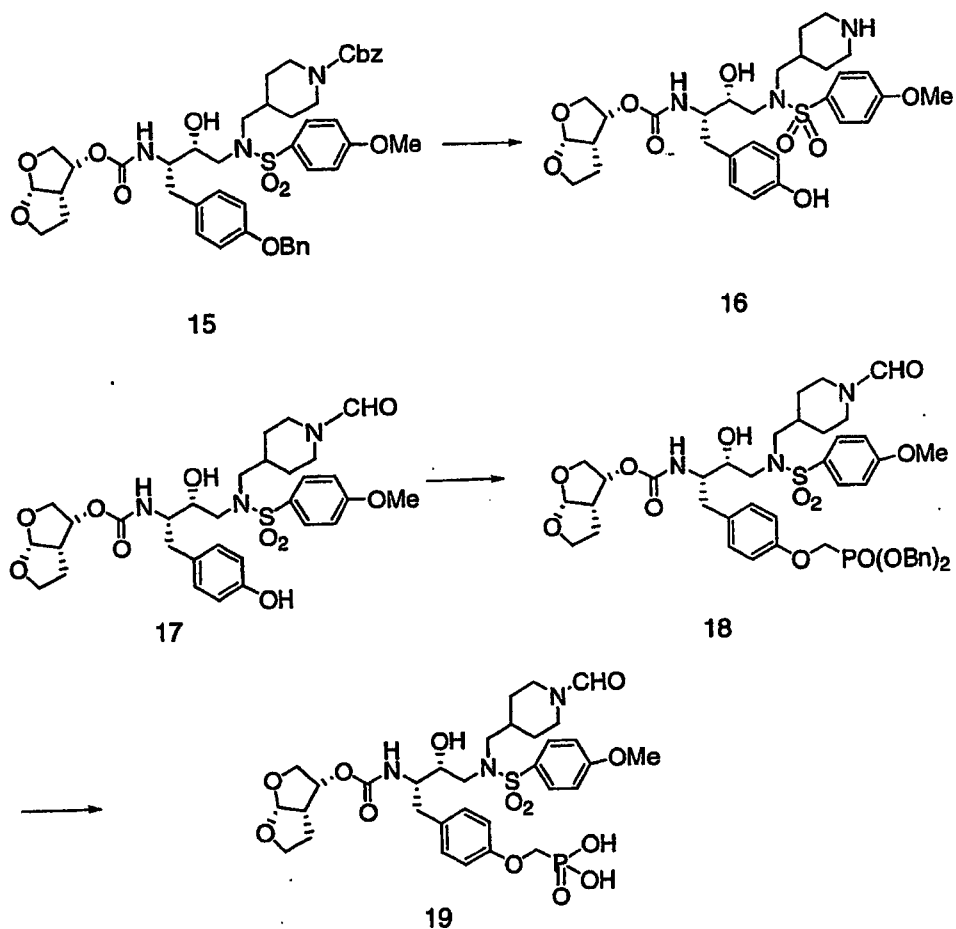
Schema 2



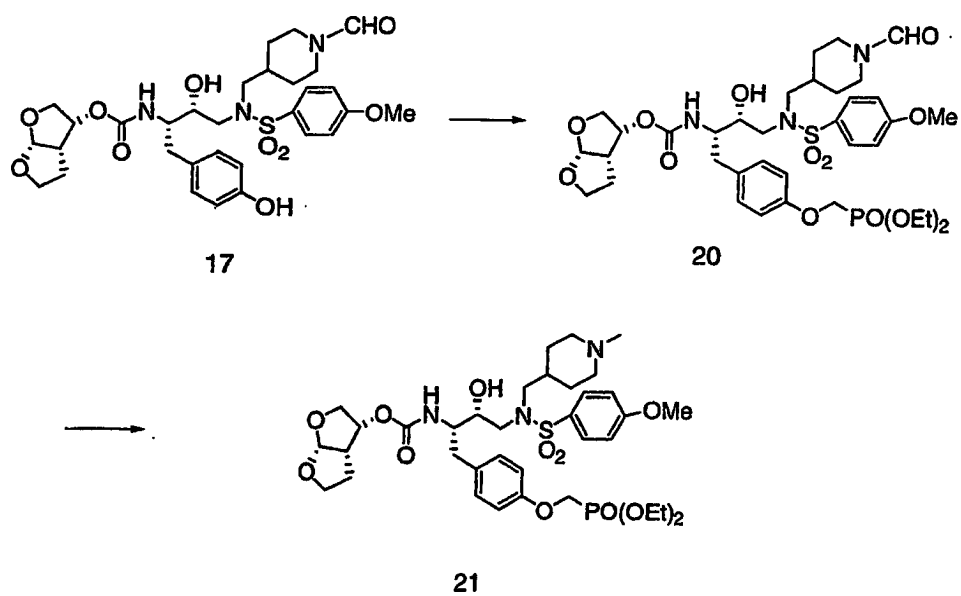
Schema 3



Schema 4



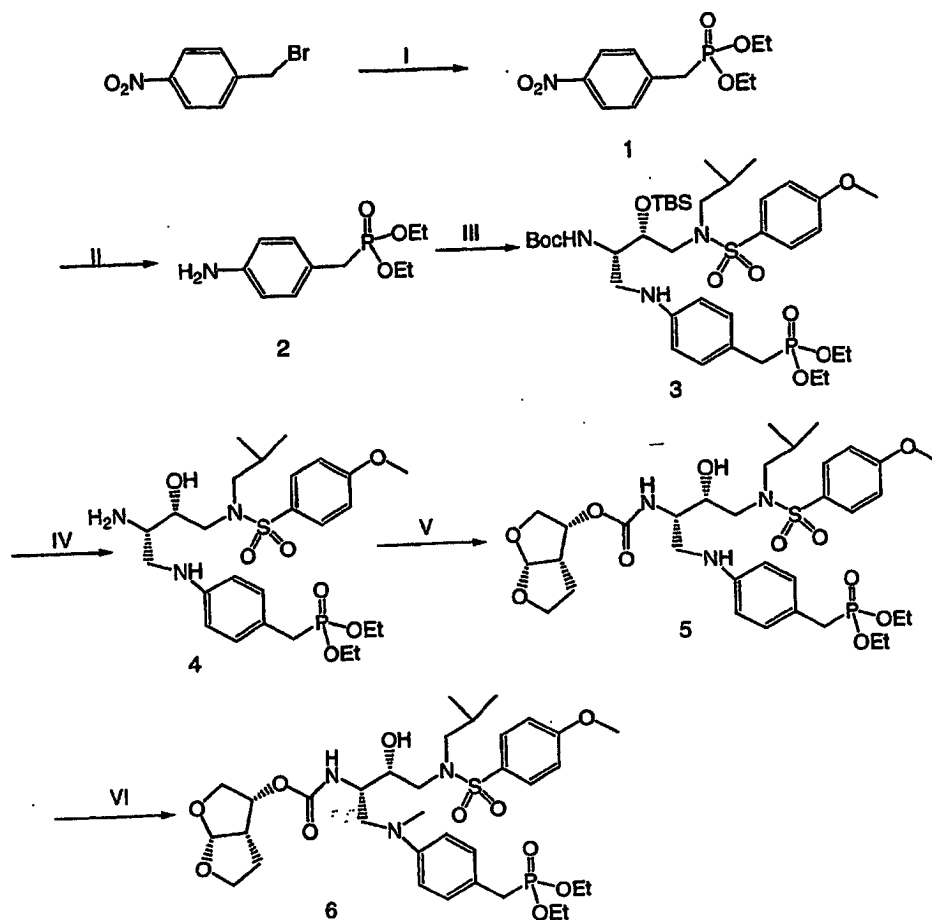
Schema 5



Schema-Sektion G

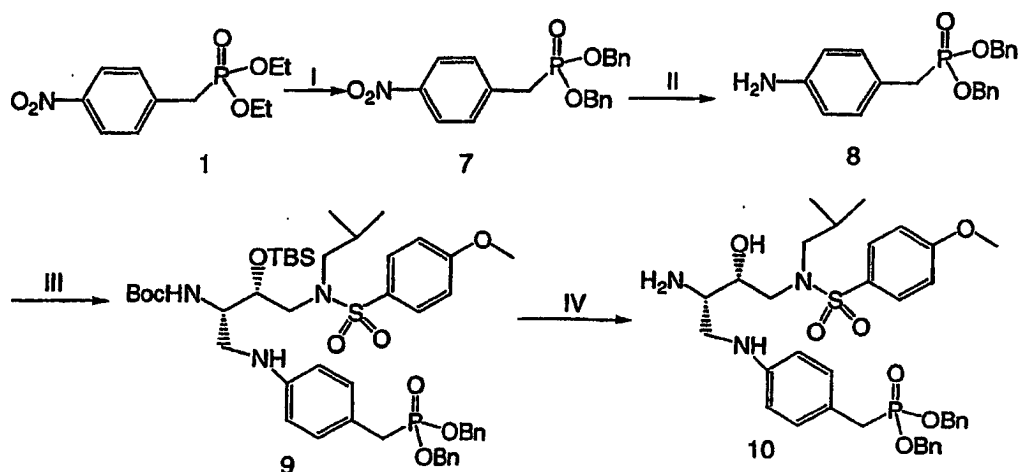
[0610] Die Schemata 1 bis 9 sind in den Beispielen beschrieben.

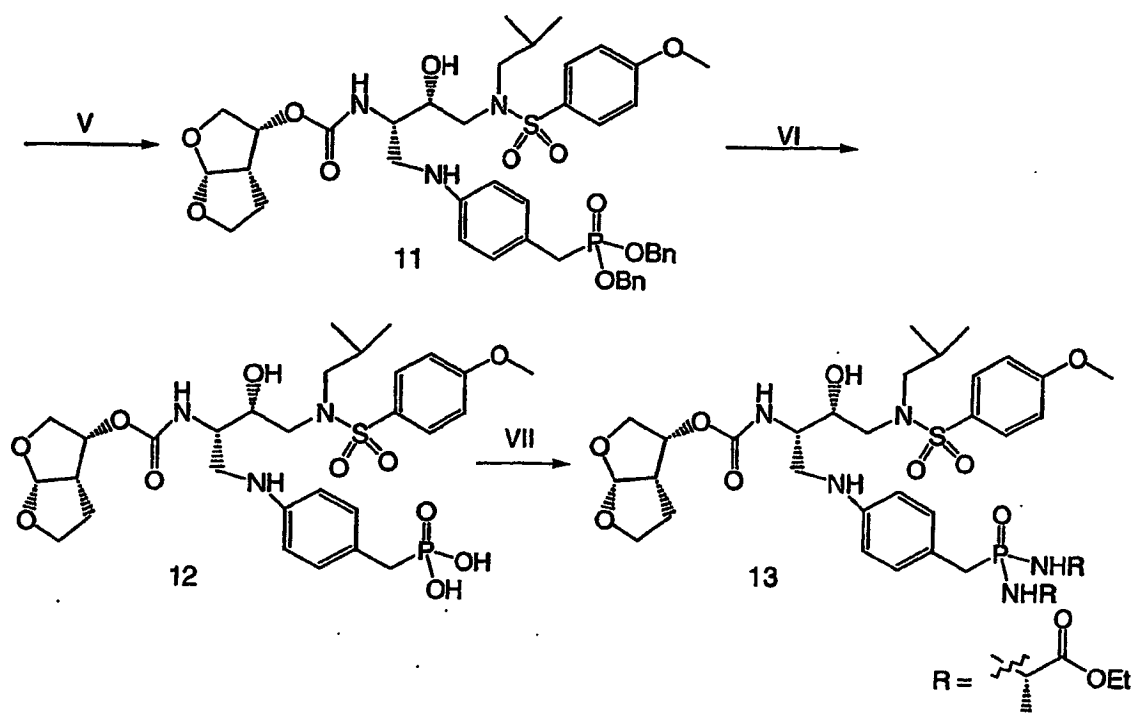
Schema 1



I. $\text{P}(\text{OEt})_3/120^\circ\text{C}$; II. $\text{H}_2/10\%\text{ Pd-C}$; III. Siehe Schema-Sektion H; Schema 13, Verbindung 48/ $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HO-Ac}/\text{MeOH}$; IV. a. TFA; b. $n\text{-Bu}_4\text{NF}$; V. Bisfuran碳酸/DMAPI; VI. HCHA/ $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}/\text{MeOH}$

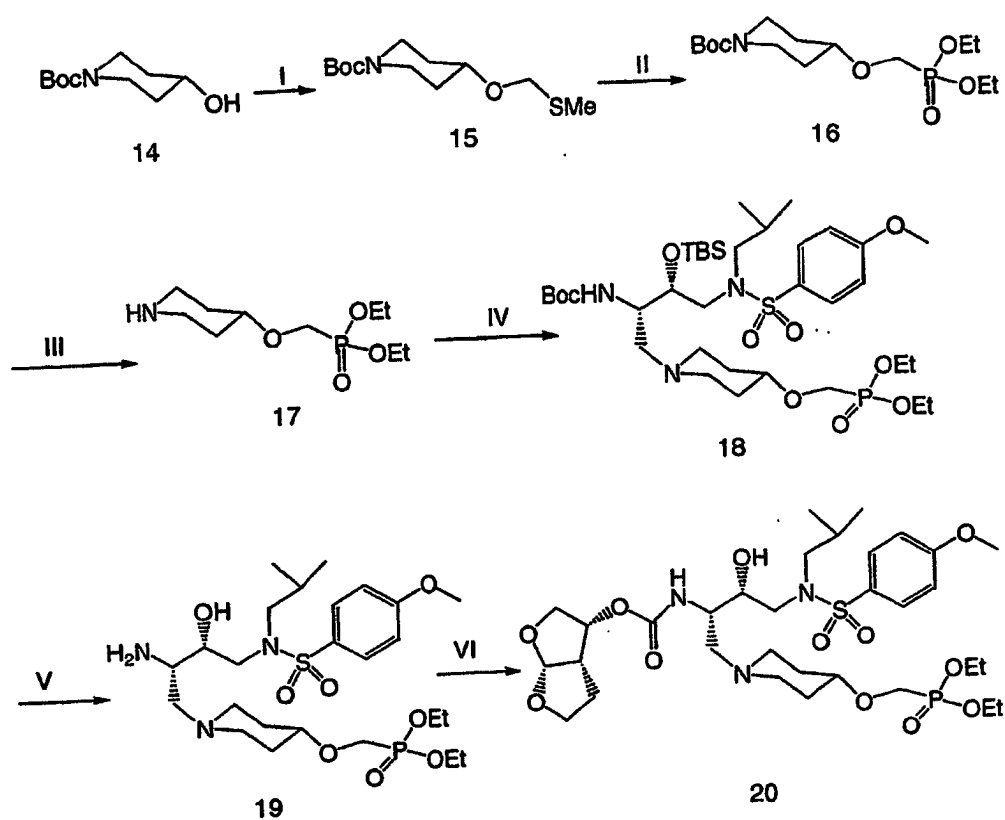
Schema 2





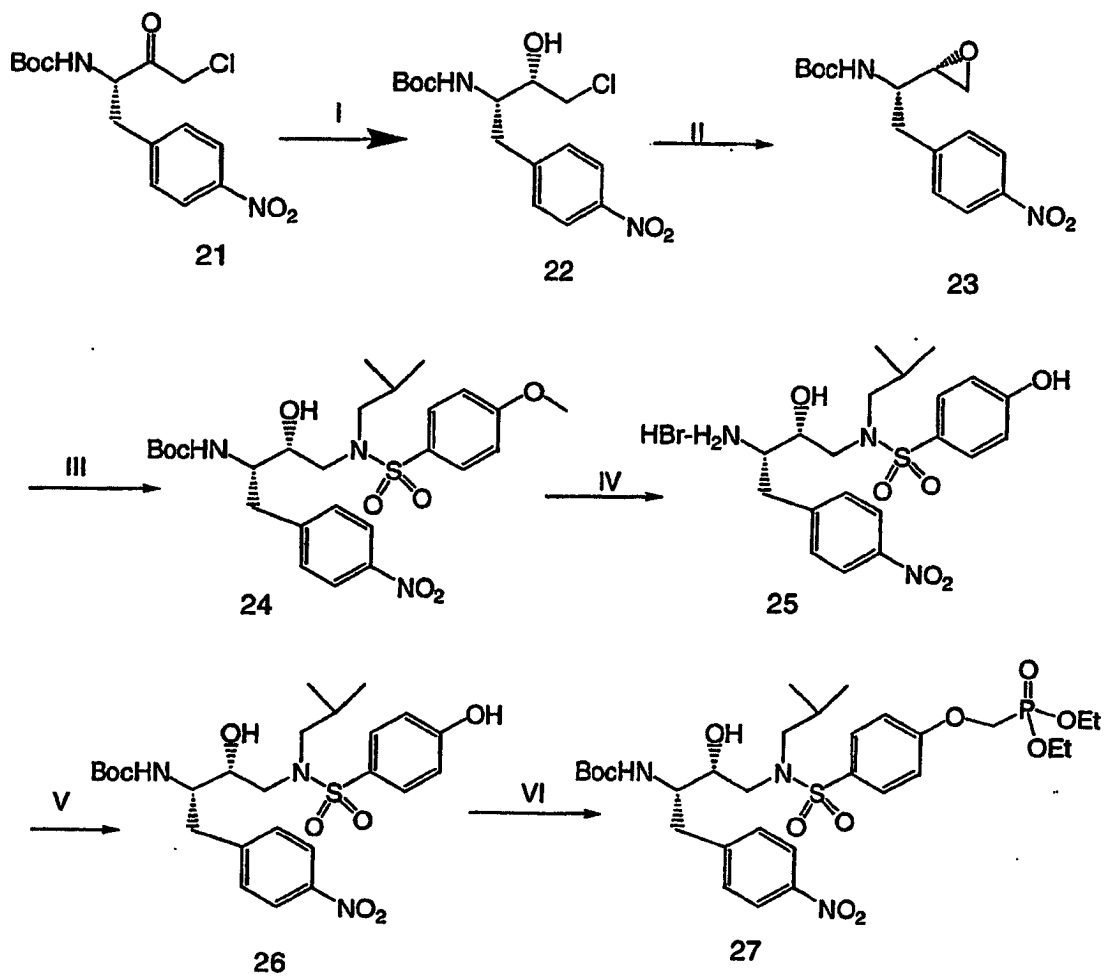
I. a. TMSBr; b. $\text{SOCl}_2/60^\circ\text{C}$; c. $\text{BnOH/Et}_3\text{N}$; II. Zn/HOAc ; III. Siehe Schema-Sektion H; Schema 13, Verbindung 48/ $\text{NaBH}_3\text{CN/HOAc/MeOH}$; IV. a. TFA; b. $\text{n-Bu}_4\text{NF}$; V. Bisfuran碳酸/DMAp; VI. $\text{H}_2/10\% \text{ Pd-C}$; VIII. $\text{RNH}_2/\text{PPh}_3/\text{Aldrithiol}$

Schema 3



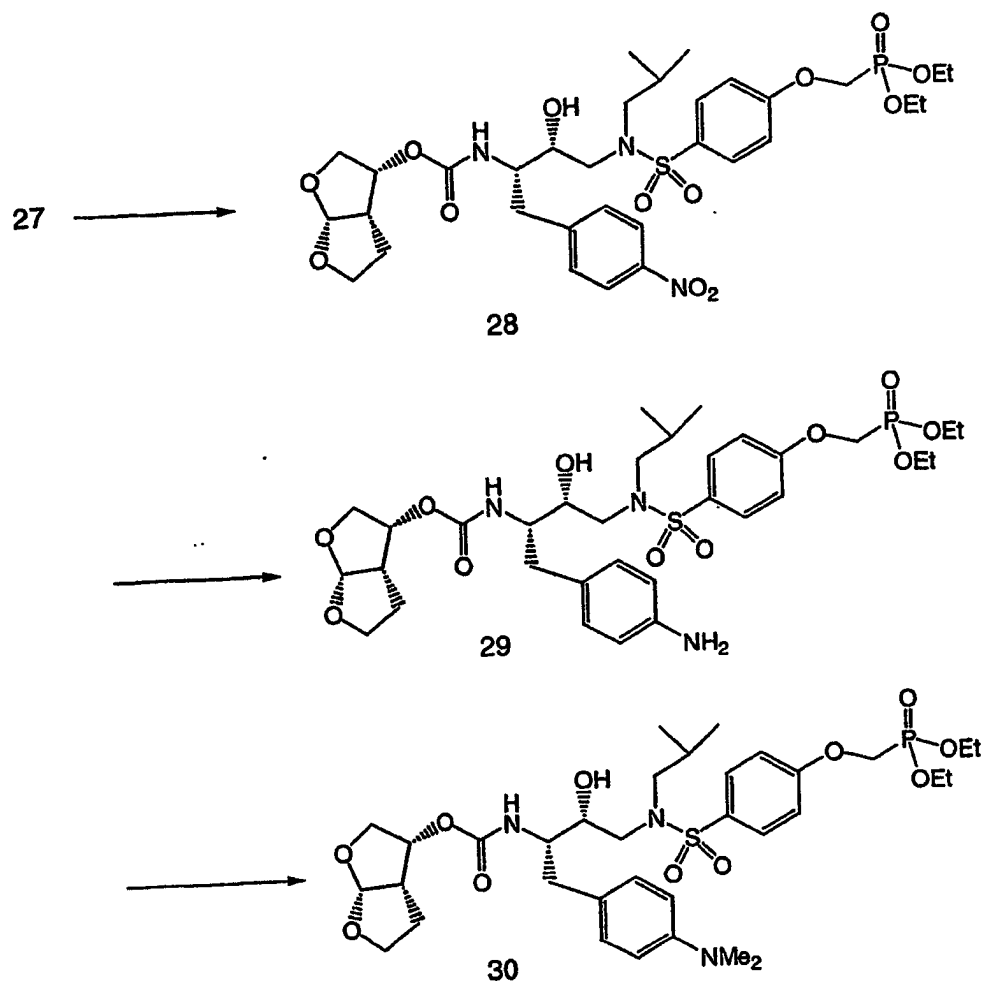
I. a. NaH ; b. MTMCl ; II. $\text{P(OEt)}_3/120^\circ\text{C}$; III. TFA; IV. Siehe Schema-Sektion H; Schema 13, Verbindung 48/ $\text{NaBH}_3\text{CN/HOAc/MeOH}$; V. a. TFA; b. $\text{n-Bu}_4\text{NF}$; VI. Bisfuran碳酸/DMAp

Schema 4

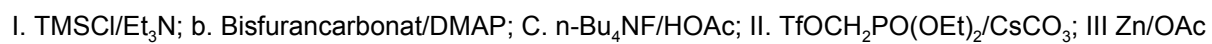


I. $\text{NaBH}_4/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; II. KOH/EtOH ; III. A. Isobutylamin/Isopropanol 80 °C; b. 4-Methoxybenzensulfonylchlorid/ Et_3N ; IV. $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; $\text{Boc}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$; VI. $\text{TfOCH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2/\text{CsCO}_3$

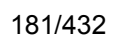
Schema 5



I. TFA/CH₂Cl₂; b. Bisfurancarboxylat/DMAP; II. H₂/10% Pd-C/EtOH; III. HCHO/NaBH₃CN/HOAc/MeOH

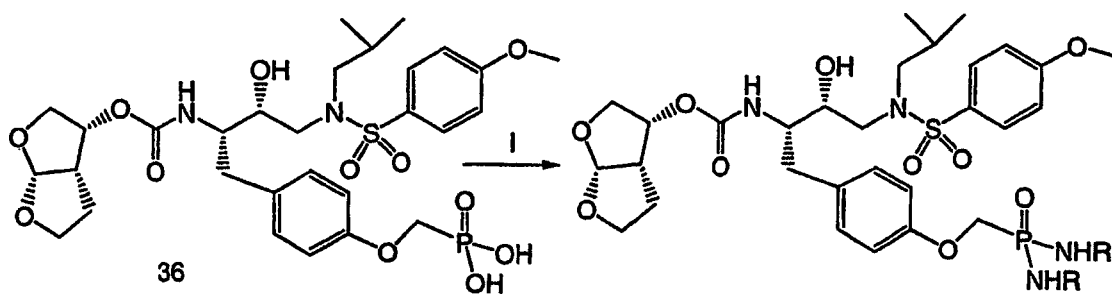
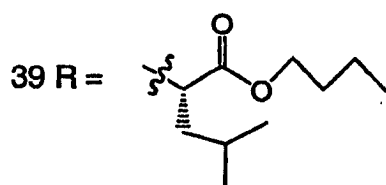
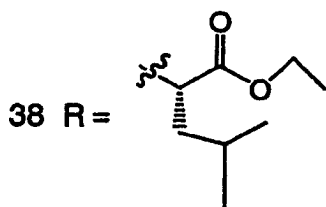
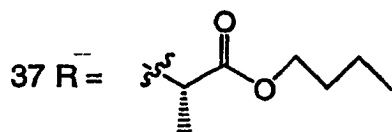


Schema 7

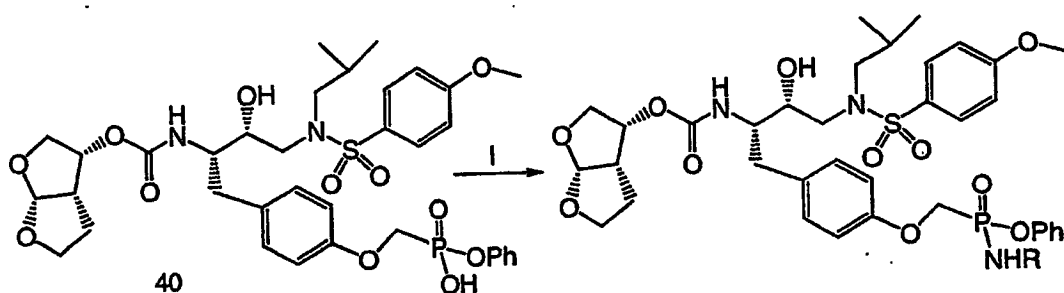
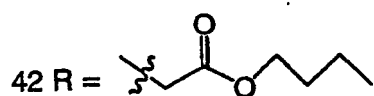
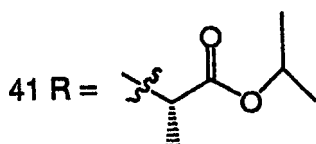


I. H₂/10% Pd-C; II. RNH₂/PPh₃/Aldrithiol/Diisopropylethylamin/Pyridin

Schema 8

I. RNH₂/PPh₃/Aldrithiol/Diisopropylethylamin/Pyridin

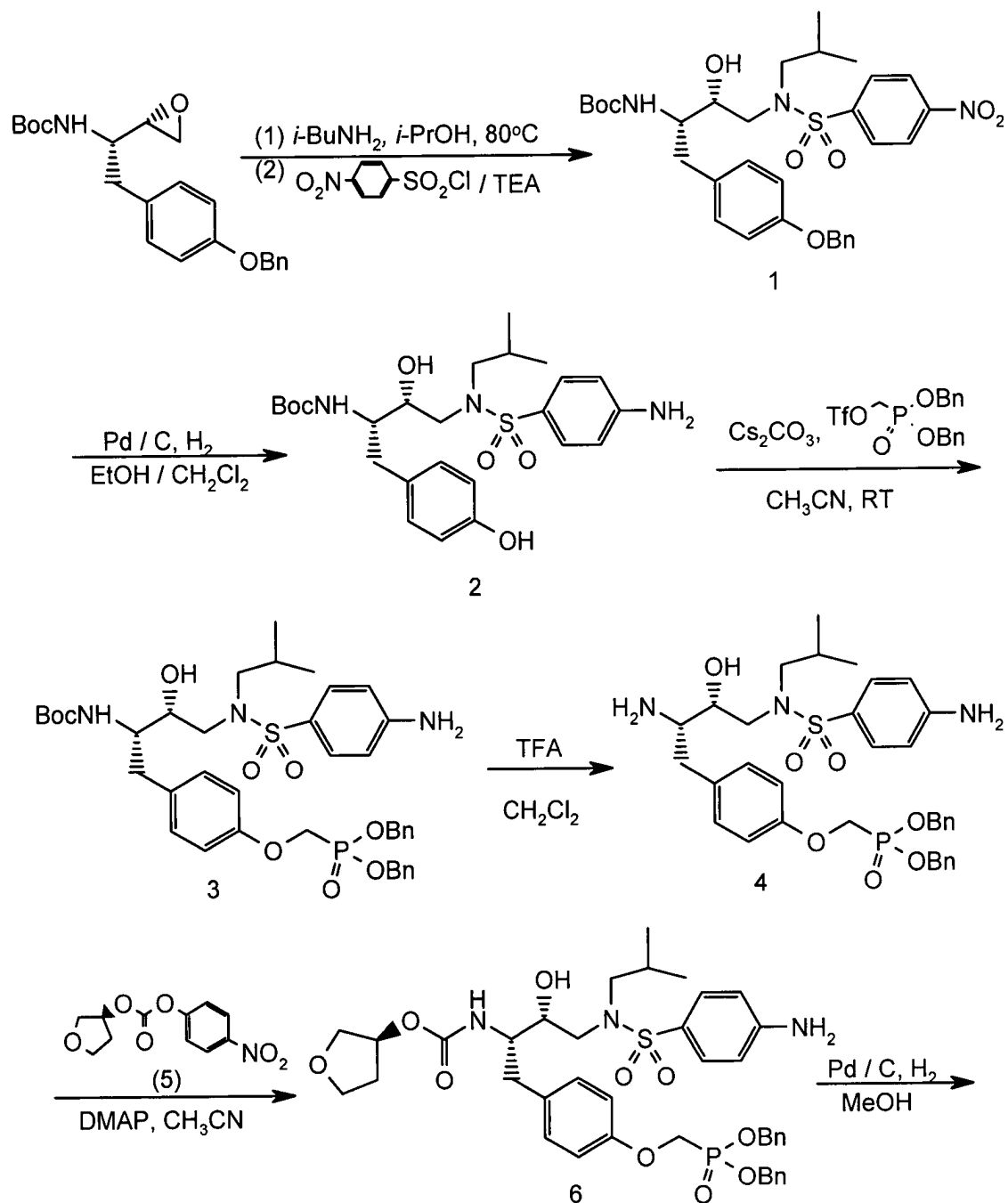
Schema 9

I. RNH₂/PPh₃/Aldrithiol/Diisopropylethylamin/Pyridin

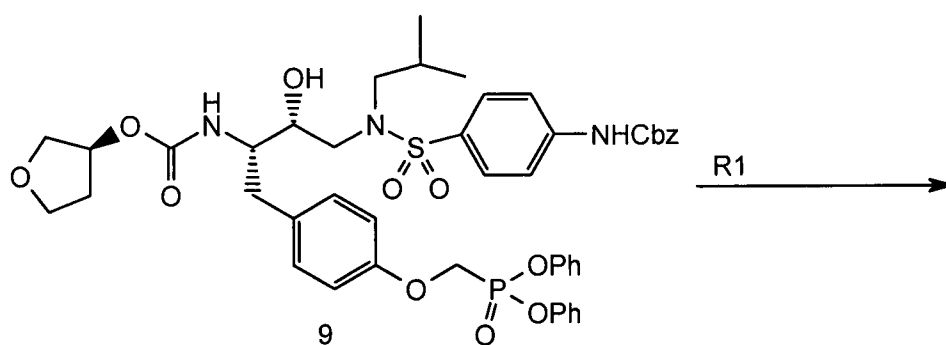
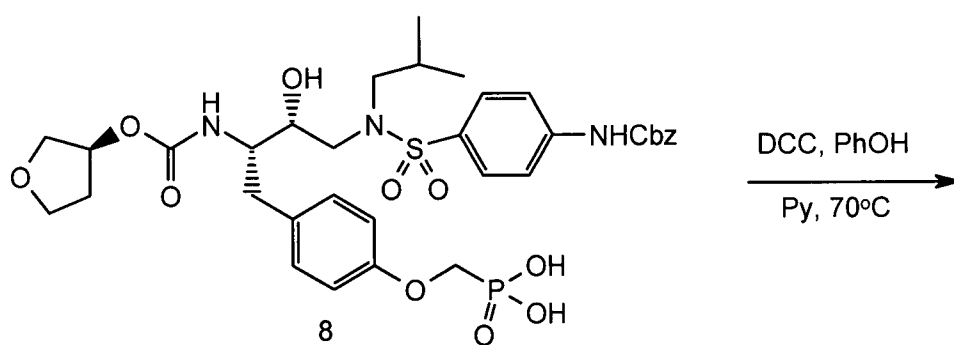
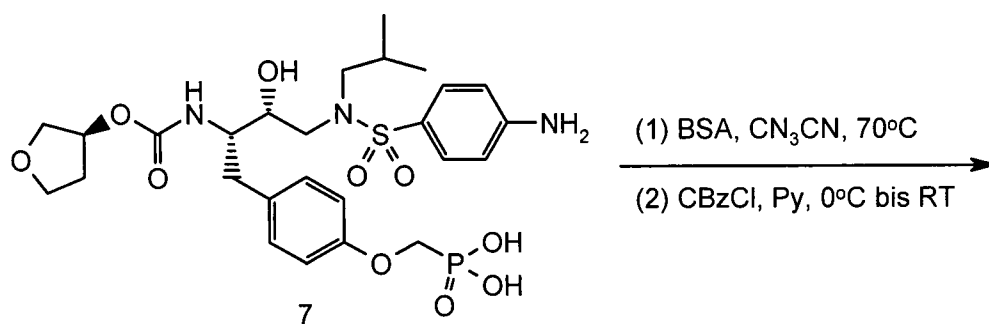
Schema-Sektion H

[0611] Die Schemata 1 bis 14 sind in den Beispielen beschrieben.

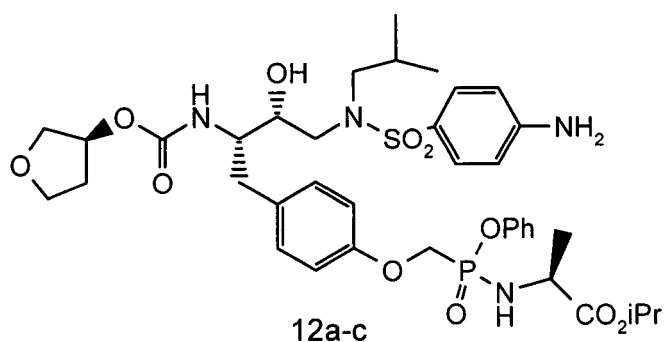
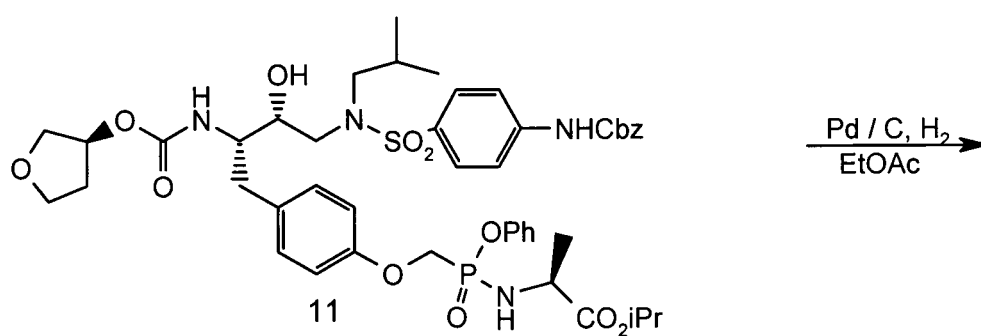
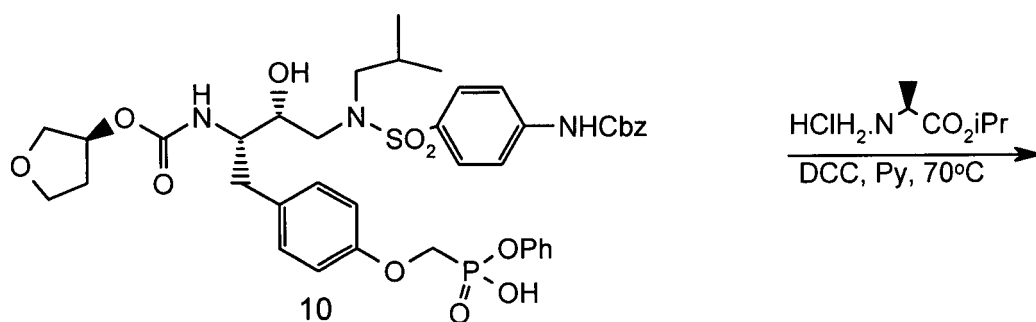
Schema 1



Schema 2



Schema 3

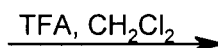
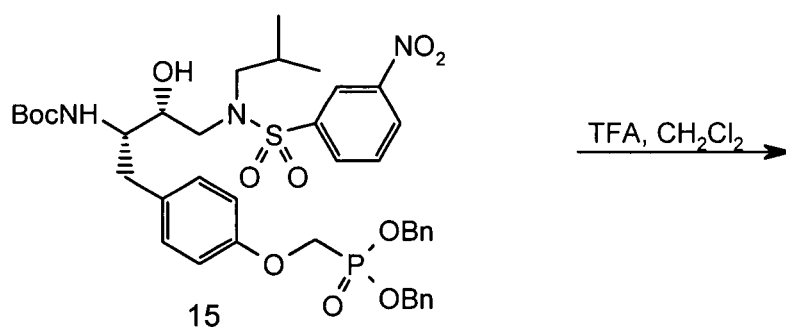
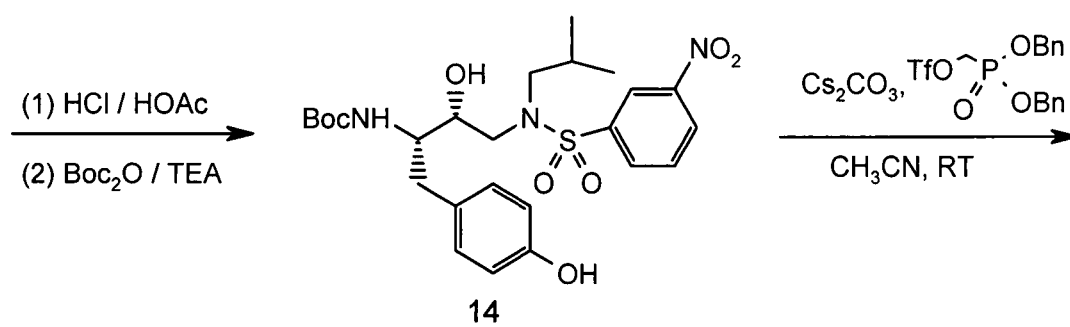
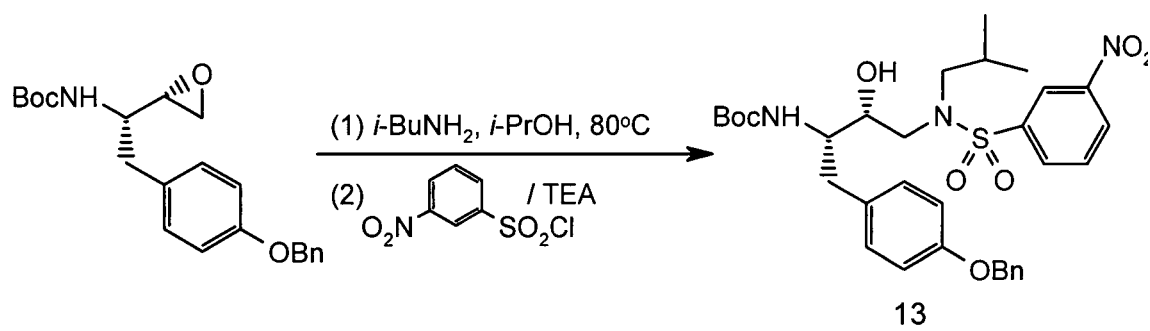


12a, GS 108577 (Isomer A/B = 1 : 1)

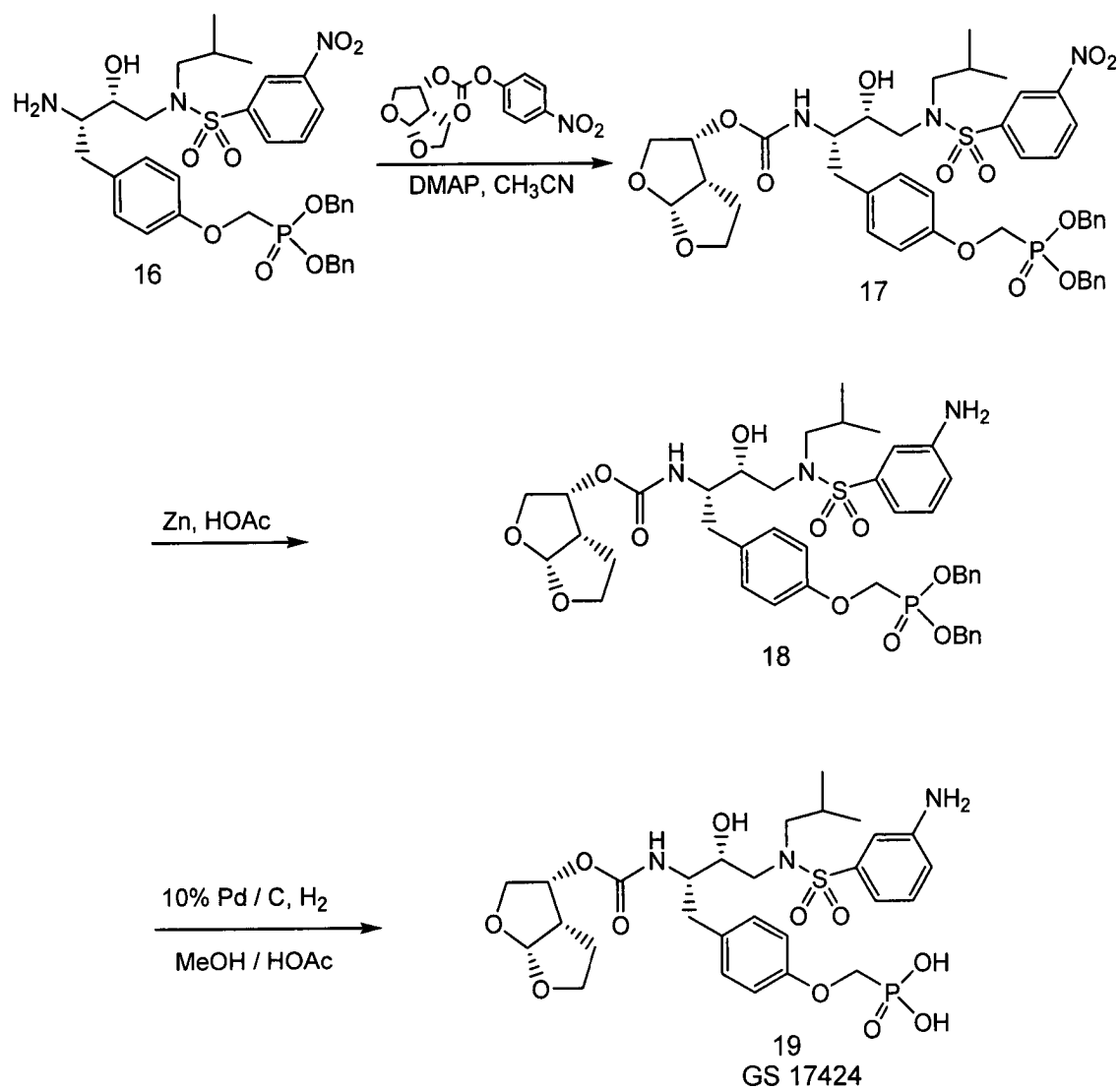
12b, GS 108578 (Isomer A)

12c, GS 108579 (Isomer B)

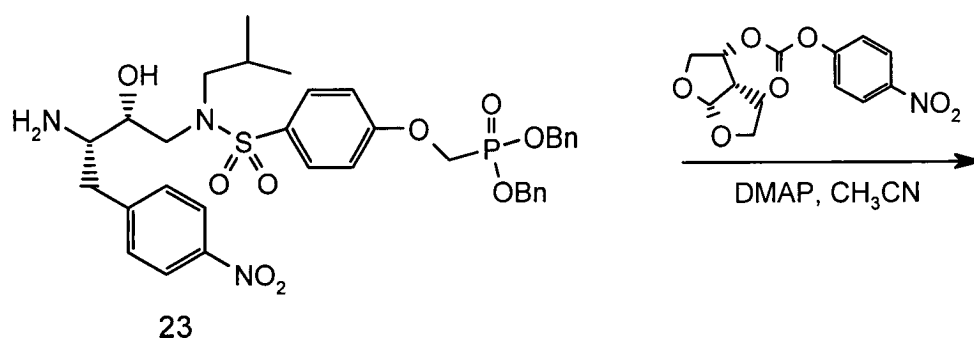
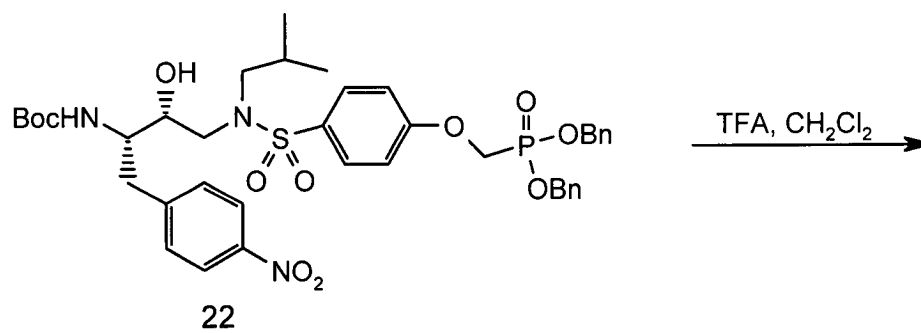
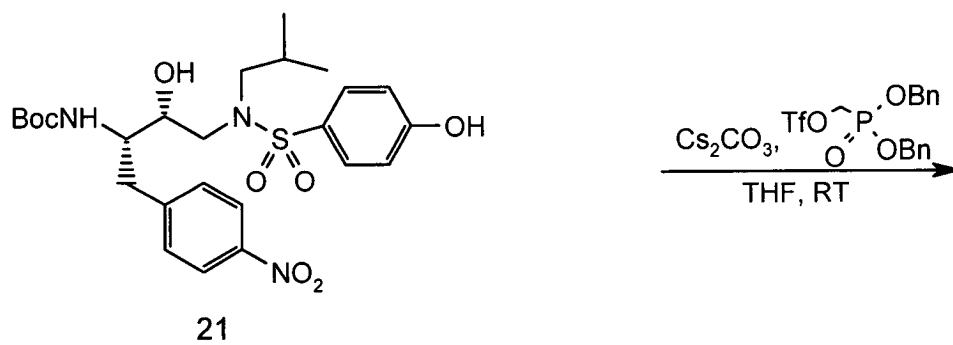
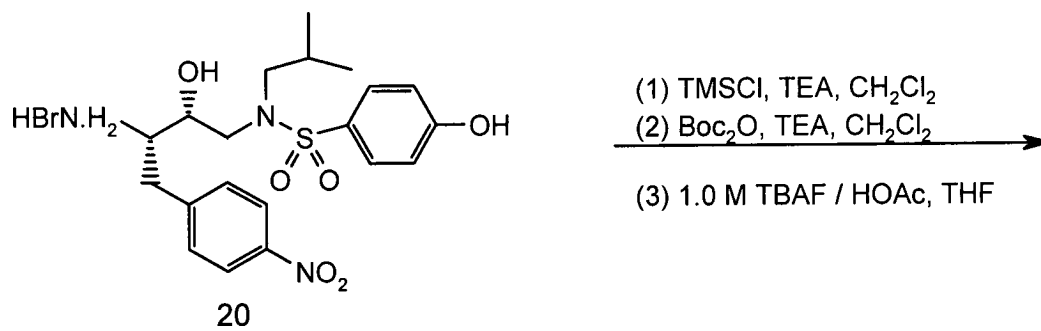
Schema 4



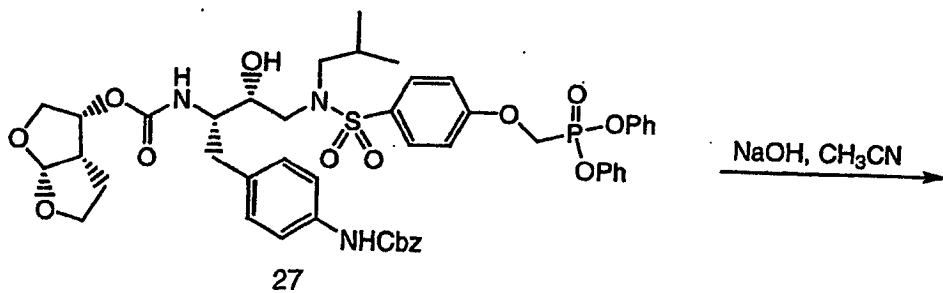
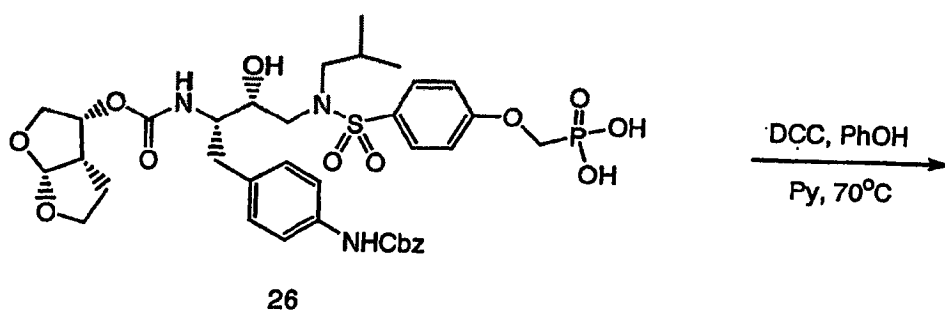
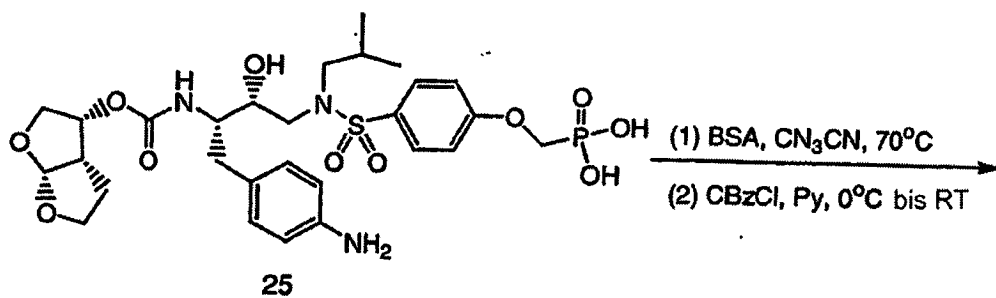
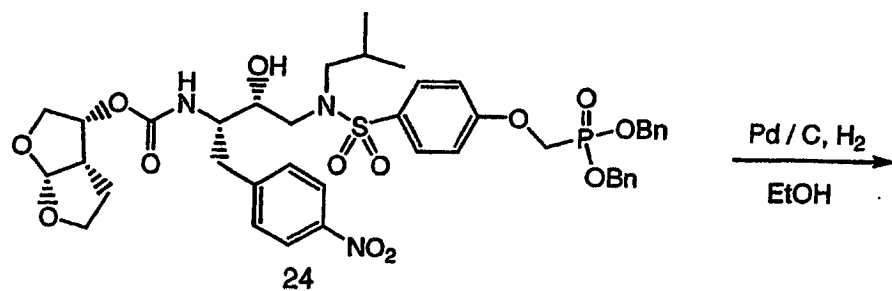
Schema 5



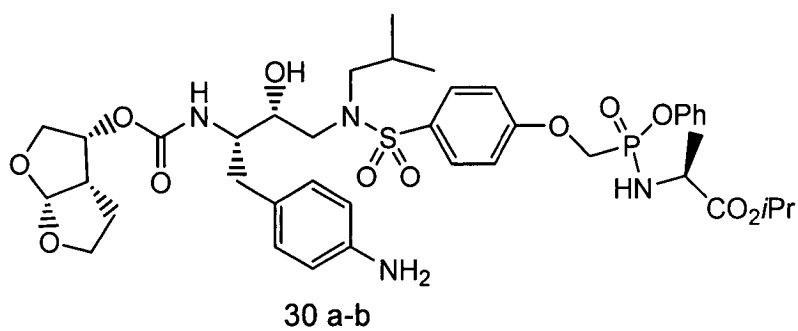
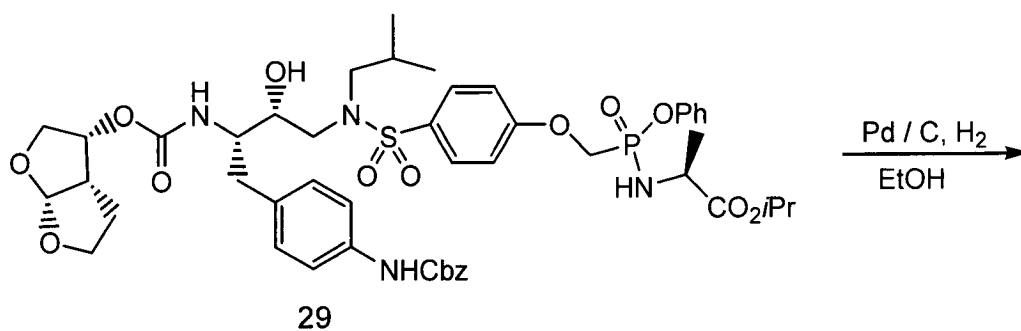
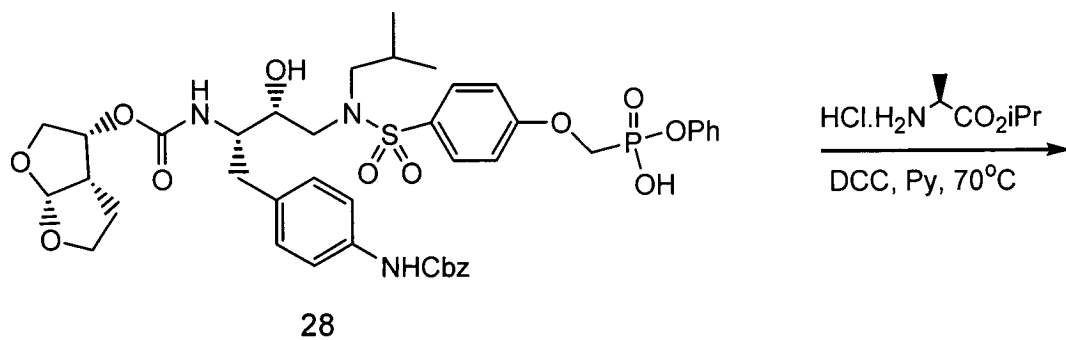
Schema 6



Schema 7



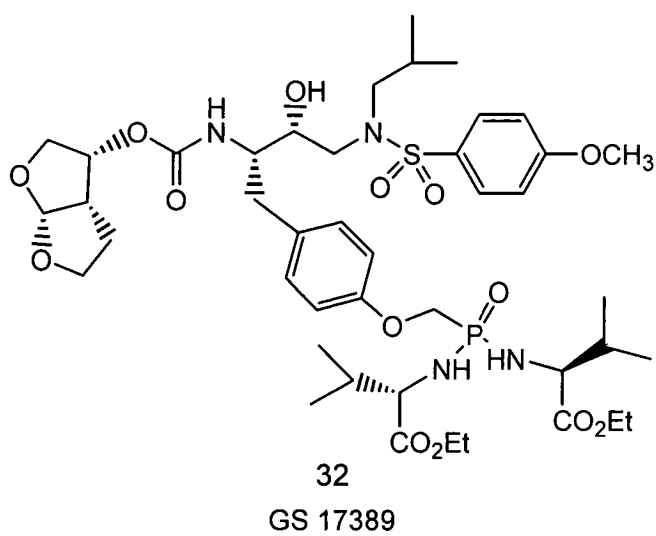
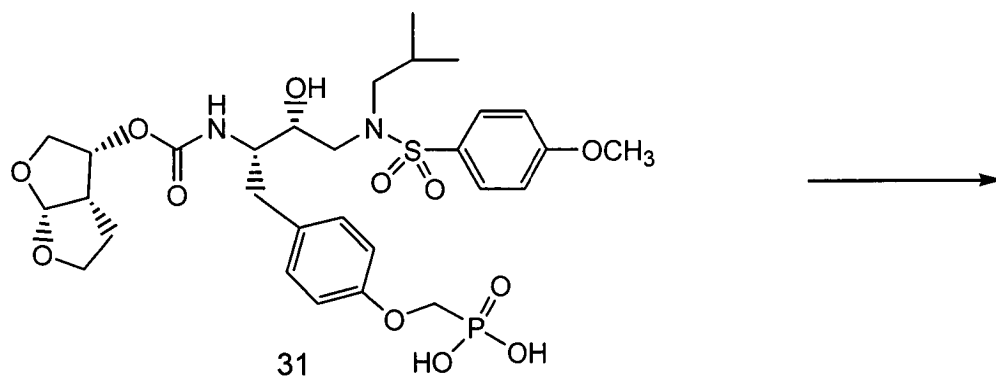
Schema 8



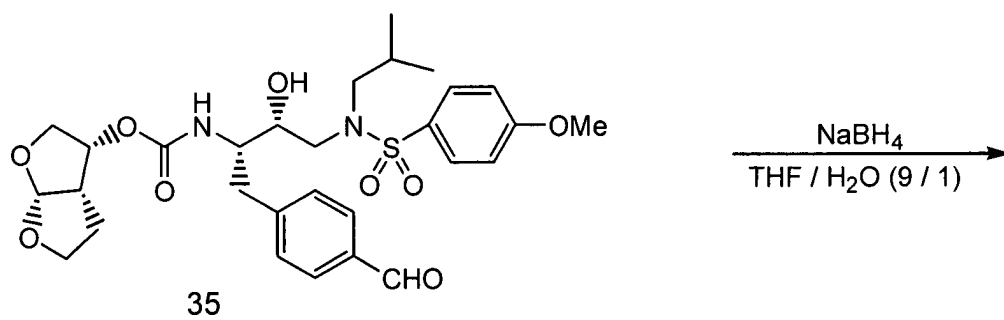
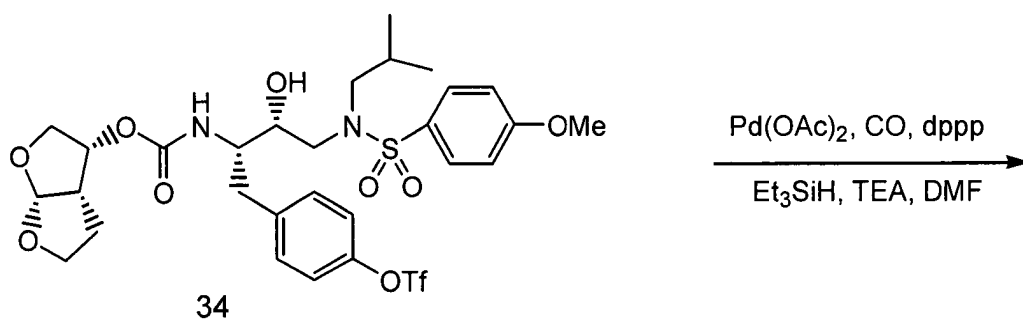
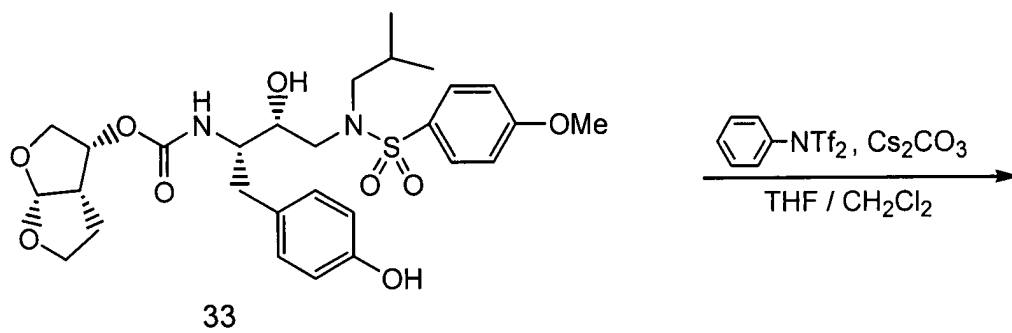
30a R = H, GS 77369

30b R = Et, GS 77425

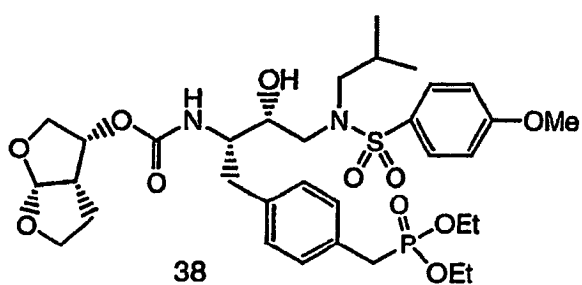
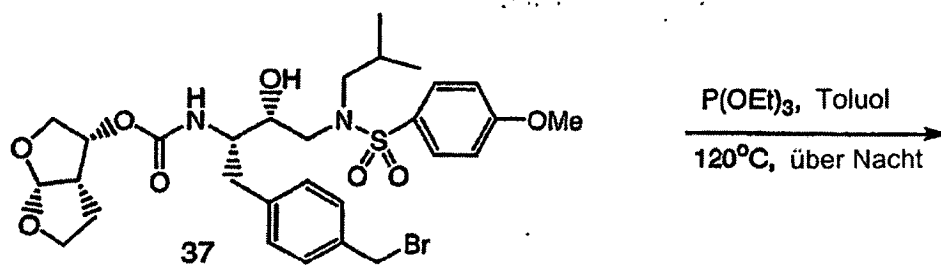
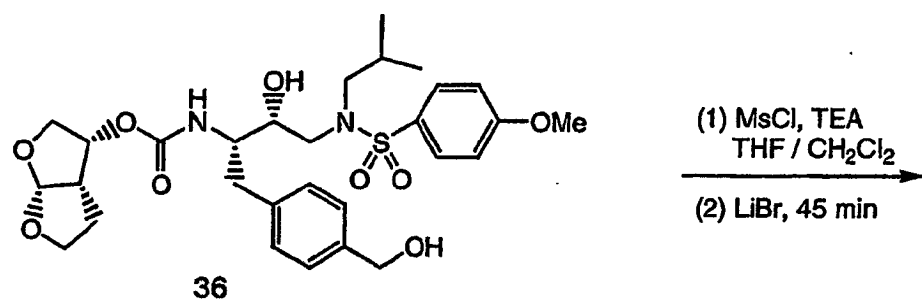
Schema 9



Schema 10

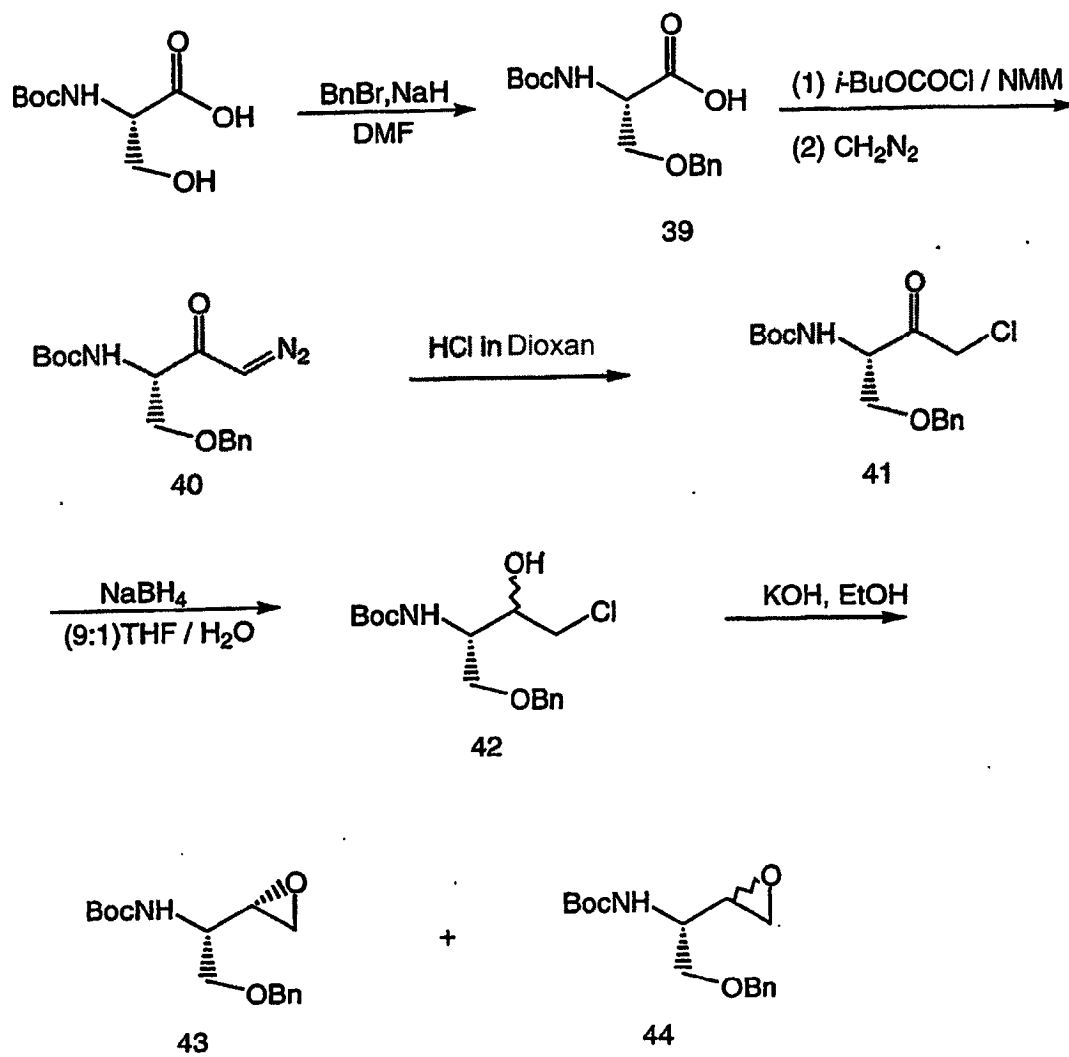


Schema 11

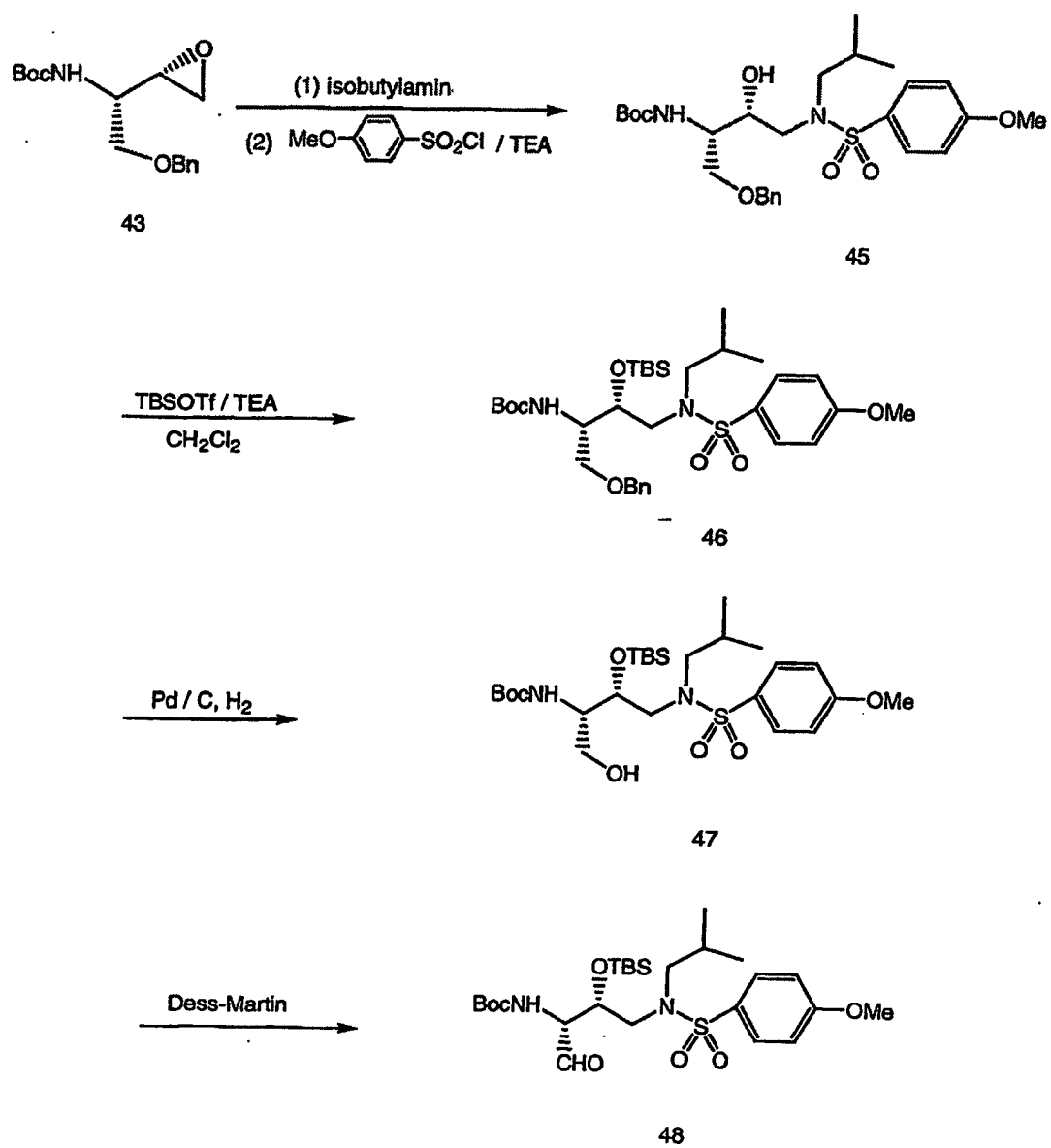


GS 191338

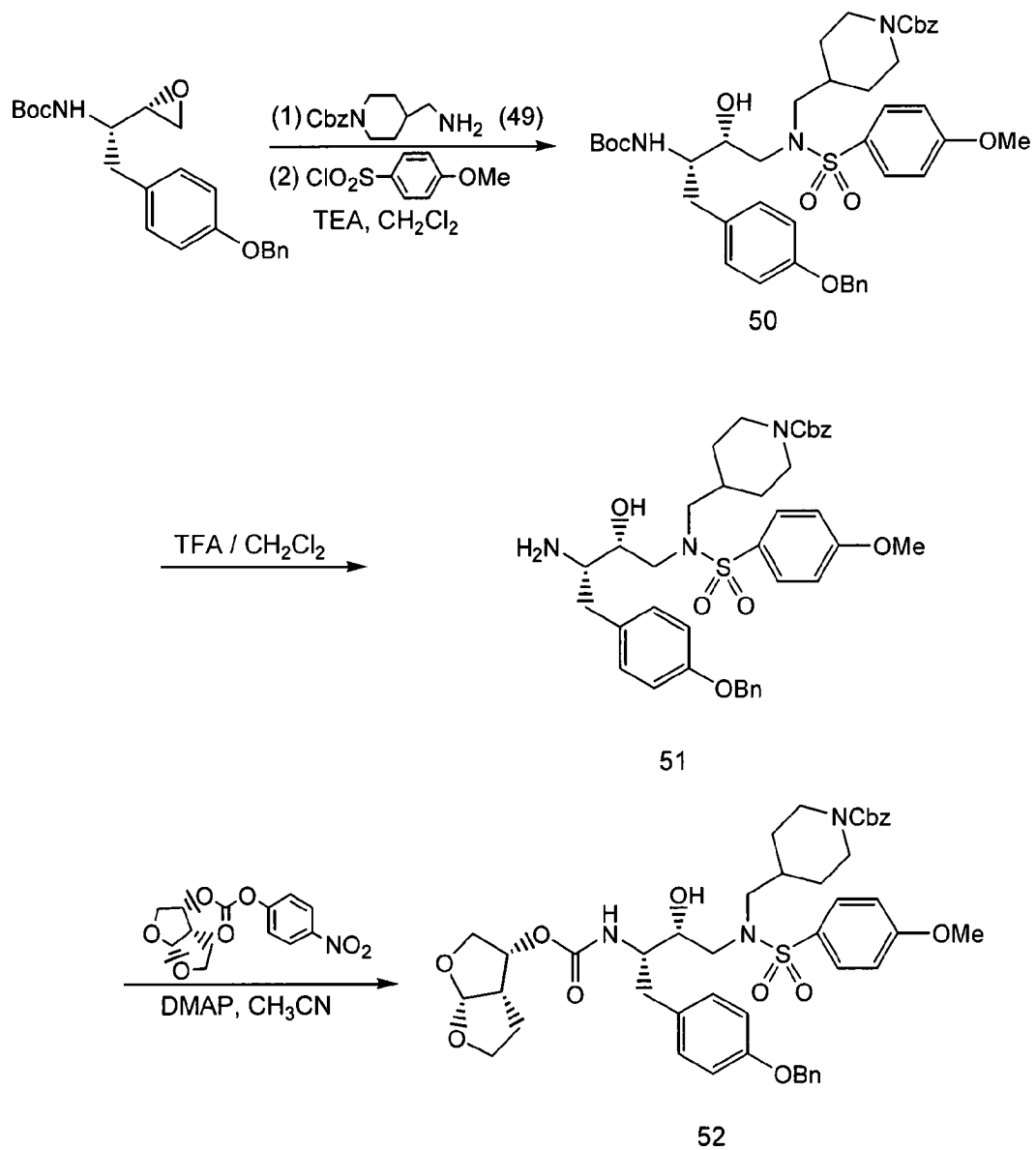
Schema 12



Schema 13



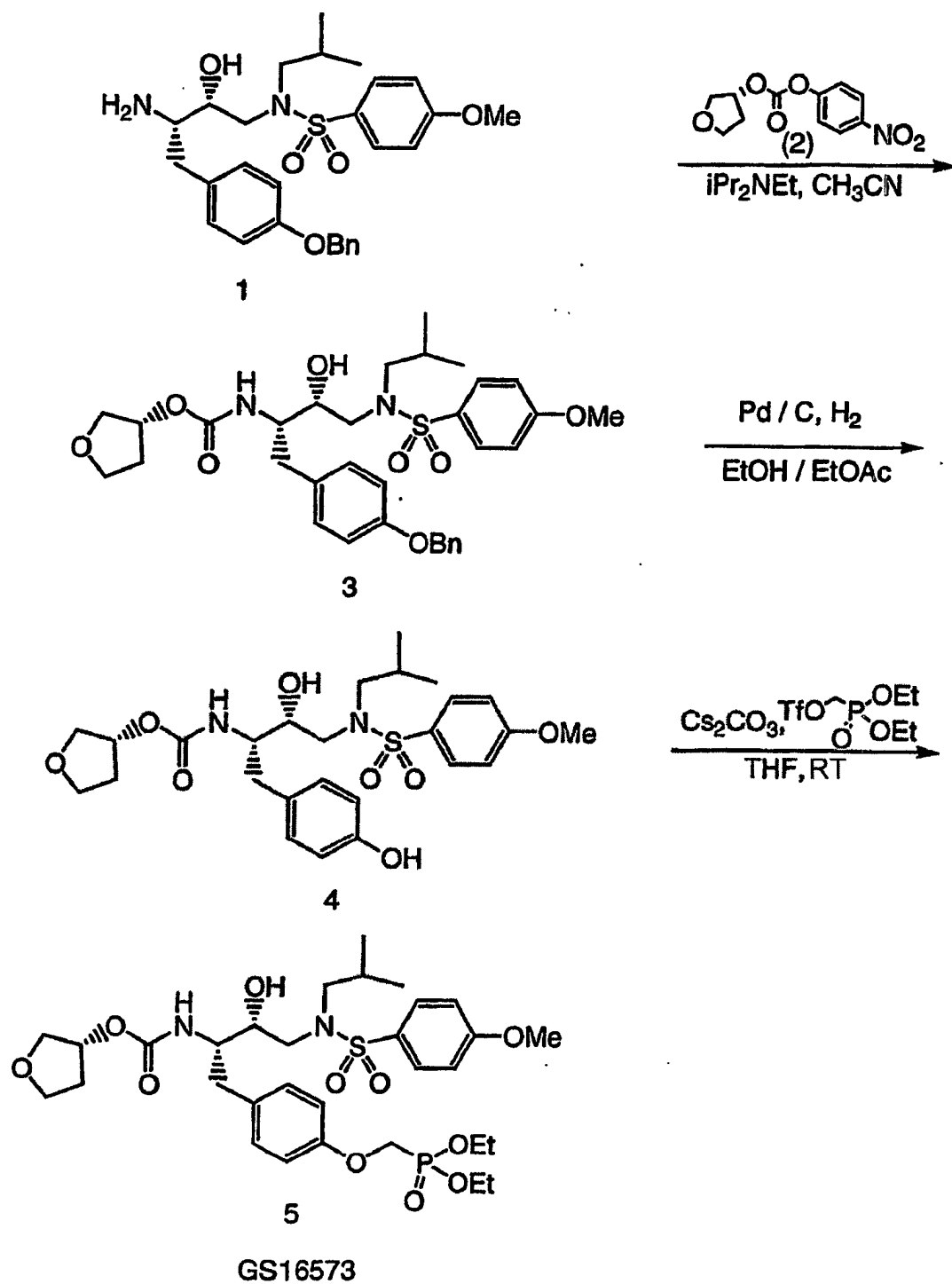
Schema 14



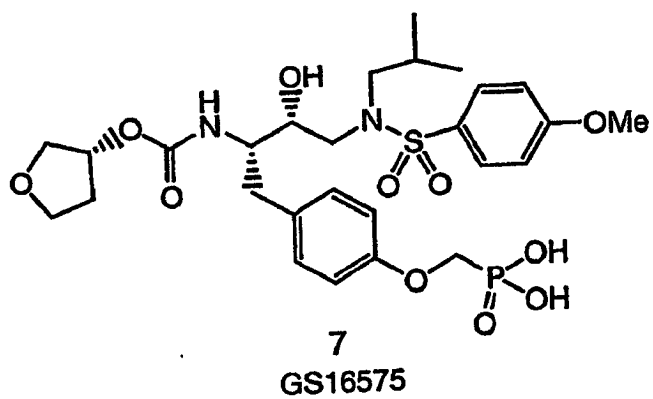
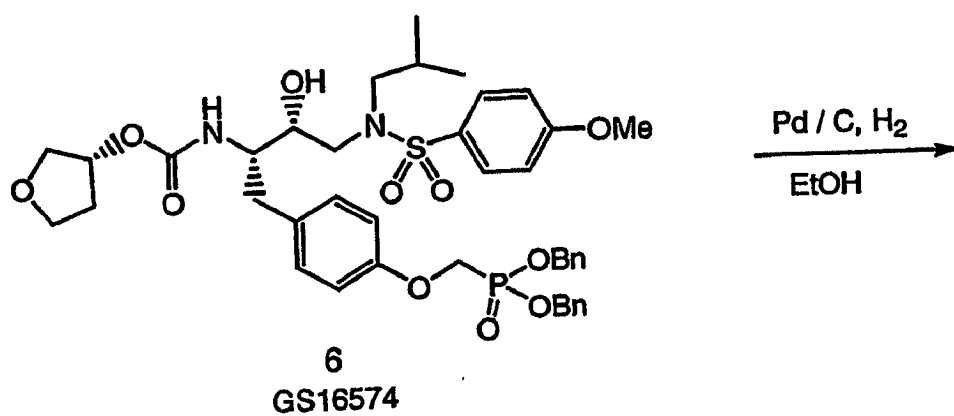
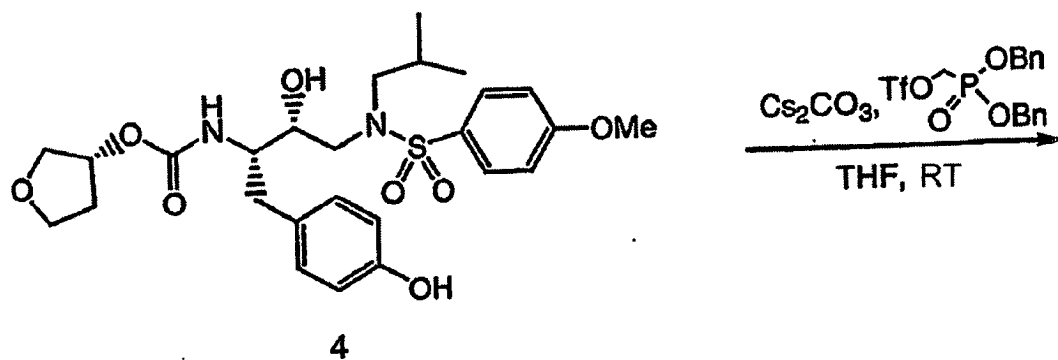
Schema-Sektion I

[0612] Die Schemata 1 bis 3 sind in den Beispielen beschrieben.

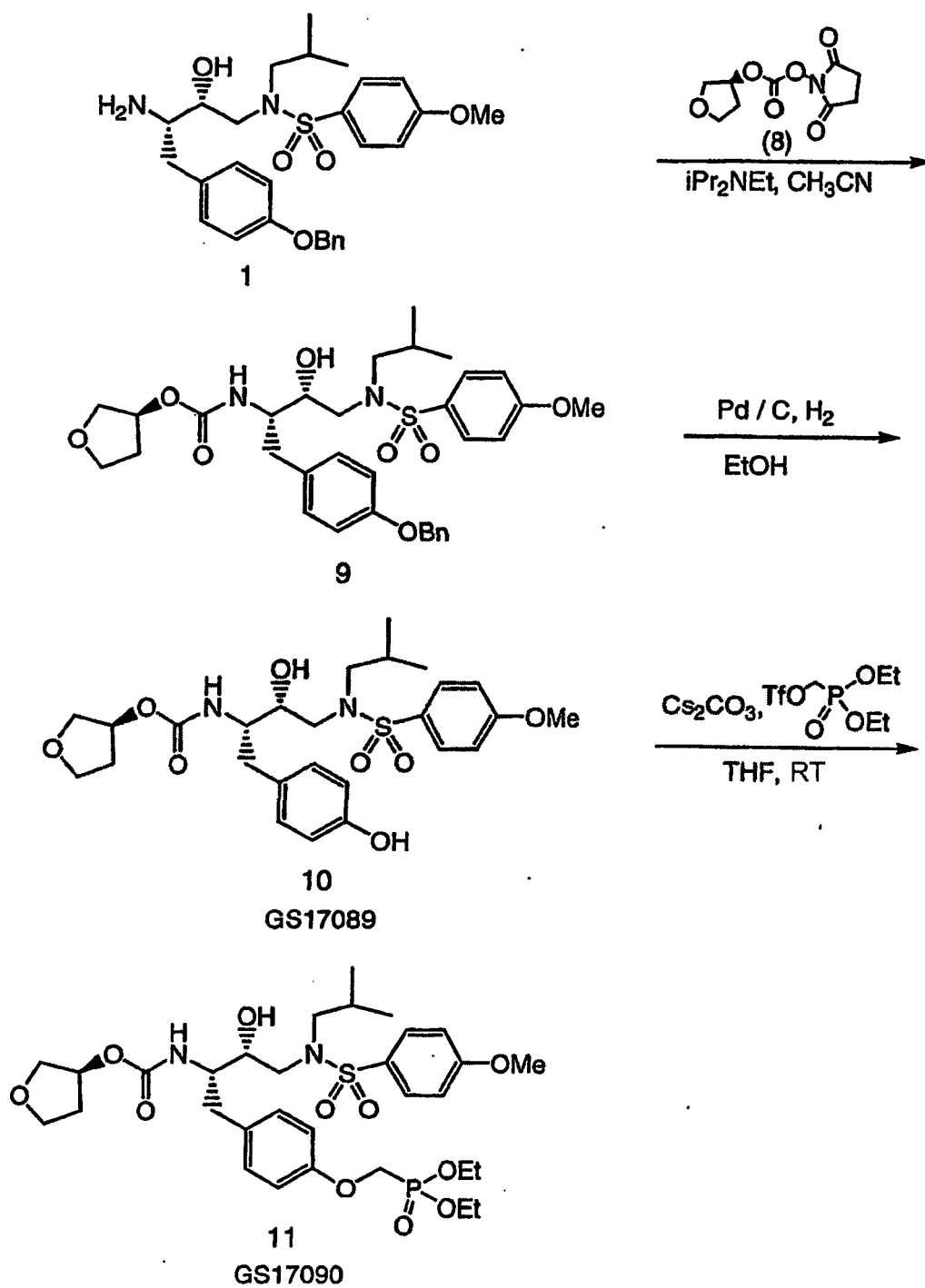
Schema 1



Schema 2



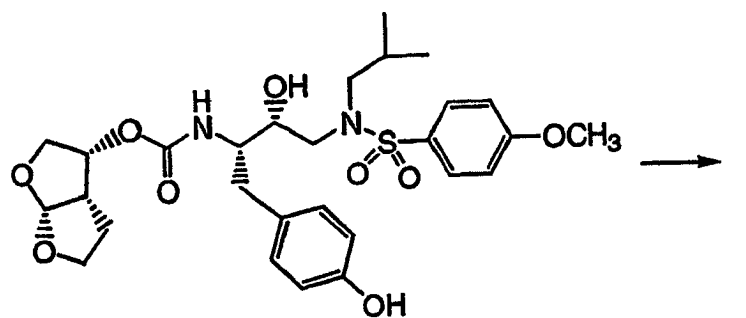
Schema 3



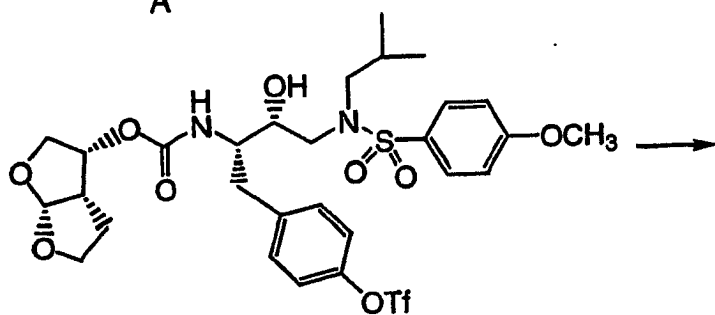
Schema-Sektion J

[0613] Die Schemata 1 bis 4 sind in den Beispielen beschrieben.

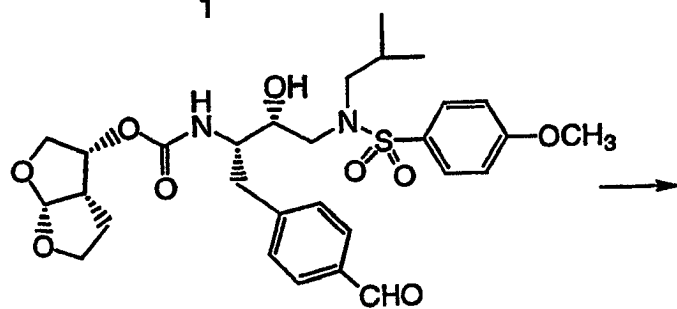
Schema 1



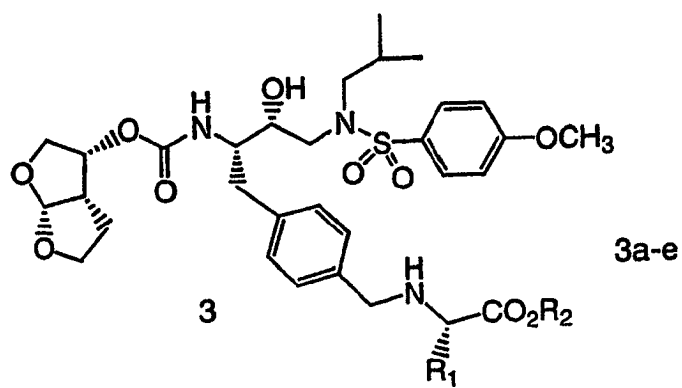
A



1



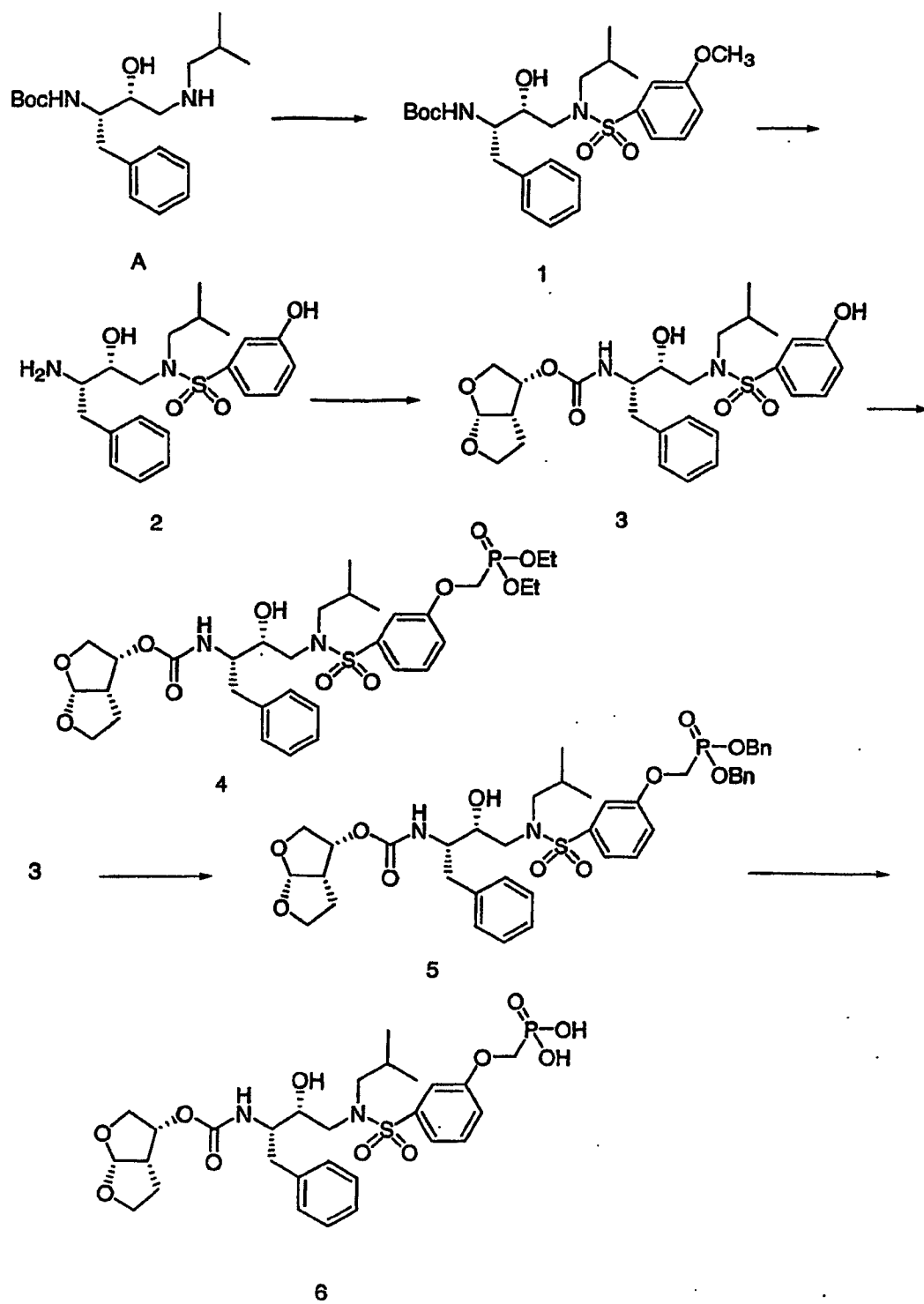
2



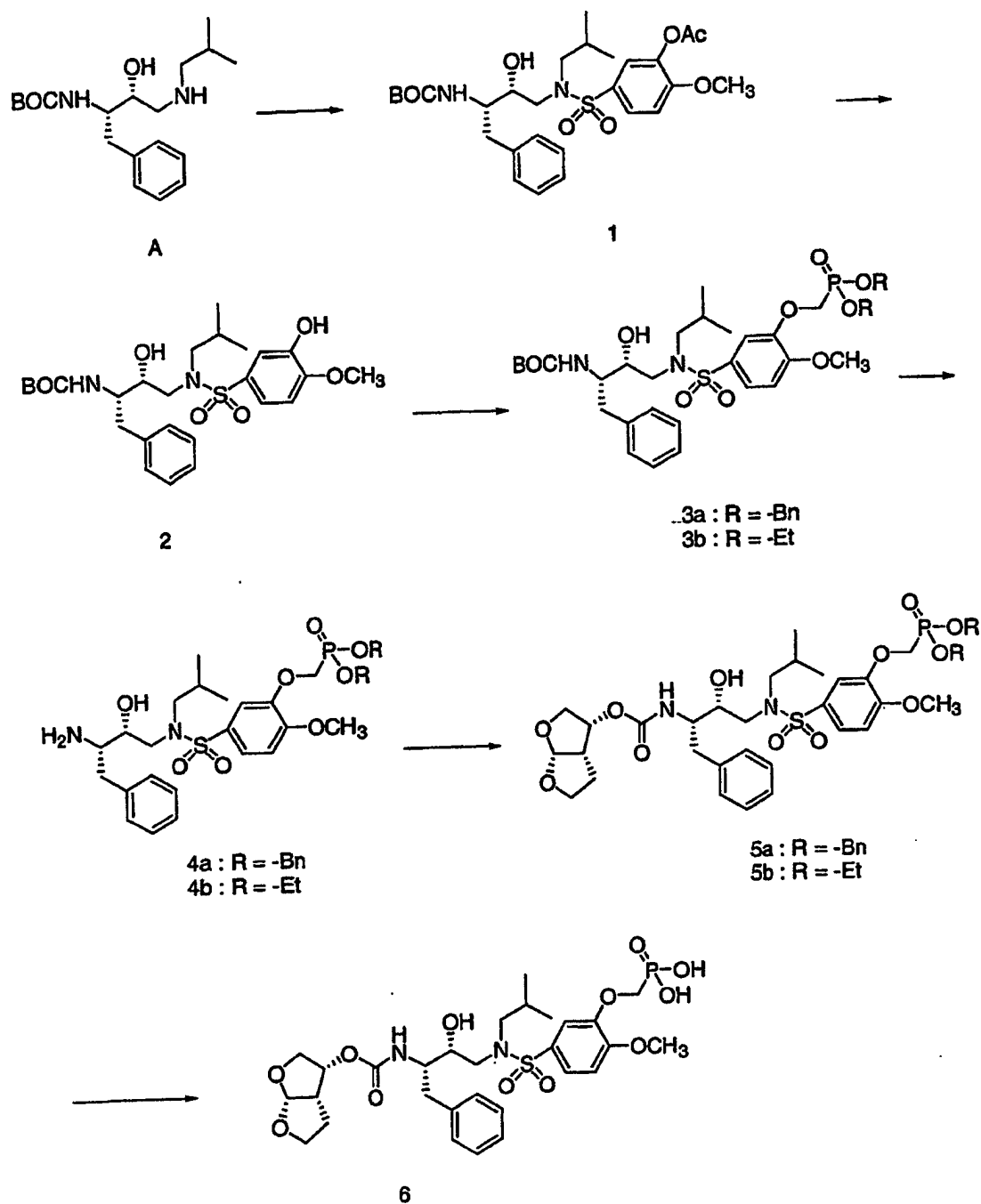
3

3a-e

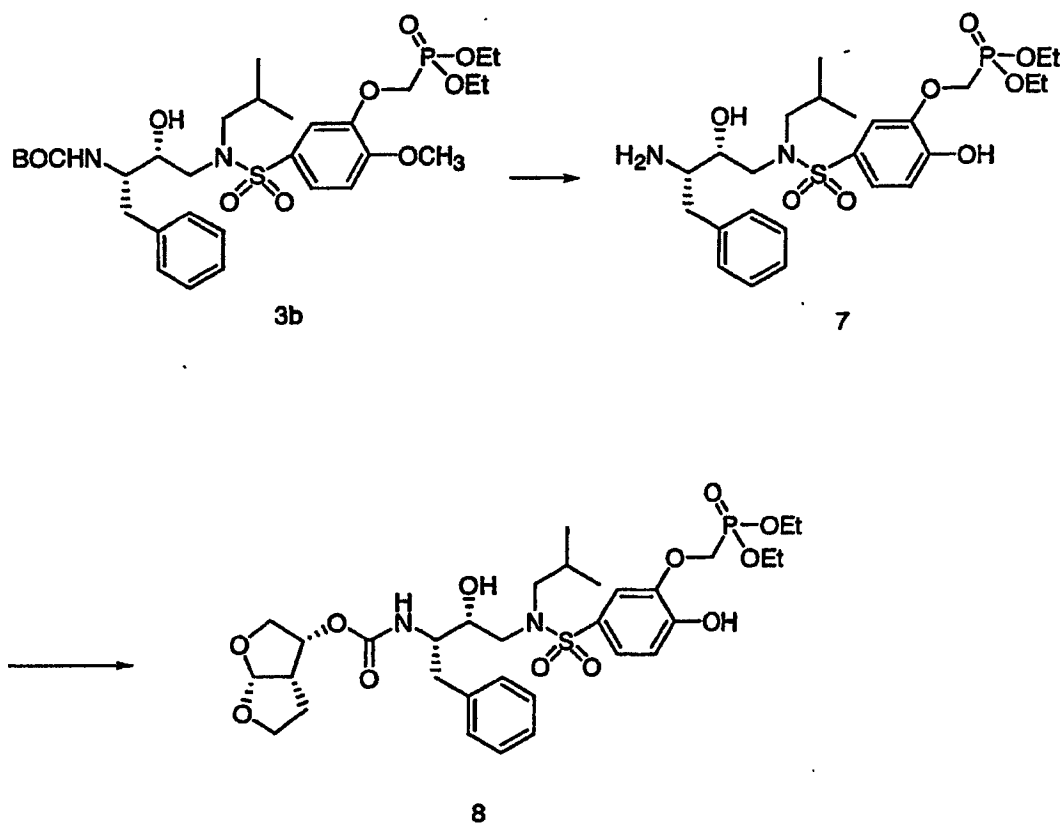
Schema 2



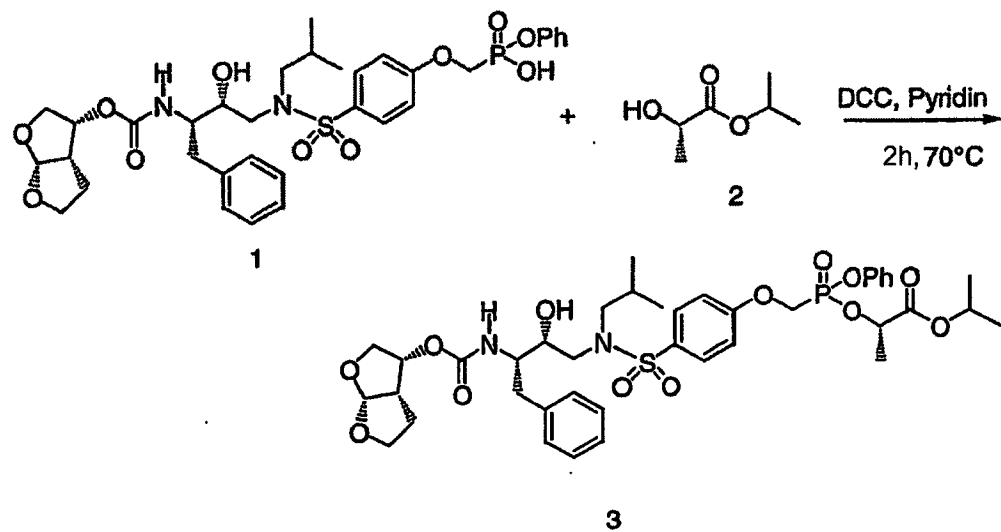
Schema 3



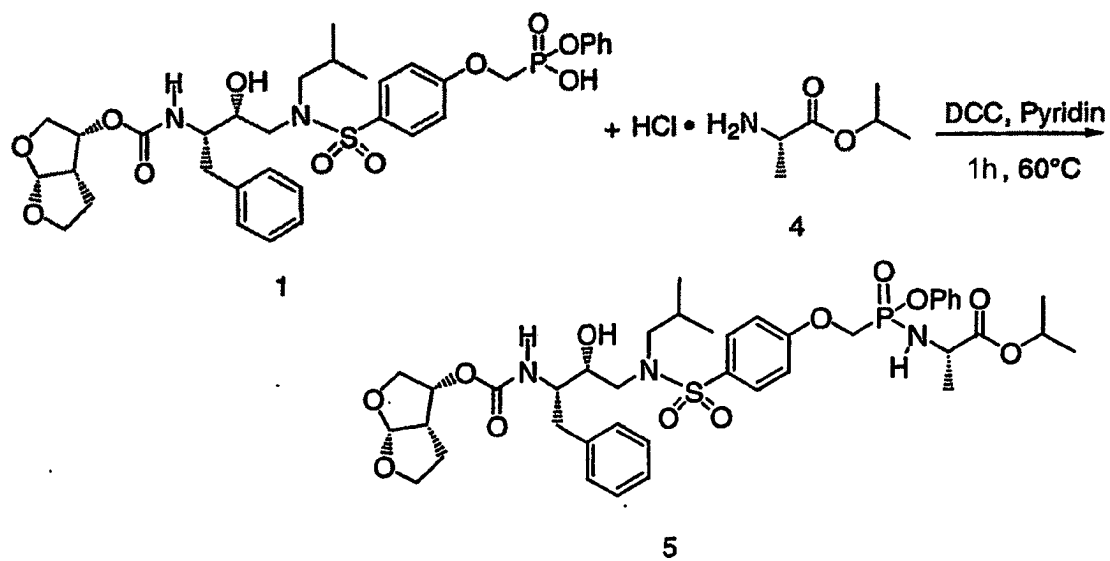
Schema 4

**Schema-Sektion K**

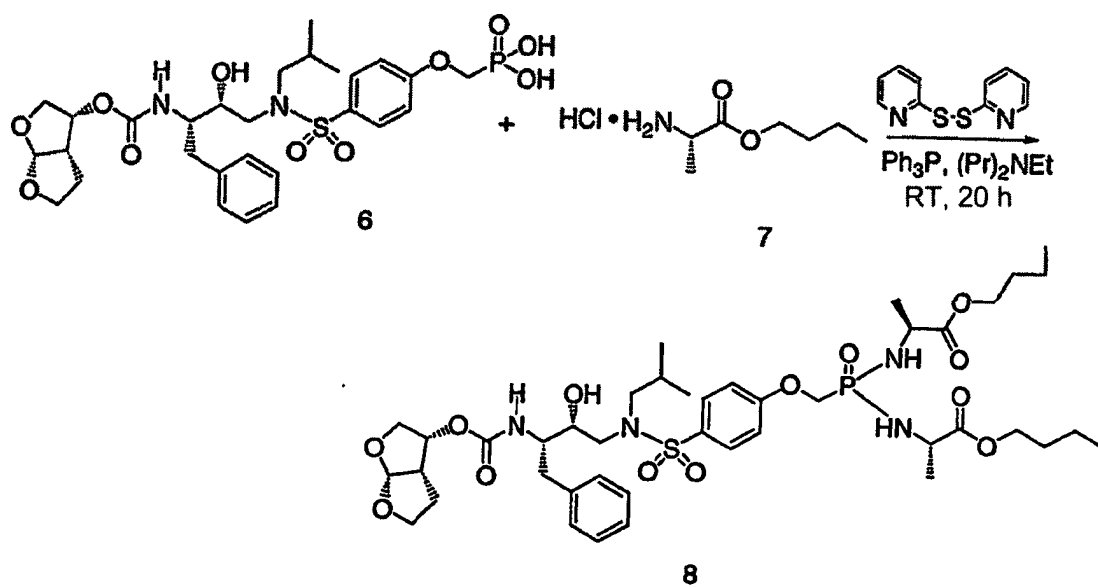
Die Schemata 1 bis 9 sind in den Beispielen beschrieben.

Schema 1

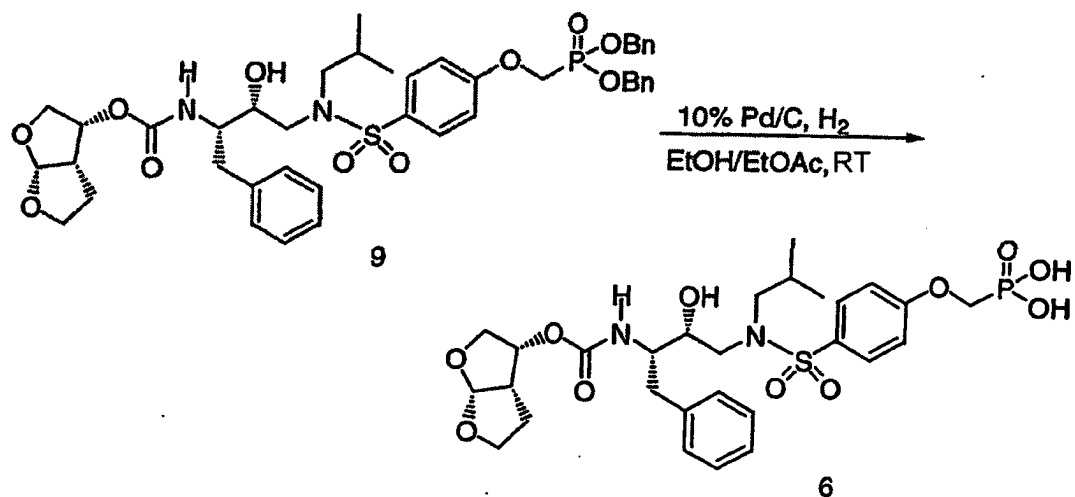
Schema 2



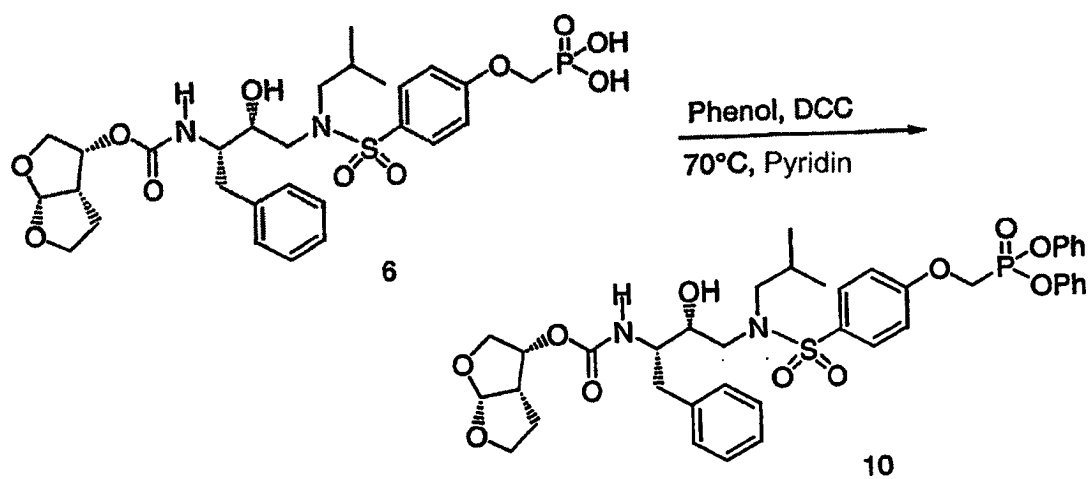
Schema 3



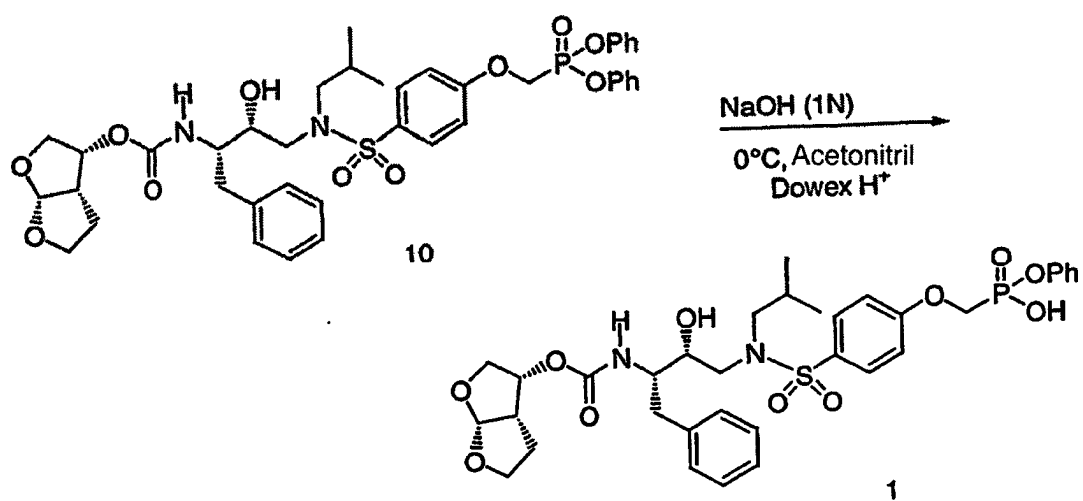
Schema 4



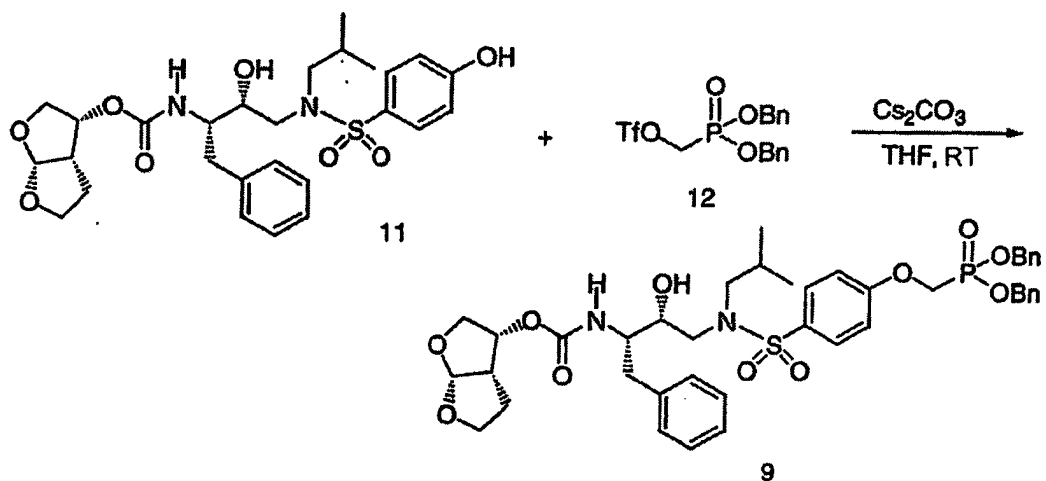
Schema 5



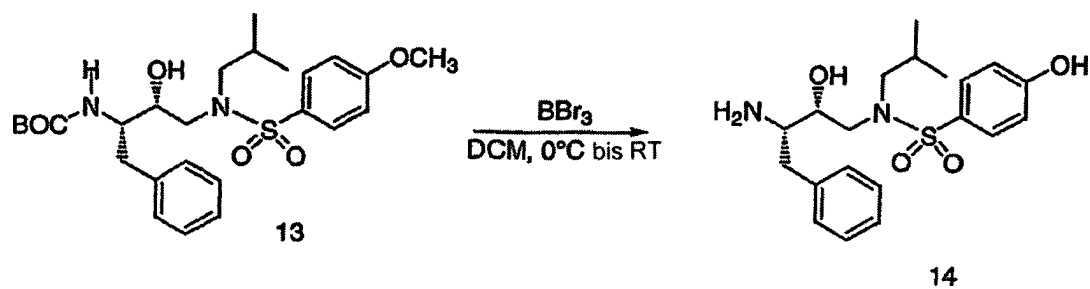
Schema 6



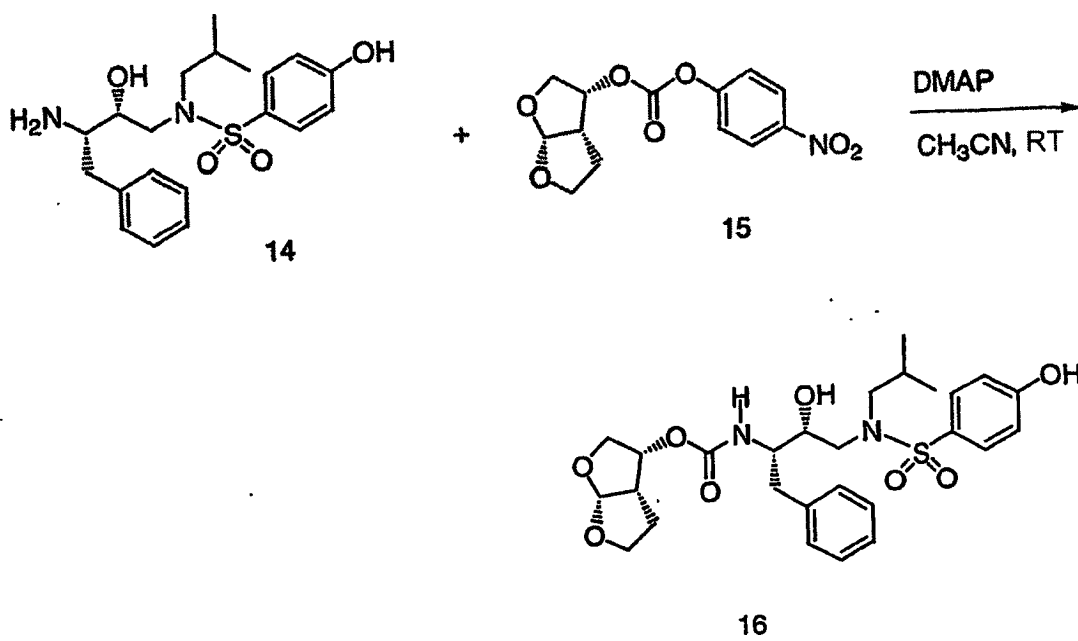
Schema 7



Schema 8



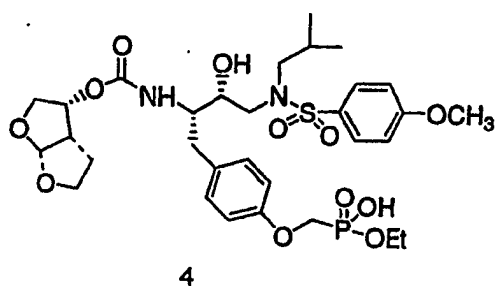
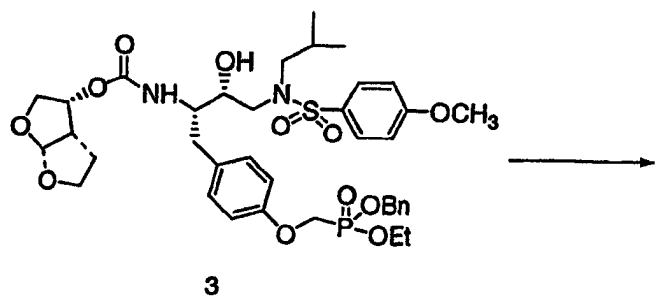
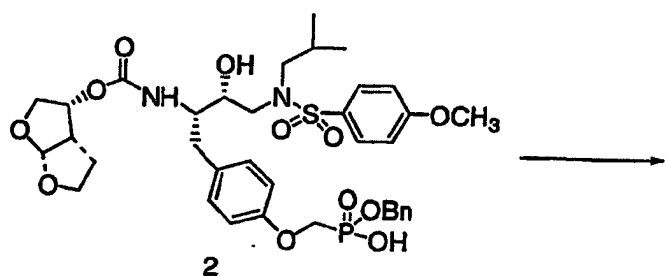
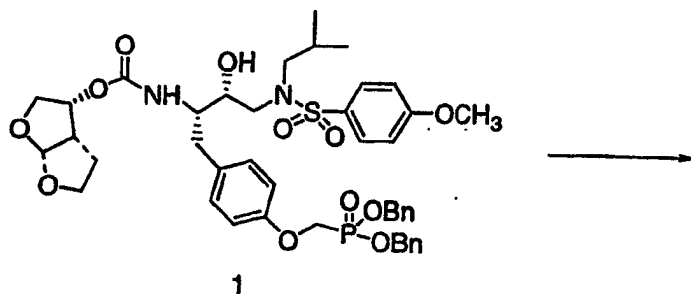
Schema 9



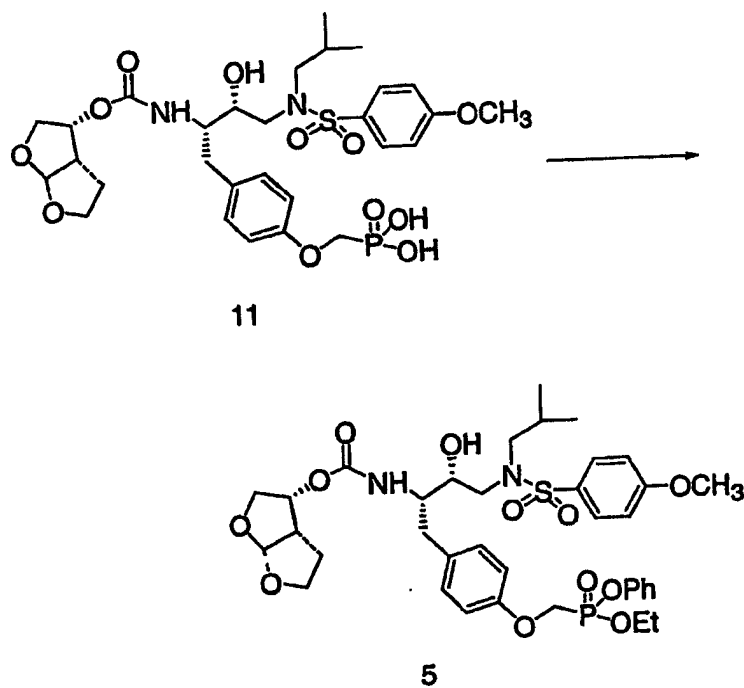
[0614] Die Schemata 1 bis 9 sind in den Beispielen beschrieben.

Schema 1

Synthese von P1- Estern der Phosphonsäure

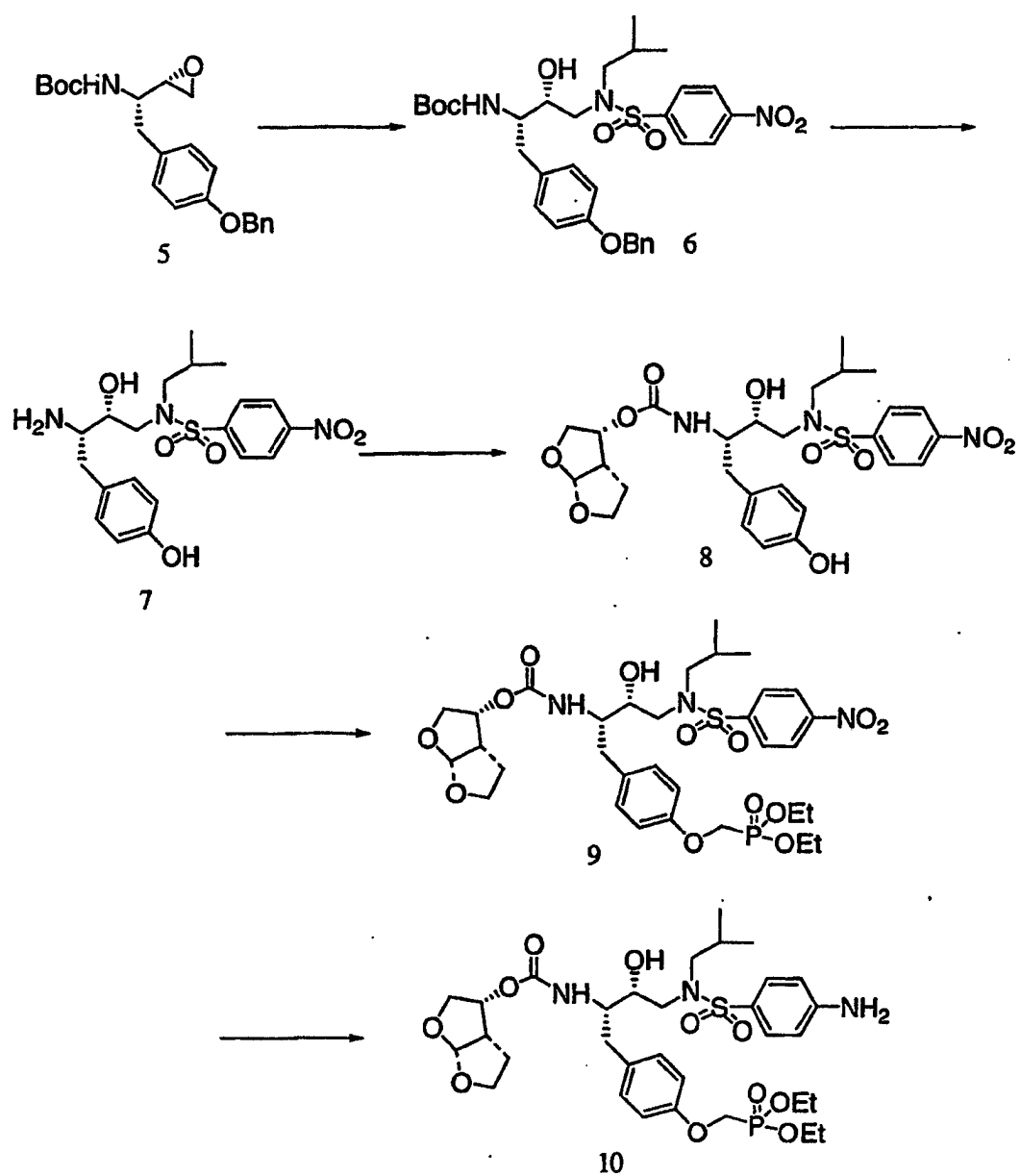


Schema 2



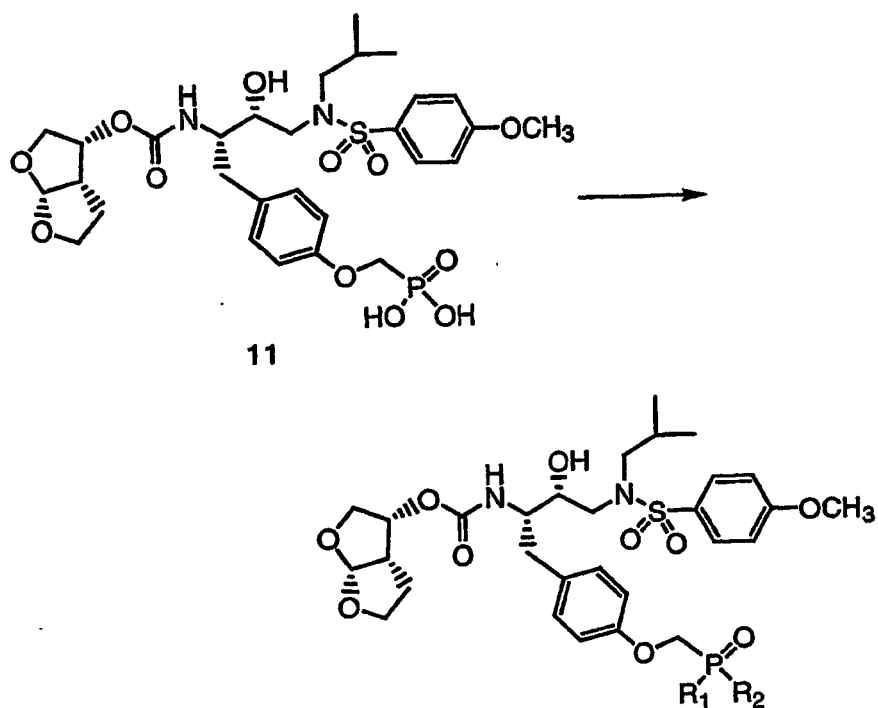
Schema 3

Synthese von P2'-Amino-P1-Estern der Phosphonsäure



Schema 4

Synthese von Bisamidaten

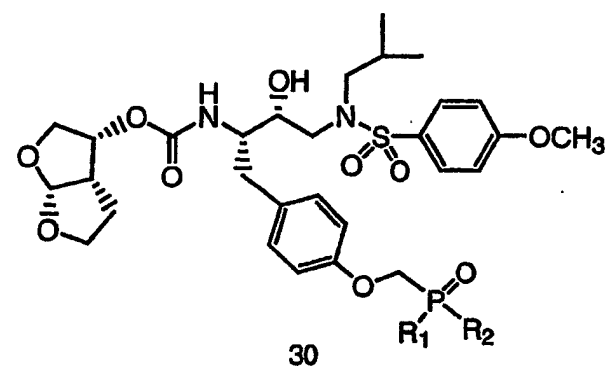
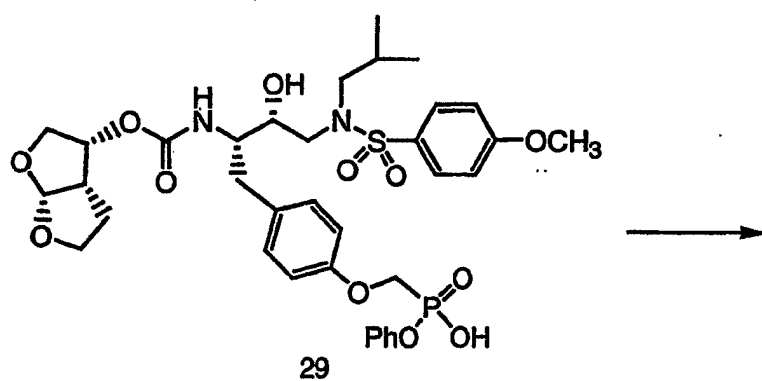


16 a, b, j und k

Verbindung	R ₁	R ₂
16a	Gly-Et	Gly-Et
16b	Gly-Bu	Gly-Bu
16j	Phe-Bu	Phe-Bu
16k	NHEt	NHEt

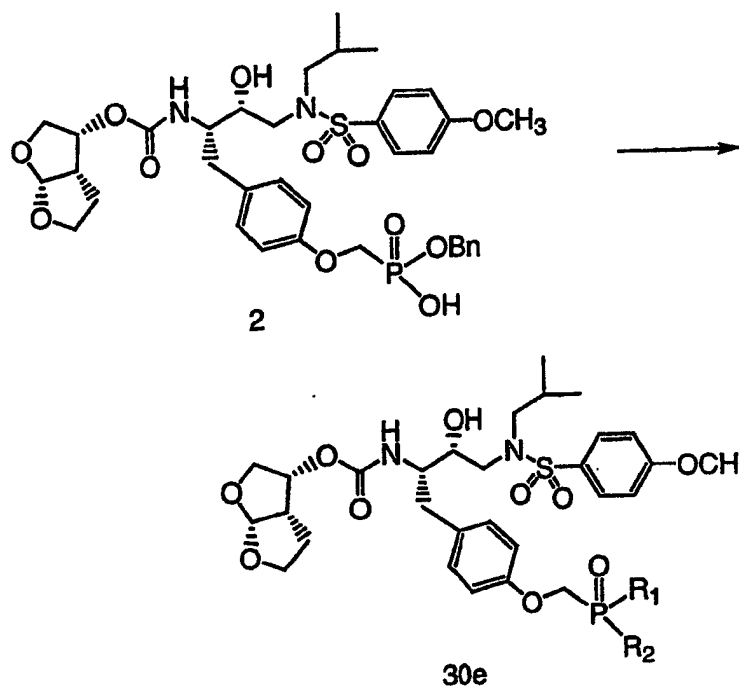
Schema 5

Synthese von Monoamidaten



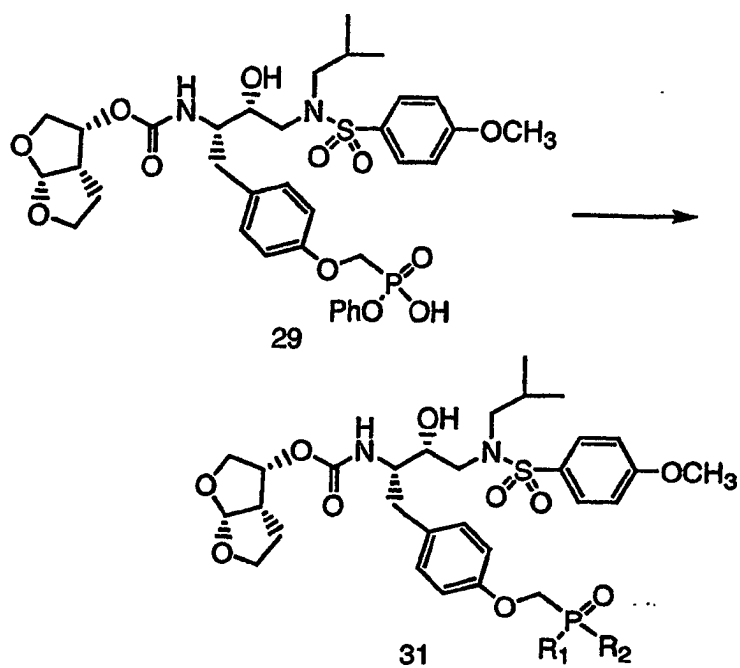
Verbindung	R_1	R_2
30a	OPh	Ala-Me
30b	OPh	Ala-Et
30c	OPh	(D)-Ala-iPr
30d	OPh	Ala-Bu
30e	OBn	Ala-Et

Schema 6



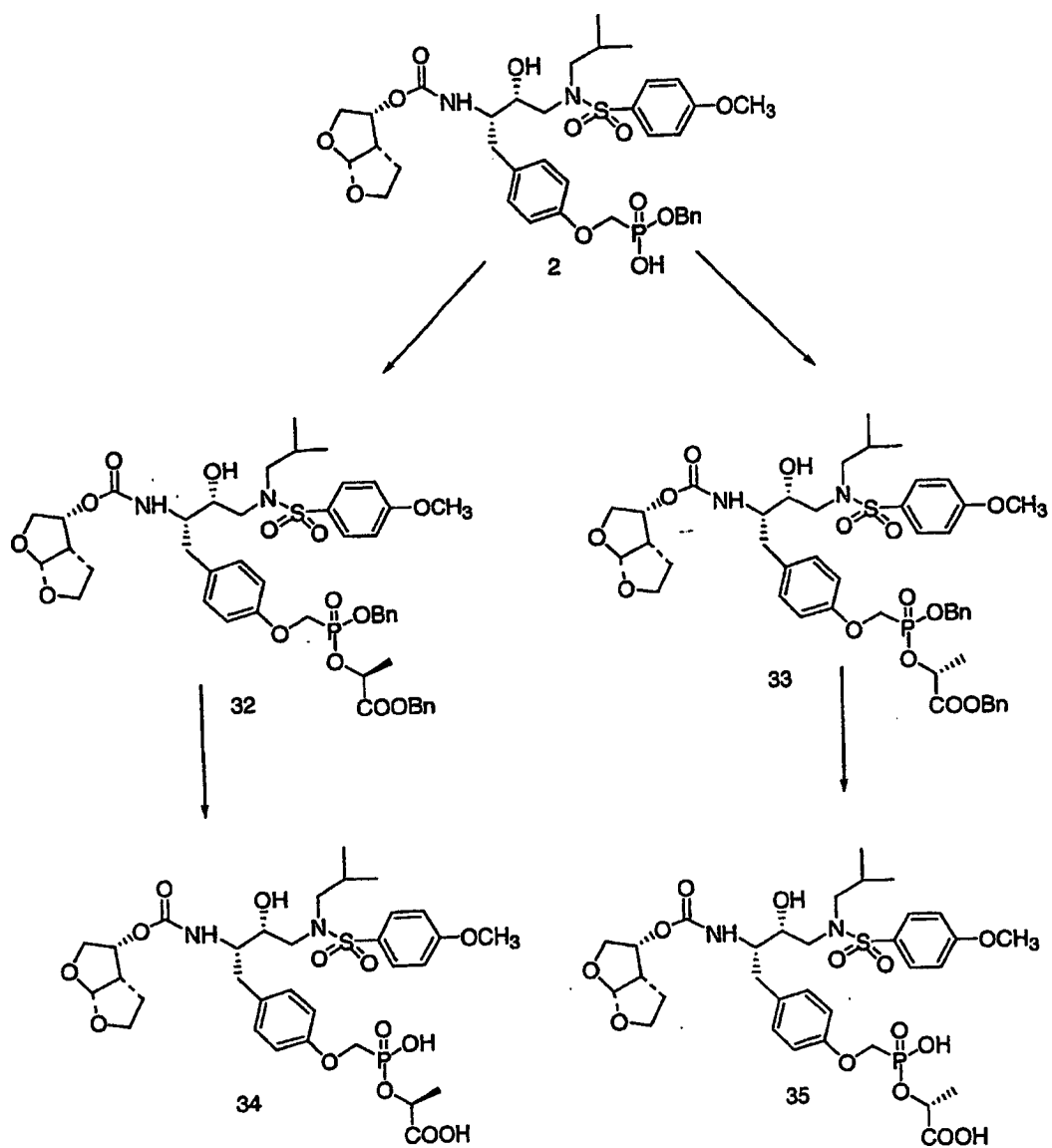
Schema 7

Synthese von Lactaten



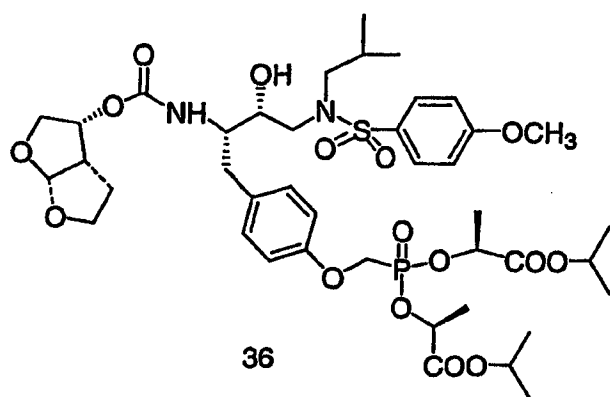
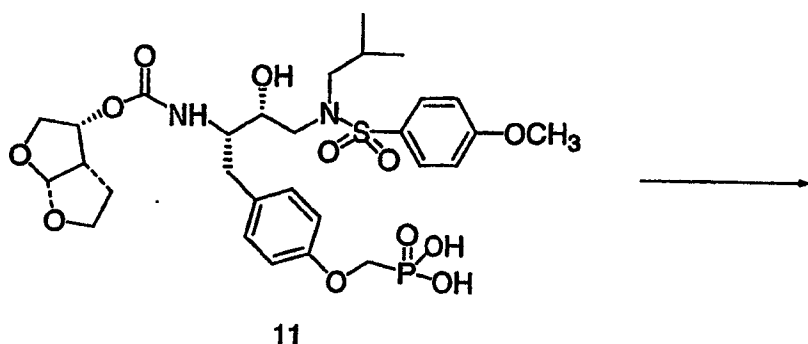
Verbindung	R ₁	R ₂
31a	OPh	Lac-iPr
31b	OPh	Lac-Et
31c	OPh	Lac-Bu
31d	OPh	(R)-Lac-Me
31e	OPh	(R)-Lac-Et

Schema 8



Schema 9

Synthese von Bislactaten



Beispiele

[0615] Die folgenden Beispiele beziehen sich auf die Schemata.

[0616] Manche Beispiele sind mehrfach durchgeführt worden. Bei wiederholten Beispielen lagen die Reaktionsbedingungen, wie Zeit, Temperatur, Konzentration und dergleichen, sowie die Ausbeuten in normalen experimentellen Bereichen. Wurden bei wiederholten Beispielen signifikante Modifikationen vorgenommen, wurden diese dort aufgezeichnet, wo die Ergebnisse signifikant von den beschriebenen abwichen. Wenn in Beispielen verschiedene Ausgangsmaterialien verwendet wurden, wurde das vermerkt. Wenn die wiederholten Beispiele sich auf ein „korrespondierendes“ Analogon einer Verbindung beziehen, wie ein „korrespondierender Ethylester“, ist damit gemeint, dass eine ansonsten vorhandene Gruppe, in diesem Falle typischerweise ein Methylester, als gleiche Gruppe betrachtet wird, die wie angegeben modifiziert ist.

Beispiel-Sektion A

Beispiel 1

[0617] Diazoketon 1: Zu einer Lösung von N-tert-Butoxycarbonyl-O-benzyl-L-tyrosin (11 g, 30 mmol, Fluka) in trockenem THF (55 ml) wurde bei -25 bis -30 °C (externe Radtemperatur) Isobutylchlorformiat (3.9 ml, 30 mmol) gegeben, gefolgt von langsamer Zugabe von N-Methylmorpholin (3.3 ml, 30 mmol). Die Mischung wurde 25 min gerührt, kalt filtriert und der Filterkuchen wurde mit kaltem (0 °C) THF (50 ml) gespült. Das Filtrat wurde auf -25 °C gekühlt und Diazomethan (~50 mmol, hergestellt aus 15 g Diazald gemäß Aldrichimica Acta 1983,16, 3) in Ether (~150 ml) wurde zu der gemischten wasserfreien Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 min gerührt und danach in ein Eisbad bei 0 °C gegeben, wodurch sich das Bad auf Raumtemperatur erwärmen konnte, während über Nacht 15 h gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgedampft und der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, mit Wasser, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und zu einem blassgelben Feststoff eingengt. Der rohe Feststoff wurde in Hexan aufgeschlämmt, filtriert und getrocknet, um das Diazoketon (10.9

g, 92%) zu ergeben, welches direkt im nächsten Schritt verwendet wurde.

Beispiel 2

[0618] Chlorketon 2: Zu einer Suspension von Diazoketon 1 (10.8 g, 27 mmol) in Ether (600 ml) wurde bei 0 °C 4M HCl in Dioxan (7.5 ml, 30 mmol) gegeben. Die Lösung wurde aus dem Kühlbad genommen und konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen, während die Reaktionsmischung 1h gerührt wurde. Das Lösungsmittel der Reaktion wurde unter verringertem Druck abgedampft, was zu einem festen Rückstand führte, der in Ether gelöst und über eine kurze Silicagel-Säule gegeben wurde. Das Lösungsmittel wurde verdampft, was das Chlorketon (10.7 g, 97%) als Feststoff ergab.

Beispiel 3

[0619] Chloralkohol 3: Zu einer Lösung von Chlorketon 2 (10.6 g, 26 mmol) in THF (90 ml) wurde Wasser (10 ml) gegeben, und die Lösung wurde auf 3–4 °C (innere Temperatur) gekühlt. Eine Lösung von NaBH₄ (1.5 g, 39 mmol) in Wasser (5 ml) wurde tropfenweise über eine Zeit von 10 min zugegeben. Die Mischung wurde 1h bei 0 °C gerührt, und gesättigte KHSO₄-Lösung wurde langsam zugegeben, bis der pH-Wert <4 lag, gefolgt von der Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt bestand aus einer 70:30-Mischung von Diastereomeren gemäß HPLC-Analyse (mobile Phase, 77:25-CH₃CN:H₂O; Flussrate: 1 ml/min; Detektion: 254 nm; Probenvolumen: 20 µl; Säule: 5µ, C18, 4.6 × 250 mm, Varian; Retentionszeiten: wichtiges Diastereomer 3, 5.4 min, weniger wichtiges Diastereomer 4, 6.1 min). Der Rückstand wurde zweimal aus EtOAc/Hexan umkristallisiert, um den Chloralkohol 3 (4.86g, >99% diastereomere Reinheit gemäß HPLC-Analyse) als weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 4

[0620] Epoxid 5: Eine Lösung von Chloralkohol 3 (4.32 g, 10.6 mmol) in EtOH (250 ml) und THF (100 ml) wurde mit K₂CO₃ (4.4g, 325 mesh, 31.9 mmol) behandelt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 20h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und Wasser verteilt, und die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel chromatographiert und ergab das Epoxid (3.68 g, 94%) als weißen Feststoff.

Beispiel 5

[0621] Sulfonamid 6: Zu einer Suspension von Epoxid 5 (2.08 g, 5.6 mmol) in 2-Propanol (20 ml) wurde Isobutylamin (10.7 ml, 108 mmol) gegeben, und die Lösung wurde 30 min am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, und der rohe Feststoff wurde in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. N,N'-Diisopropylethylamin (1.96 ml, 11.3 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 4-Methoxybenzonsulfonylchlorid (1.45 g, 7 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml), und die Lösung wurde 40 min bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde aus EtOAc/Hexan umkristallisiert und ergab das Sulfonamid (2.79 g, 81%) als kleine weiße Nadeln: Schmp. 122–124°C (nicht korrigiert).

Beispiel 6

[0622] Carbamat 7: Eine Lösung von Sulfonamid 6 (500 mg, 0.82 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) wurde bei 0 °C mit Trifluoressigsäure behandelt (5 ml). Die Lösung wurde bei 0 °C 30 gerührt und aus dem Kältebad genommen, wobei weitere 30 min gerührt wurde. Flüchtige Anteile wurden unter verringertem Druck abgedampft und der Rückstand wurde zwischen CH₂Cl₂ und gesättigter NaHCO₃ verteilt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in CH₃CN (5 ml) gelöst und mit (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrophenylcarbonat (263 mg, 0.89 mmol, hergestellt nach Ghosh et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278) und N,N-Dimethylaminopyridin (197 mg, 1.62 mmol) behandelt. Nach 1,5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel der Reaktion unter verringertem Druck abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 5% Zitronensäure-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit 1% K₂CO₃-Lösung und danach mit gesättigter NaCl-Lösung

gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Chromatographie an Silicagel (1/1 EtOAc/Hexan) gereinigt und erbrachte das Carbat (454 mg, 83%) als Feststoff: Schmp. 128–129 °C (MeOH, nicht korrigiert).

Beispiel 7

[0623] Phenol 8: Eine Lösung von Carbat 7 (1.15 g, 1.7 mmol) in EtOH (50 ml) und EtOAc (20 ml) wurde mit 10% Pd/C (115 mg) behandelt und unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) 18h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit N_2 gereinigt, durch einen 0.45 μm -Filter filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Phenol als Feststoff zu ergeben, der verbliebenes Lösungsmittel enthielt: Schmp. 131–134 °C (EtOAc/Hexan, nicht korrigiert).

Beispiel 8

[0624] Dibenzylphosphonat 10: Eine Lösung von Dibenzylhydroxy-methylphosphonat (527 mg, 1.8 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde mit 2,6-Lutidin (300 ml, 2.6 mmol) behandelt, und der Reaktionskolben wurde auf –50 °C (externe Temperatur) gekühlt. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (360 μl , 2.1 mmol) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 15 min gerührt, bevor das Kältebad über 45 min auf 0 °C erwärmen konnte. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ether und eiskaltem Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit 1M H_3PO_4 und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Triflat 9 (697 mg, 91%) als Öl zu ergeben, das direkt ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Zu einer Lösung von Phenol 8 (775 mg, 1.3 mmol) in THF (5 ml) wurde Cs_2CO_3 (423 mg, 1.3 mmol) und Triflat 9 (710 mg, 1.7 mmol) in THF (2 ml) gegeben. Nachdem die Mischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurden weiteres Cs_2CO_3 (423 mg, 1.3 mmol) und Triflat (178 mg, 0.33 mmol) zugegeben, und die Mischung wurde 3.5h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel chromatographiert (eluiert mit 5% 2-Propanol/ CH_2Cl_2), um das Dibenzylphosphonat als Öl zu liefern, das sich beim Stehen verfestigte. Der Feststoff wurde in EtOAc gelöst, Ether wurde zugegeben, und der Feststoff fiel bei Raumtemperatur über Nacht aus. Nach Kühlen auf 0 °C wurde der Feststoff filtriert und mit kaltem Ether gewaschen, um das Dibenzylphosphonat (836 mg, 76%) als weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.66 (d, 2H), 7.31 (s, 10H), 7.08 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 5.59 (d, 1H), 5.15–4.89 (m, 6H), 4.15 (d, 2H), 3.94–3.62 (m, 10H), 3.13–2.69 (m, 7H), 1.78 (m, 1H), 1.70–1.44 (m, 2H), 0.89–0.82 (2d, 6H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 18.7; MS (ESI) 853 (M + H).

Beispiel 9

[0625] Phosphonsäure 11: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 10 (0.81 g) wurde in EtOH/EtOAc (30ml/10 ml) gelöst, mit 10% Pd/C (80 mg) behandelt und unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) 1.5h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit N_2 gespült und der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde in MeOH gelöst und durch einen 0.45 μm -Filter filtriert. Nach Einengen des Filtrates wurde der Rückstand mit Ether trituriert und der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um die Phosphonsäure (634 mg, 99%) als weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.77 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.85–3.68 (m, 5H), 3.42 (dd, 1H), 3.16–3.06 (m, 2H), 2.96–2.84 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1–40 (dd, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.89 (d, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 16.2; MS (ESI) 671 (M – H).

Beispiel 10

[0626] Diethylphosphonat 13: Triflat 12 wurde aus Diethylhydroxymethylphosphonat (2g. 11.9 mmol), 2,6-Lutidin (2.1 ml, 17.9 mmol) und Trifluormethansulfonsäure-anhydrid (2.5 ml, 14.9 mmol) hergestellt, wie für Verbindung 9 beschrieben. Zu einer Lösung von Phenol 8 (60 mg, 0.10 mmol) in THF (2 ml) wurden Cs_3CO_3 (65mg, 0.20 mmol) und Triflat 12 (45 mg, 0.15 mmol) in THF (0.25 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 2h gerührt und weiteres Triflat (0.15 mmol) in THF (0.25 ml) wurde zugegeben. Nach 2h wurde die Reaktionsmischung zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel chromatographiert (EtOAc) und ergab einen Rückstand, der mit Chromatographie an Silicagel (5% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt wurde, um das Diethylphosphonat als Schaum zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.66 (d, 2H), 7–10 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.97 (d, 2H), 4.23–4.13 (m, 6H), 3.93–3.62 (m, 10H), 3.12–2.68 (m, 7H), 1.84–1.44 (m, 3H), 1.31 (t, 6H), 0.88–0.82 (2d, 6H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 17.7; MS (ESI) 729

(M + H).

Beispiel 11

[0627] Diphenylphosphonat 14: Zu einer Lösung von 11 (100 mg, 0.15 mmol) und Phenol (141 mg, 1.5 mmol) in Pyridin (1.5 ml) wurde N,N-Diisopropylcarbodiimid (50 µl, 0.38 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 31h bei Raumtemperatur und 20h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde mit Chromatographie an Silicagel gereinigt (eluiert mit EtOAc), um das Diphenylphosphonat 14 (16 mg) als Schaum zu ergeben: ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 10.9; MS (ESI) 847 (M + H).

Beispiel 12

[0628] Bis-Poc-phosphonat 15: Zu einer Lösung von 11 (50 mg, 0.74 mmol) und Isopropylchlormethylcarbo-
nat (29 mg, 0.19 mmol) in DMF (0.5 ml) wurde Triethyl-amin (26 µl, 0.19mmol) gegeben, und die Lösung wurde bei 70 °C (Radtemperatur) 4.5h erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde mit präparativer Schichtchromatographie (2% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um 15 (7 mg) zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 7.15 (d, 2H); 7.01 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.80-5.71 (m, 4H), 5.67 (d, 1H), 5.07-4.87 (m, 4H), 4.35 (d, 2H), 4.04-3.68 (m, 10H), 3.13 (dd, 1H), 3.04-2.90 (m, 5H), 2.79 (dd, 1H), 1.88-1.50 (m, 3H + H_2O -Peak), 1.30 (m, 12H), 0.93 (d, 3H), 0.88 (d, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 19.6.

Beispiel 13

Synthese von Bisamidaten 16a-j.

[0629] Repräsentatives Verfahren, Bisamidat 16f: Eine Lösung von Phosphonsäure 11 (100 mg, 0.15 mmol) und (S)-2-Aminobuttersäurebutylester-Hydrochlorid (116 mg, 0.59 mmol) wurde in Pyridin (5 ml) gelöst, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck bei 40–60 °C abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von Ph_3P (117 mg, 0.45 mmol) und 2,2-Dipyridyldisulfid (98 mg, 0.45 mmol) in Pyridin (1 ml) behandelt und 20h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde mit Chromatographie an Silicagel gereinigt (1% zu 5% 2-Propanol/ CH_2Cl_2). Das gereinigte Produkt wurde in Ether suspendiert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Bisamidat 16f (106 mg, 75%) als weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.67 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.19-3.71 (m überlappend s, 18H), 3.42 (t, 1H), 3.30 (t, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.20-2.97 (m, 4H), 2.80 (dd, 2H), 1.87-1.54 (m, 19H), 1.42-1.35 (4H), 0.97-0.88 (m, 18H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 20.3; MS (ESI) 955 (M + H).

Verbindung	R ₁	R ₂	Aminosäure
16a	H	Et	Gly
16b	H	Bu	Gly
16c	Me	Et	Ala
16d	Me	Bu	Ala
16e	Et	Et	Aba ¹ .
16f	Et	Bu	Aba ¹
16g	iBu	Et	Leu
16h	iBu	Bu	Leu
16i	Bn	Et	Phe
16j	Bn	Bu	Phe

¹Aba, 2-Aminobuttersäure

Beispiel 14

[0630] Diazoketon 17: Zu einer Lösung von N-tert-Butoxycarbonyl-p-brom-L-phenylalanin (9.9 g, 28.8 mmol, Synthetech) in trockenem THF (55 ml) wurde bei –25 bis –30 °C (externe Badtemperatur) Isobutylchlorformiat (3.74 ml, 28.8 mmol) gegeben, gefolgt von langsamer Zugabe von N-Methylmorpholin (3.16 ml, 28.8 mmol). Die Mischung wurde 25 min gerührt, filtriert, solange sie kalt war, und der Filterkuchen wurde mit kaltem (0 °C) THF (50 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde auf –25 °C gekühlt und Diazomethan (–50 mmol, hergestellt aus 15

g Diazald gemäß Aldrichimica Acta 1983, 16,3) in Ether (–150 ml) wurde in die gemischte wasserfreie Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 min gerührt und in ein Eisbad bei 0 °C gegeben, wobei das Bad über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen konnte, während weitere 15 h gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde in Ether suspendiert, mit Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert, und unter verringertem Druck zu einem blassgelben Feststoff eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in Hexan verrührt, filtriert und getrocknet, um das Diazoketon 17 (9.73 g, 90%) zu ergeben, welches direkt im nächsten Schritt verwendet wurde.

Beispiel 15

[0631] Chlorketon 18: Zu einer Lösung von Diazoketon 17 (9.73 g, 26 mmol) in Ether (500 ml) wurde bei 0° 4M HCl in Dioxan (6.6 ml, 26 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und 4M HCl in Dioxan (1 ml) wurden zugegeben. Nach 1h wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck eingeeengt, um das Chlorketon 18 (9.79 g, 98%) als weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 16

[0632] Chloralkohol 19: Eine Lösung von Chlorketon 18 (9.79g, 26 mmol) in THF (180 ml) und Wasser (16 ml) wurde auf 0 °C (innere Temperatur) gekühlt. Festes NaBH₄ (2.5 g, 66 mmol) wurde in mehreren Portionen über 15 min zugegeben, während die innere Temperatur unter 5°C gehalten wurde. Die Mischung wurde 45 min gerührt, und gesättigte KHSO₄-Lösung wurde langsam zugegeben, bis der pH-Wert <3 war. Die Mischung wurde zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und über eine kurze Säule Silicagel gegeben, und das Lösungsmittel wurde abgezogen. Der feste Rückstand wurde aus EtOAc/Hexan umkristallisiert, um den Chloralkohol 19 (3.84g) als weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 17

[0633] Epoxid 21: Eine teilweise Suspension von Chloralkohol 19 (1.16g, 3.1 mmol) in EtOH (50 ml) wurde mit K₂CO₃ (2g, 14.5 mmol) behandelt, und die Mischung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc verdünnt, filtriert, und die Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt, und die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Epoxid 21 (1.05g, 92%) als weißen kristallinen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 18

[0634] Sulfonamid 22: Zu einer Lösung von Epoxid 21 (1.05g, 3.1 mmol) in 2-Propanol (40 ml) wurde Isobutylamin (6 ml, 61 mmol) gegeben, und die Lösung wurde am Rückfluss 30 min erhitzt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, und der rohe Feststoff wurde in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Triethylamin (642 µl, 4.6 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von (634 mg, 3.4 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml), und die Lösung wurde 2h bei 0 °C gerührt, wonach die Lösung mit weiterem Triethylamin (1.5 mmol) und mit 4-Methoxybenzensulfonylchlorid (0.31 mmol) behandelt wurde. Nach 1.5 h wurde die Reaktionslösung unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und kalter 1M H₃PO₄ verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wurde an Silicagel (15:1 – CH₂Cl₂:EtOAc) gereinigt, um 1.67g eines Feststoffes zu liefern, der aus EtOAc/Hexan umkristallisiert wurde, um das Sulfonamid 22 (1.54g, 86%) als weißen kristallinen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 19

[0635] Silylether 23: Zu einer Lösung des Sulfonamids 22 (1.53g, 2.6 mmol) in CH₂Cl₂ (12 ml) wurde bei 0 °C N,N-Diisopropylethylamin (0.68 ml, 3.9 mmol) gefolgt von tert-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (0.75 ml, 3.3 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt, wobei 17 h gerührt wurde. Weiteres N,N-Diisopropylethylamin (3.9 mmol) und tert-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (1.6 mmol) wurden zugegeben, 2.5h gerührt, danach 3h am Rückfluss erhitzt und bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen EtOAc und kalter 1M H₃PO₄ verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄),

filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel (2/1 – Hexan/Ether) gereinigt, um den Silylether 23 (780 mg, 43%) als Öl zu ergeben

Beispiel 20

[0636] Phosphonat 24: Eine Lösung von 23 (260 mg, 0.37 mmol), Triethylamin (0.52 ml, 3.7 mmol), und Diethylphosphit (0.24 mmol, 1.85 mmol) in Toluol (2 ml) wurde mit Argon gespült, und zu der Lösung wurde $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (43 mg, 10 mol%) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 110 °C (Badtemperatur) 6 h erwärmt und man ließ sie danach bei Raumtemperatur 12h rühren. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde zwischen Ether und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde mit Chromatographie an Silicagel (2/1 – Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um das Diethylphosphonat 24 (153 mg, 55%) zu liefern.

Beispiel 21

[0637] Phosphonsäure 26: Zu einer Lösung von 24 (143 mg) in MeOH (5 ml) wurde 4N HCl (2 ml) gegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 9h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether trituriert, und der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um das Hydrochloridsalz 25 (100 mg, 92%) als weißes Pulver zu liefern. Zu einer Lösung von X (47 mg, 0.87 mmol) in CH_3CN (1 ml) wurde bei 0 °C TMSBr (130 µl, 0.97 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 6.5h gerührt, wonach TMSBr (0.87 mmol) zugegeben wurde und weitere 16h gerührt wurde. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit mehreren Tropfen eiskalten Wassers gequenchet. Die Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde in mehreren Milliliter MeOH gelöst und mit Propylenoxid (2 ml) behandelt. Die Lösung wurde bis zu leisem Sieden erhitzt und evakuiert. Der Rückstand wurde mit Aceton verrieben und der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um die Phosphonsäure 26 (32 mg, 76%) als weißen Feststoff zu geben.

Beispiel 22

[0638] Phosphonat 27: Zu einer Suspension von 26 (32 mg, 0.66 mmol) in CH_3CN (1 ml) wurde Bis(trimethylsilyl)acetamid (100 µl, 0.40 mmol) gegeben, und die Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde in CH_3CN (1 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurden (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2, 3-b]furan-2-yl-4-nitrophenyl-carbonat (20 mg, 0.069 mmol, hergestellt nach Ghosh et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 3278), N,N-Diisopropylethylamin (35 µl, 0.20 mmol), und N,N-Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Lösung wurde 22h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt (0.5 ml) und mit ER 120-Ionenaustauscherharz (325 mg, H^+ -Form) gerührt, bis der pH-Wert <2 war. Das Harz wurde durch Filtration entfernt, mit Methanol gewaschen, und das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser gelöst, mit festem NaHCO_3 behandelt, bis der pH-Wert = 8 war, und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mittels C18-Umkehrphasenchromatographie, unter Eluieren mit Wasser, gefolgt von 5%, 10% und 20% MeOH in Wasser, gereinigt, um das Di-Natriumsalz 27 (24 mg) als blassgelben Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 7.72 (d, 2H), 7.52 (dd, 2H), 7.13 (dd, 2H), 7.05 (d, 2H), 5.58 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.86-3.53 (m überlappend s, 10H), 3.22 (dd, 1H), 3.12-2.85 (6H), 2.44 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.61 (m, 1H) 1.12 (dd, 1H), 0.77 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O) δ 11.23 ; MS (ESI) 641 (M – H).

Beispiel 23

[0639] Diethylphosphonat 28: Zu einer Lösung von 25 (16 mg, 0.028 mmol) in CH_3CN (0.5 ml) wurden (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrophenylcarbonat (9 mg, 0.031 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (20 µl, 0.11 mmol), und N,N-Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 48 h gerührt und danach unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Silicagelchromatographie (2.5–5% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wurde weiter mit präparativer Schichtchromatographie (5% MeOH/ CH_2Cl_2), gefolgt von Säulenchromatographie an Silicagel (10% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um Diethylphosphonat 28 (7 mg) als Schaum zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72-7.66 (m, 4H), 7.32-7.28 (2H), 6.96 (d, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.18-4.01 (m, 4H), 3.94-3.60 (m überlappend s, 10H), 3.15-2.72 (m, 7H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m

+ H₂O, ~3H), 1.28 (t; 6H), 0.86 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 18.6 ; MS (ESI) 699 (M + H).

Prospektives Beispiel 24

[0640] Diphenylphosphonat 14 wird mit wässrigem Natriumhydroxid behandelt, um Monophenylphosphonat 29, gemäß dem in J.Med.Chem. 1994, 37, 1857 gefundenen Verfahren, zu erhalten. Monophenylphosphonat 29 wird danach durch Reaktion mit einem Aminosäureester in Gegenwart von PPh₃ und 2,2'-Dipyridyldisulfid, wie bei der Synthese des Bisamidats 16f beschrieben, in das Monoamidat 30 umgewandelt. Alternativ wird das Monoamidat 30 durch Behandlung von 29 mit einem Aminosäureester und DCC erhalten. Die Kupplungsbedingungen dieses Typs finden sich in Bull. Chem. Soc.Jpn. 1988, 61, 4491.

Beispiel 25

[0641] Diazoketon 1: Zu einer Lösung von N-tert-Butoxycarbonyl-O-benzyl-L-tyrosin (25 g, 67 mmol, Fluka) in trockenem THF (150 ml) wurde bei -25-30 °C (externe Badtemperatur) Isobutylchlorformiat (8.9 ml, 69 mmol) gegeben, gefolgt von der langsamen Zugabe von N-Methylmorpholin (37.5 ml, 69 mmol). Die Mischung wurde 40 min gerührt und Diazomethan (170 mmol, hergestellt aus 25 g 1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidin, gemäß Aldrichimica Acta 1983, 16, 3) in Ether (400 ml) wurde in die durchgemischte wasserfreie Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 min gerührt, um das Bad auf Raumtemperatur kommen zu lassen, wonach 4h über Nacht gerührt wurde. Die Mischung wurde 30 min mit N₂ durchsprudelt, mit Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und zu einem blassgelben Feststoff eingedampft. Das Rohprodukt wurde in Hexan aufgeschlämmt, filtriert und getrocknet, um das Diazoketon (26.8 g, 99%) zu erhalten.

Beispiel 26

[0642] Chlorketon 2: Zu einer Suspension von Diazoketon 1 (26.8 g, 67 mmol) in Ether/THF (750 ml, 3/2) wurde bei 0 °C 4M HCl in Dioxan (16.9 ml, 67 mmol) gegeben. Die Lösung wurde bei 0 °C 2 h gerührt. Das Lösungsmittel der Reaktion wurde unter verringertem Druck abgezogen, um das Chlorketon (27.7 g, 97%) als einen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 27

[0643] Chloralkohol 3: Zu einer Lösung von Chlorketon 2 (127.1 g, 67 mmol) in THF (350 ml) wurde Wasser (40 ml) gegeben, und Lösung wurde auf 3–4 °C (innere Temperatur) gekühlt. NaBH₄ (6.3 g, 168 mmol) wurde portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde bei 0 °C 1h gerührt und die Lösungsmittel wurden entfernt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und gesättigte KHSO₄-Lösung wurde langsam bis zu einem pH-Wert <4 zugegeben, gefolgt von der Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt bestand aus einer 70:30-Mischung von Diastereomeren gemäß HPLC-Analyse (mobile Phase, 77:25-CH₃CN:H₂O; Flussrate: 1 ml/min; Detektion: 254 nm; Probenvolumen: 20 µl; Säule: 5µ, C18, 4.6 × 250 mm, Varian; Retentionszeiten: Hauptdiastereomer 3, 5.4 min, Nebendiastereomer 4, 6.1 min). Der Rückstand wurde aus EtOAc/Hexan zweimal umkristallisiert, um den Chloralkohol 3 (12.2g, >96% diastereomere Reinheit nach HPLC-Analyse) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 28

[0644] Epoxid 5: Zu einer Lösung von Chloralkohol 3 (12.17 g, 130 mmol) in EtOH (300 ml) wurde eine KOH/EtOH-Lösung (0.71 N, 51 ml, 36 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 1.5h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und Wasser verteilt, und die organische Phase wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Epoxid (10.8 g, 97%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 29

[0645] Sulfonamid 6: Zu einer Suspension von Epoxid 5 (10.8 g, 30 mmol) in 2-Propanol (100 ml) wurde Isobutylamin (129.8 ml, 300 mmol) gegeben, und die Lösung wurde am Rückfluss 1h erhitzt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt um den rohen Feststoff zu ergeben. Der Feststoff (42 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (200 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Triethylamin (11.7 ml, 84 mmol) wurde zugegeben, anschließend

4-Methoxybenzensulfonylchlorid (8.68 g, 42 mmol), und die Lösung wurde 40 min bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO₃ verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde aus EtOAc/Hexan umkristallisiert, um das Sulfonamid (23.4 g, 91%) als kleine weiße Nadeln zu ergeben: Schmp. 122–124 °C (nicht korrigiert).

Beispiel 30

[0646] Carbamat 7: Eine Lösung von Sulfonamid 6 (6.29 mg, 10.1 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (10 ml) behandelt. Die Lösung wurde 3h gerührt. Flüchtige Anteile wurden unter verringertem Druck abgedampft und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0.5 N NaOH verteilt. Die organische Phase wurde mit 0.5 N NaOH (2×), Wasser (2×) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt, der Rückstand wurde in CH₃CN (60 ml) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit (3R,3aR,6aS)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrophenylcarbonat (298.5 g, 10 mmol, hergestellt nach Ghosh et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 3278) und N,N-Dimethylaminopyridin (2.4 g, 20 mmol) behandelt. Nach 1h Rühren bei 0 °C wurde das Lösungsmittel der Reaktion unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 5%iger Zitronensäure verteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit 1% K₂CO₃ und danach mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Silicagel (1/1 – EtOAc/Hexan) gereinigt, um das Carbamat (5.4 g, 83%) als Feststoff zu ergeben: Schmp. 128–129 °C (MeOH, nicht korrigiert).

Beispiel 31

[0647] Phenol 8: Eine Lösung von Carbamat 7 (5.4 g, 8.0 mmol) in EtOH (260 ml) und EtOAc (130 ml) wurde mit 10% Pd/C (540 mg) behandelt und unter H₂-Atmosphäre (Ballon) 3h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Celite 10 min gerührt und durch eine Celiteschicht passiert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um das Phenol als Feststoff (4.9 g) zu ergeben, der verbliebenes Lösungsmittel enthielt: Schmp. 131–134 °C (EtOAc/Hexan, nicht korrigiert).

Beispiel 32

[0648] Dibenzylphosphonat 10: Eine Lösung von Dibenzylhydroxymethylphosphonat (3.1 g, 10.6 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) wurde mit 2,6-Lutidin (1.8 ml, 15.6 mmol) behandelt, und das Reaktionsgefäß wurde auf –50 °C (Außentemperatur) gekühlt. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (2.11 ml, 12.6 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 15 min gerührt, bevor sich das Kältebad während 45 min auf 0 °C erwärmen konnte. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ether und eiskaltem Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit 1M H₃PO₄ und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Triflat 9 (3.6 g, 80%) als ein Öl zu ergeben, welches direkt ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Zu einer Lösung von Phenol 8 (3.61 g, 6.3 mmol) in THF (90 ml) wurden Cs₂CO₃ (4.1 g, 12.6 mmol) und Triflat 9 (4.1 g, 9.5 mmol) in THF (10 ml) gegeben. Nach Rühren über 30 min bei Raumtemperatur wurden weiteres Cs₂CO₃ (6.96 g, 3 mmol) und Triflat (1.26 g, 3 mmol) zugegeben, und die Mischung wurde 3.5h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Silicagel gereinigt, eluiert mit (5% 2-Propanol/CH₂Cl₂), um das Dibenzylphosphonat als Öl zu ergeben, das sich beim Stehen verfestigte. Der Feststoff wurde in EtOAc gelöst, Ether wurde zugegeben, und der Feststoff fiel bei Raumtemperatur über Nacht aus. Nach Kühlen auf 0 °C wurde der Feststoff filtriert und mit kaltem Ether gewaschen, um das Dibenzylphosphonat (3.43 g, 64%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.66 (d, 2H), 7.31 (s, 10H), 7.08 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 5.59 (d, 1H), 5.15–4.89 (m, 6H), 4.15 (d, 2H), 3.94–3.62 (m, 10H), 3.13–2.69 (m, 7H), 1.78 (m, 1H), 1.70–1.44 (m, 2H), 0.89–0.82 (2d, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 18.7; MS (ESI) 853 (M + H).

Beispiel 33

[0649] Phosphonsäure 11: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 10 (3.43 g) wurde in EtOH/EtOAc (150 ml/50 ml) gelöst, mit 10% Pd/C (350 mg) behandelt und unter H₂-Atmosphäre (Ballon) 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Celite gerührt, und der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde in MeOH gelöst und mit einem 0.45 µm-Filter filtriert. Nach Einengen des Filtrats wurde der Rückstand mit Ether trituriert, und der Feststoff

wurde durch Filtration gesammelt, um die Phosphonsäure (2.6 g, 94%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.68 (m, 5H), 3.42 (dd, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.40 (dd, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.89 (d, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 16.2; MS (ESI) 671 (M – H).

Beispielsektion B

[0650] In dieser Schrift existiert keine Sektion B.

Beispielsektion C

Beispiel 1

[0651] Diphenylphosphonat 31: Zu einer Lösung von Phosphonsäure 30 (11 g, 16.4 mmol) und Phenol (11 g, 117 mmol) in Pyridin (100 ml) wurde 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (13.5 g, 65.5 mmol) gegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 5 min und danach bei 70 °C 2h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um Pyridin zu entfernen. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (250 ml) gelöst und durch Zugabe von HCl (0.5 N) bei 0 °C auf pH = 4 angesäuert. Die Mischung wurde bei 0 °C 0.5h gerührt, filtriert, und die organische Phase wurde abgetrennt und mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde an Silicagel gereinigt, um das Diphenylphosphonat 31 (9 g, 67%) als einen Feststoff zu ergeben. $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.5.

Beispiel 2

[0652] Monophenylphosphonat 32: Zu einer Lösung von Diphenylphosphonat 31 (9.0 g, 10.9 mmol) in Acetonitril (400 ml) wurde bei 0 °C NaOH (1N, 27 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 1h gerührt und danach mit Dowex (50WX8-200, 12 g) behandelt. Die Mischung wurde 0.5 h bei 0 °C gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck aufkonzentriert und mit Toluol coevaporiert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und Hexan wurde zugegeben, um das Monophenylphosphonat 32 (8.1 g, 100%) auszufällen. $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 18.3.

Beispiel 3

[0653] Monoamidat 33a ($\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = n - \text{Bu}$): In einen Kolben, der Monophenylphosphonat 32 (4.0 g, 5.35 mmol) enthielt, wurden unter Stickstoff L-Alanin-n-butylesterhydrochlorid (4.0 g, 22 mmol), 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (6.6 g, 32 mmol) und schließlich Pyridin (30 ml) gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70 °C 1h gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und HCl (0.2 N) verteilt, und die organische Phase wurde abgetrennt. Die Ethylacetat-Phase wurde mit Wasser und gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde an Silicagel gereinigt (vorbehandelt mit 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$, eluiert mit 40% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ und $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$), um zwei Isomere von 33a in einer Gesamtausbeute von 51% zu ergeben.

[0654] Isomer A (1.1 g): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88 (m, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 2.7-3.2 (m, 7H), 3.65-4.1 (m, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.3 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 5.0 (m, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.7 (d, J = 8.7 Hz, 2H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.5. Isomer B (1.3 g) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88 (m, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 2.7-3.2 (m, 7H), 3.65-4.1 (m, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.2-4.35 (m, 3H), 5.0 (m, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.7 (d, J = 8.7 Hz, 2H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.4.

Beispiel 4

[0655] Monoamidat 33b ($\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = i\text{-Pr}$) wurde in der gleichen Weise wie 33a mit einer Ausbeute von 77% hergestellt. Isomer A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.9 (2d, J = 6.3Hz, 6H), 1.2 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.55-1.9 (m, 3H), 2.7-3.2 (m, 7H), 3.65-4.1 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.3 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 5.0 (m, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.7 (d, J = 8.7

Hz, 2H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 20.4. Isomer B: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 0.9 (2d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.2 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.55-1.9 (m, 3H), 2.7-3.2 (m, 7H), 3.65-4.1 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.3 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 5.0 (m, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.7 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 19.5.

Beispielsektion D

Beispiel 1

[0656] Cyclisches Anhydrid 1 (6.57 g, 51.3 mmol) wurde gemäß dem Verfahren von Brown et al., J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1089-1091 behandelt, um den Aminoalkohol 3 (2.00g, 33%) zu erhalten. Für Zwischenprodukt 2: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 2.40 (s, 2H), 1.20 (s, 6H).

Beispiel 2

[0657] Aminoalkohol 3 (2.0 g, 17 mmol) wurde in 30 ml 1:1 THF: Wasser gerührt. Natriumbicarbonat (7.2 g, 86 mmol) und anschließend Boc-Anhydrid (4.1 g, 19 mmol) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h gerührt, wonach TLC in 5% Methanol/DOM mit Ninhydrin-Reagens vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingeeengt, und das entstandene Gemisch wurde an Silicagel in 1:1 Hexan: Ethylacetat chromatographiert, um zwei Fraktionen zu ergeben, "obere" und "untere", die jeweils beide die korrekte Masse besitzen. Durch NMR stellte sich die "untere" als das richtige Produkt 4 heraus (0.56 g, 14%) ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3.7 (t, 2H), 3.0 (d, 2H), 1.45 (t, 2H) 1.4 (s, 9H), 0.85 (s, 6H), MS(ESI): 240(M + 23).

Beispiel 3

[0658] Natriumhydrid (60% Emulsion in Öl) wurde in einem 3-Halskolben unter trockenem Stickstoff zu einer Lösung des Alkohols 4 (1,1 g, 5.2 mmol) in trockenem DMF gegeben. Kurz danach wurde Triflat 35 (2.4 g, 5.7 mmol) wurde unter 1,5-stündigem Rühren zugegeben. Massenspektrometrie zeigte, dass noch Ausgangsmaterial vorhanden war (240, M + 23), deshalb wurden weitere 100 mg 60% Natriumhydridemulsion als auch ~1 g zusätzliches Triflat zugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO_3 gequencht, danach wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung und MgSO_4 getrocknet und an Silicagel mit 1:1 Hexane:Ethylacetat eluiert, um 5 (0.445 g, 15%) zu erhalten. NMR zeigte etwas Verunreinigung mit dem Ausgangsmaterial Alkohol 4. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.28 (s, 10H), 5.00 (m, 4H), 3.70 (t, 2H), 2.94, (d, 2H), 1.44 (t, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.83 (s, 6H) MS (ESI): 514 (M + 23).

Beispiel 4

[0659] Phosphonatester 5 (0.445 g, 0.906 mmol) wurde mit 20% TFA in DCM (5 ml) gerührt. TLC zeigte den vollständigen Umsatz innerhalb einer Stunde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Toluol azeotrop destilliert und danach auf eine Silicagel-Säule mit 10% Methanol in DCM gegeben. Anschließend wurde das Produkt in Ethylacetat gelöst, mit gesättigtem Natriumbicarbonat:Wasser (1:1) ausgeschüttelt, mit Kochsalzlösung und Magnesiumsulfat getrocknet, um das freie Amin 6 (30mg, 8.5%) zu erhalten. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.30 (s, 10H), 5.00 (m, 4H), 3.67 (d, 2H), 3.47, (t, 2H), 2.4-2.6 (brs) 1.45 (t, 2H), 0.82 (s, 6H), MS (ESI): 393 (M + 1).

Beispiel 5

[0660] Amin 6 (30 mg, 0.08 mmol) und Epoxid 7 (21 mg, 0.08 mmol) wurden in 2 ml Isopropanol gelöst und 1h am Rückfluss erhitzt, danach wurde mittels TLC in 10% MeOH/DCM kontrolliert. Etwa 20 mg zusätzliches Epoxid 7 wurden zugegeben und 1 weitere Stunde am Rückfluss gerührt. Abkühlen auf Raumtemperatur, Verdünnen mit Ethylacetat, Ausschütteln mit Wasser und Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat. Silicagelchromatographie unter Verwendung von anfangs 5%, danach 10% MeOH in EtOAc lieferte das Amin 8 (18 mg, 36%). ^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.30 (s, 10H), 7.20-7.14 (m, 5H), 5.25-4.91 (m, 4H), 3.83, (m, 1H), 3.71 (d, 2H) 3.64 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.02-2.61 (m, 5H), 2.65-2.36 (dd, 2H) (t, 2H), 1.30 (s, 9H) 0.93 (s, 9H) 0.83 (t, 2H) MS (ESI) 655 (M + 1).

Beispiel 6

[0661] Amin 8 (18 mg, 0.027 mmol) wurde in 1 ml DCM gelöst, anschließend wurde das Säurechlorid 9 (6 mg,

0.2 mmol) gefolgt von Triethylamin (0.004 ml, 0.029 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde mit TLC kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionsmischung mit DCM verdünnt, mit 5% Citronensäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung ausgeschüttelt und mit MgSO_4 getrocknet. Reinigung an Silicagel (1:1 Hexan/EtOAc) lieferte das Sulfonamid 10 (10.5 mg, 46%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.69 (d, 2H), 7.30 (s, 10H), 7.24-7.18 (m, 5H), 5.00 (m, 4H), 4.73 (d, 1H), 4.19 (s, 1H) 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (d, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.11-2.95 (m, 5H) 2.75 (m, 1H) 1.25 (s, 1H), 0.90 (s, 6H) MS (ESI) 847 (M + Na^+).

Beispiel 7

[0662] Sulfonamid 10 (10.5 mg, 0.013 mmol) wurde bei Raumtemperatur in 20% TFA/DCM gerührt. Sobald das Entschützen des BOC gemäß TLC (1:1 Hexan:EtOAc) und MS vollständig war, wurde das Reaktionsgemisch azeotrop mit Toluol abdestilliert. Das TFA-Salz des Amins wurde in Acetonitril (0.5 mg) gelöst und es wurden Carbonat 11 (4.3 mg, 0.014 mmol), gefolgt von DMAP (4.6 mg, 0.038 mg) zugegeben. Rühren bei Raumtemperatur, bis TLC (1:1 Hexan:EtOAc) vollständigen Umsatz zeigt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst, danach wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, danach mit MgSO_4 getrocknet. Reinigung an Silicagel mit Hexan:EtOAc ergab die Verbindung 12 (7.1 mg, 50%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.75 (d, 2H) 7.24-7.35 (15H) 6.98 (d, 2H), 5.62 (d, 1H) 5.04 (m, 4H) 4.98 (m, 1H) 4.03 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.91 (9H), 3.23-3.04 (5H) 2.85 (m, 1H), 2.74 (m, 1H) 1.61 (d, 2H), 1.55 (m, 1H) 1.36 (m, 1H) 0.96 (d, 6H) MS (ESI): 903 (M + 23).

Beispiel 8

[0663] Verbindung 12 (6.1 mg, 0.007 mmol) wurde in 1 ml 3:1 EtOH:EtOAc gelöst. Palladiumkatalysator (10% auf Kohlenstoff, 1 mg) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 3-mal bis zum Vakuum mit Wasserstoffgas (1 Atmosphäre) unter Verwendung eines Ballons gespült. Die Reaktionsmischung wurde 2h gerührt, bis MS und TLC vollständigen Umsatz zeigten. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert, mit EtOH gewaschen, und alles Lösungsmittel wurde abgezogen, um die Zielverbindung 13 (5mg, 100%) zu erhalten. $^1\text{H}^*$ NMR (CD_3OD): δ 7.79 (d, 2H) 7.16-7.24 (5H) 7.09 (d, 2H) 5.58 (d, 1H) 4.92 (m, 1H) 3.97 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H) 3.89 (s, 3H) 3.66-3.78 (8H) 3.40 (d, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.74 (m, 1H) 2.53 (m, 1H) 1.70 (m, 2H), 1.53 (m, 1H) 1.32 (m, 1H) 1.04 (d, 6H) MS (ESI): 723 (M + 23).

Beispiel 9

[0664] Aminoalkohol 14 (2.67g, 25.9 mmol) wurde in THF unter Rühren gelöst, und BOC-Anhydrid (6.78g, 31.1 mmol) wurde zugegeben. Es kam zu Erwärmung und Gasbildung. TEA (3.97 ml, 28.5 mmol) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt. Am Morgen wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigtem NaHCO_3 gequencht. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Wasser ausgeschüttelt, mit Kochsalzlösung und MgSO_4 getrocknet, um 15 zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde (100% Ausbeute) (etwas Verunreinigung. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.76 (t, 1H) 3.20, (d, 2H), 2.97 (d, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.85 (s, 6H).

Beispiel 10

[0665] Eine Lösung des Alkohols 15 (500 mg, 2.45 mmol) in trockenem THF wurde unter trockenem N_2 unter Rühren gekühlt. Dazu wurde n-Butyllithium (1.29 ml, 2.71 mmol) als Lösung in Hexan in einer ähnlichen Weise zugegeben, wie es in Tetrahedron 1995, 51, #35, 9737-9746 beschrieben ist. Triflat 35 (1.15 g, 2.71 mmol) wurde unverdünnt mit einer tarierten Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden gerührt, danach mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequencht. Die Mischung wurde anschließend zwischen Wasser und EtOAc verteilt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung und MgSO_4 getrocknet, danach an Silicagel in 1:1 Hexan:EtOAc chromatographiert, um das Phosphonat 16 (445 mg, 38%) zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.37 (m, 10H), 5.09 (m, 4H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.02 (d, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.86 (s, 6H).

Beispiel 11

[0666] Phosphonat 16 (249 mg, 0.522 mmol) wurde in 20% TFA/DCM 1h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde danach mit Toluol azeotrop abdestilliert. Der Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst, danach mit Wasser:gesättigter NaHCO_3 -Lösung (1:1) ausgeschüttelt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung und MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde abgezogen, um das Amin 17 (143 mg, 73%) zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.30 (s, 10H), 5.05-4.99 (m, 4H), 3.73 (d, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.46 (brs, 2H), 0.80 (s, 6H)

^{31}P -NMR (CDCl_3): 8 23.77 (s).

Beispiel 12

[0667] Amin 17 (143 mg, 0.379 mmol) und Epoxid 7 (95 mg, 0.360 mmol) wurden in 3 ml Isopropanol gelöst und 1 h bei 85 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur gekühlt und danach am Morgen eine weitere Stunde auf 85 °C erwärmt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt, mit Wasser ausgeschüttelt, mit Kochsalzlösung und MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an Silicagel bei einem Gradienten von 5% zu 10% MeOH in DCM eluiert, um die Verbindung 18 (33 mg, 14%) zu ergeben.

Beispiel 13

[0668] Verbindung 18 (33 mg, 0.051 mmol) und die Chlorsulfonylverbindung 9 (11 mg, 0.054 mmol) in 2 ml DCM wurden vermischt, danach wurde TEA (0.0075 ml, 0.054 mmol) zugegeben und 5 h gerührt. TLC in 1:1 EtOAc:Hexan zeigt, dass die Reaktion nicht vollständig ist. Lagern im Gefrierschrank über Nacht. Am Morgen wurde das Gemisch aus dem Gefrierschrank genommen, weitere 2 h gerührt, bis TLC vollständigen Umsatz zeigt. Die Aufarbeitung erfolgte mit 5% Zitronensäure und gesättigter NaHCO_3 -Lösung, danach Trocknen mit Kochsalzlösung und MgSO_4 . Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und über eine übergroße Pipettensäule in 1:1 Hexan:EtOAc, danach 7:3 Hexan:EtOAc chromatographiert, um Verbindung 19 zu erhalten (28 mg, 67%) ^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.37 (d, 2H), 7.20 (m, 15H), 6.90 (d, 2H), 5.07-4.93 (m, 4H), 4.16 (brs, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.37 (m, 4H), 3.36 (d, 1H), 3.20-2.93 (m, 6H), 2.80-2.75 (dd, 1H).

Beispiel 14

[0669] Verbindung 19 (28 mg, 0.35 mmol) wurde in 4 ml DCM unter Zugabe von 1 ml TFA gerührt. Nach 45 Minuten Rühren wurde das vollständige Entschützen mittels TLC sowie MS festgestellt. Es wurde azeotrop mit Toluol abdestilliert. Der Rückstand wurde in 1 ml CH_3CN gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bis-Furan-para-nitro phenolcarbonat 11 (12 mg, 0.038 mmol), Dimethylaminopyridin (~ 1 mg, 0.008 mmol) und Diisopropylethylamin (0.018 ml, 0.103 mmol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde gerührt, konnte auf Raumtemperatur erwärmen und wurde gerührt, bis TLC in 1:1 Hexan:EtOAc vollständigen Umsatz zeigte. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, und der Rückstand wurde zwischen gesättigter NaHCO_3 -Lösung und EtOAc verteilt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung und MgSO_4 getrocknet, danach an Silicagel mit Hexan:EtOAc chromatographiert, um Verbindung 20 (20 mg, 67%) zu ergeben. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.76 (d, 2H), 7.34-7.16 (m, 15 H), 7.07 (d, 2H), 5.56 (d, 1H), 5.09 (m, 4H), 4.87 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.60 (d, 2H) 3.28 (m, 1H) 3.25 (d, 2H), 3.32 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.02 (m, 1H) 2.85 (d, 1H), 2.83 (m, 1H) 2.52 (m, 1H) 1.47 (m, 1H), 1.31 (m, 1H) 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

Beispiel 15

[0670] Verbindung 20 (7 mg, 0.008 mmol) wurde in einer zu Beispiel 8 identischen Weise behandelt, um Verbindung 21 zu erhalten (5 mg, 90%). ^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.80 (d, 2H), 7.25-7.16 (m, 5H), 7.09 (d, 2H), 5.58 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.71 (m, 1H) 3.71 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.41 (4 1H), 3.36 (m, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.25 (d, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.01 (d, 1H) 2.86 (m, 1H), 2.53 (m, 1H) 1.50 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

Beispiel 16

[0671] Verbindung 15 (1.86 g, 9.20 mmol) wurde mit Triflat 22 in einer zu Beispiel 10 identischen Weise behandelt, um Verbindung 23 zu erhalten (0.71 g, 21.8%) ^1H -NMR (CDCl_3): δ 5.21 (brs, 1H) 4.16-4.07 (m, 4H), 3.71-3.69 (d, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 6H) 0.86 (s, 6H).

Beispiel 17

[0672] Verbindung 23 (151 mg, 0.427 mmol) wurde in 10 ml DCM gelöst, und 1.0 ml TFA wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Die Reaktionsmischung wurde azeotrop mit Toluol abdestilliert, und der Rückstand wurde danach in THF gelöst und mit basischem Dowex-Harz in Perlenform behandelt. Anschließend wurden die Perlen abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt, um Verbindung 24 (100 mg, 92%) zu erhalten. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 4.15-4.05 (m, 4H), 3.72-3.69 (d, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.30-1.26

(m, 6H) 0.81 (s, 6H).

Beispiel 18

[0673] Verbindung 24 (100 mg, 0.395 mmol) wurde in einer zu Beispiel 12 identischen Weise behandelt, um Verbindung 25 zu erhalten (123 mg, 60%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.26-7.13 (m, 5H), 4.48-4.83 (d, 1H), 4.17-4.06 (m, 4H), 3.75 (d, 2H) 3.56 (brs, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.93-2.69 (m, 4H), 2.44-2.55 (dd, 2H) 1.32 (m, 6H), 0.916 (s, 6H).

Beispiel 19

[0674] Verbindung 25 (88 mg, 0.171 mmol) wurde in einer zu Beispiel 13 identischen Weise behandelt, um Verbindung 26 zu erhalten (65 mg, 55%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.26-7.13 (m, 5H), 4.48-4.83 (d, 1H), 4.17-4.06 (m, 4H), 3.75 (d, 2H) 3.56 (brs, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.93-2.69 (m, 4H), 2.44-2.55 (dd, 2H) 1.32 (m, 6H), 0.916 (s, 6H).

Beispiel 20

[0675] Verbindung 26 (65 mg, 0.171 mmol) wurde in einer zu Beispiel 14 identischen Weise behandelt, um Verbindung 27 zu erhalten (49 mg, 70%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.75 (d, 2H), 7.25-7.24 (m, 4H), 7.18 (m, 1H) 6.99 (d, 2H), 5.63 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.16 (m, 4H), 3.94 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.69 (m, 1H) 3.43 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.22 (m, 2H) 3.21 (m, 2H) 3.12 (m, 1H), 3.02 (m, 1H) 2.86 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.38 (m, 1H) 1.35 (m, 6H) 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

Beispiel 21

[0676] BOC-geschütztes Amin 28 (103 mg, 0.153 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst. Die gerührte Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. BBr₃ als 1.0 M Lösung in DCM (0.92 ml, 0.92 mmol) wurde über 10 min zugetropft, und man ließ die Reaktionsmischung bei 0 °C weitere 20 min rühren. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und das Rühren wurde weitere 2 h fortgesetzt. Die Reaktion wurde danach auf 0 °C gekühlt und durch tropfenweise Zugabe von MeOH (1 ml) gequencht. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft und der Rückstand in Methanol suspendiert, welches unter verringertem Druck entfernt wurde. Die Prozedur wurde mit EtOAc und schließlich Toluol wiederholt, um das freie Amin-HBr-Salz 29 zu ergeben (107 mg, >100%), welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Beispiel 22

[0677] Amin-HBr-Salz 29 (50 mg, 0.102 mmol) wurde in 2 ml CH₃CN unter Rühren suspendiert, danach auf 0 °C gekühlt. DMAP (25 mg, 0.205 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von Carbonat 11. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 1.5 h gerührt und konnte danach auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Einige Tropfen Essigsäure wurden der Reaktionsmischung zugefügt, die danach eingeeengt und mit Ethylacetat erneut gelöst wurde, anschließend mit 10% Citronensäure, danach mit gesättigter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt wurde. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung und MgSO₄ getrocknet und an Silicagel eluiert, um das Diphenol 30 (16 mg, 28%) zu ergeben. ¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.61, (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.62(d,2H), 5.55 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.79 (m, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.88 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.31 (dd, 1H) 0.89-0.82 (dd, 6H).

Beispiel 23

[0678] Eine Lösung des Diphenols 30 (100 mg, 0.177 mmol) in CH₃CN, das über K₂CO₃ getrocknet worden war, wurde hergestellt. Dazu wurde das Triflat (0.084 ml, 0.23 mmol) gegeben, gefolgt von Cs₂CO₃ (173 mg, 0.531 mmol). Die Reaktionsmischung wurde 1h gerührt. TLC (5% Isopropanol/DCM) zeigte 2 Spots ohne verbliebenes Ausgangsmaterial. Das Lösungsmittel wurde abgezogen, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, danach mit Kochsalzlösung und MgSO₄ getrocknet. Die Mischung wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel mit 3% Isopropanol in DCM verteilt. Der obere Spot 31 (90 mg, 46%) wurde als das Bis-Alkylierungsprodukt identifiziert. Der untere Spot erforderte weitere Reinigung an Silicagelplatten, um ein einzelnes Mono-Alkylierungsprodukt 32 zu ergeben (37 mg, 26%). Das andere mögliche Alkylierungsprodukt wurde nicht beobachtet. NMR: ¹H-NMR (CDCl₃): für 31: δ 7.57 (d, 2H), 7.37 (m, 10H) 7.03 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 5.69 (d, 1H),

5.15-5.09 (m, 4H), 5.10 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.82 (m, 1H) 3.81 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.74 (d, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.91 (m, 1H) 2.77 (m, 1H) 2.64 (m, 1H) 2.47 (m, 1H) 1.82 (m, 2H) 1.79 (m, 1H), 0.94-0.86 (dd, 6H); für 32: δ 7.68 (d, 2H), 7.33-7.35 (m, 20H), 7.11 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.26 (d, 1H), 5.11(m, 8H), 5.00 (m, 1H) 4.23 (d, 2H), 4.19 (d, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.82-3.83 (m, 3H), 3.68-3.69 (m, 2H) 3.12-2.75 (m, 7H), 1.82 (m, 1H), 1.62-1.52 (4 2H), 0.89-0.86 (dd, 6H).

Beispiel 24

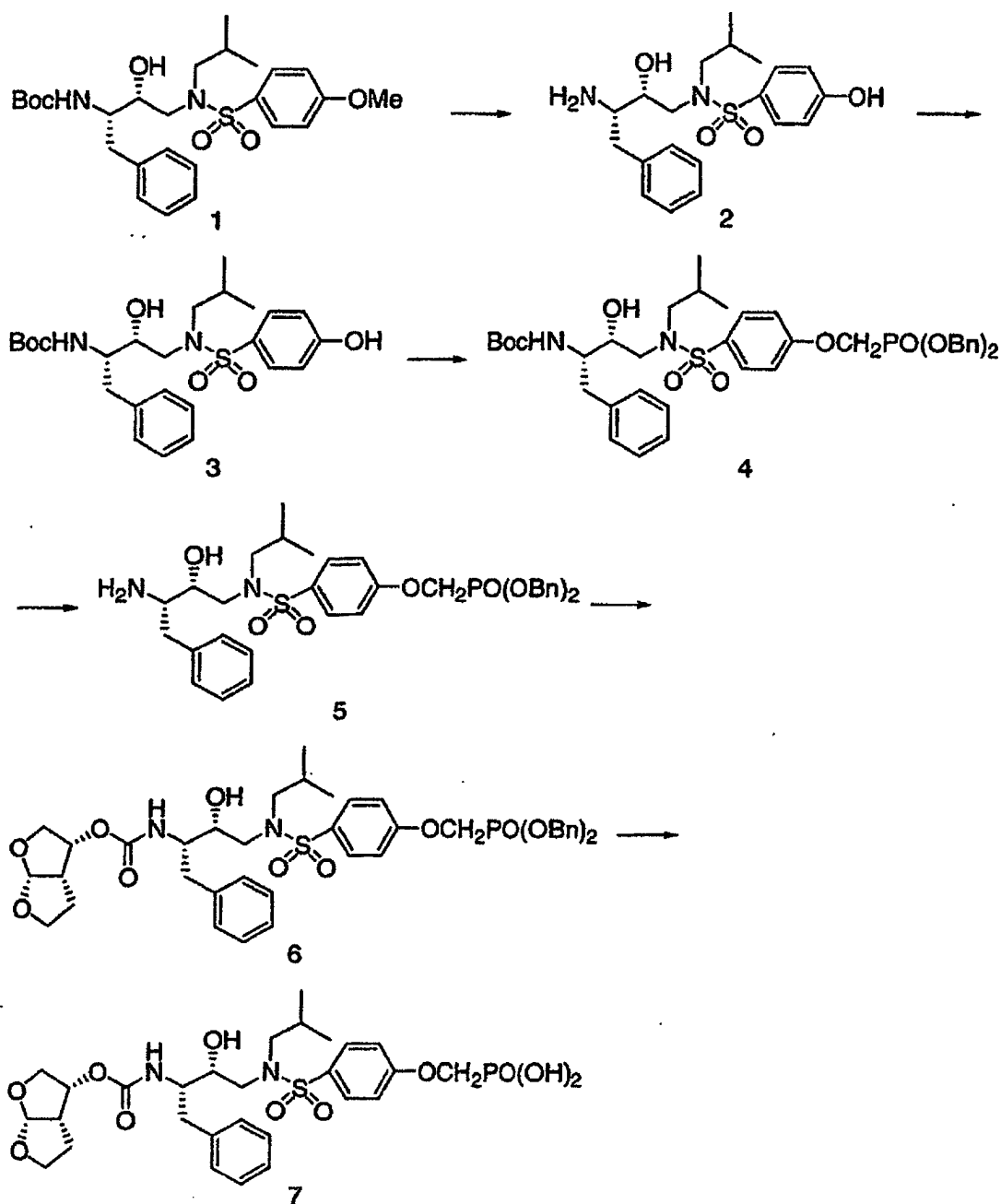
Ref: J. Med. Chem. 1992, 35 10, 1681–1701

[0679] Zu einer Lösung von Phosphonat 32 (100 mg, 0.119 mmol) in trockenem Dioxan wurde Cs_2CO_3 (233 mg, 0.715 mmol) gegeben, gefolgt von 2-(Dimethyl-amino)ethylchlorid-Hydrochloridsalz (69 mg, 0.48 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und mittels TLC kontrolliert. Als festgestellt wurde, dass Ausgangsmaterial verblieben war, wurden weiteres Cs_2CO_3 (233 mg, 0.715 mmol) und Aminsatz (69 mg, 0.48 mmol) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 60 °C gerührt. Am Morgen, als durch TLC vollständiger Umsatz festgestellt worden war, wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert und eingeeengt. Das Produkt, Amin 33, (40 mg, 37%) wurde an Silicagel gereinigt. Eine Zersetzung wurde anhand der Zunahme von niedrigeren Spots bei Verwendung von 15% MeOH in DCM an Silicagel festgestellt.

Beispiel 25

[0680] Amin 33 (19 mg, 0.021 mmol) wurde in 1.5 ml DCM gelöst. Diese Lösung wurde in einem Eisbad gerührt. Methansulfonsäure (0.0015 ml, 0.023 mmol) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 20 gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1h gerührt. Das Produkt, Aminmesylat-Salz 34 (20 mg, 95%) fiel bei Zugabe von Hexan aus. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.69 (4 2H), 7.35 (m, 10H), 7.15 (m, 4H) 6.85 (m, 2H), 5.49 (d, 1H), 5.10 (m, 4H), 4.83 (m, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.35. (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.78 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H) 1.94 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.77 (dd, 6H).

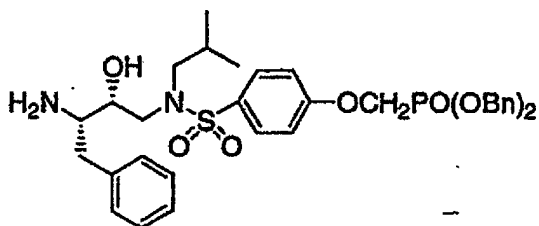
Schema 1



Beispiel 1

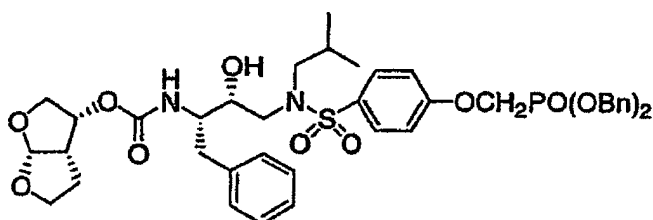
[0681] Zu einer Lösung von Phenol 3 (336 mg, 0.68 mmol) in THF (10 ml) wurden Cs_2CO_3 (717 mg, 2.2 mmol) und Triflat (636 mg, 1.5 mmol) in THF (3 ml) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde die Mischung zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über NaSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel (eluiert mit 40–50% EtOAc/Hexan) chromatographiert, um das Dibenzylphosphonat 4 (420 mg, 80%) als farbloses Öl zu ergeben.

Beispiel 2



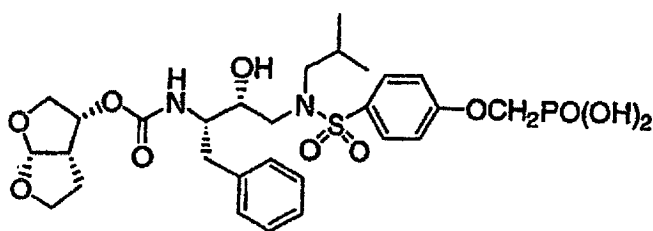
[0682] Zu einer Lösung von Dibenzylphosphonat 4 (420 mg, 0.548 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde TFA (0.21 ml, 2.74 mmol) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde weiteres TFA (0.84 ml, 11 mmol) zugegeben, und die Mischung wurde 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 1M NaHCO_3 verteilt. Die organische Phase wurde über NaSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Amin 5 (325 mg, 89%) zu ergeben.

Beispiel 3



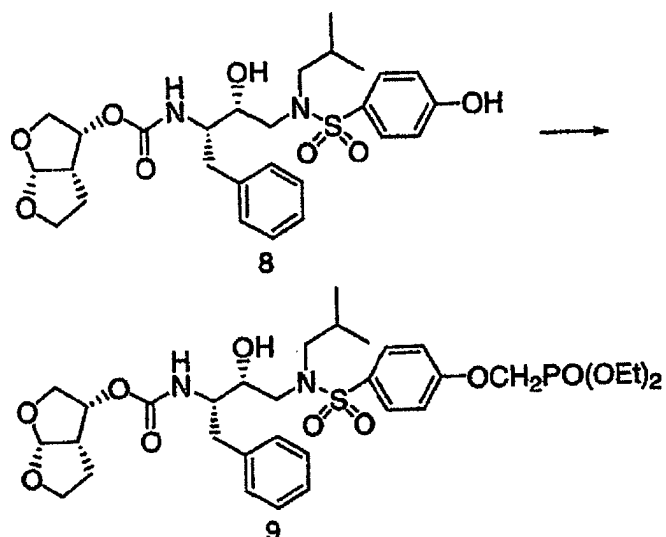
[0683] Zu einer Lösung von Carbonat (79 mg, 0.27 mmol), Amin 5 (178 mg, 0.27 mmol), und CH_3CN (10 ml) wurde bei 0 °C DMAP (66 mg, 0.54 mmol) gegeben. Nachdem die Mischung sich auf Raumtemperatur erwärmt hatte und 16 h gerührt worden war, wurde sie unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde an Silicagel (eluiert mit 60–90% EtOAc/Hexan) chromatographiert, um eine Mischung aus Carbamat 6 und dem anfänglichen Carbonat zu erhalten. Die Mischung wurde weiter mittels HPLC über C18-Umkehrphasenchromatographie gereinigt (eluiert mit 60% CH_3CN /Wasser), um das Carbamat 6 (49 mg, 22%) als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 2H), 7.22 (m, 15 H), 6.95 (d, 2H), 1.62 (d, 1H), 5.15 (dt, 4H), 5.00 (m, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.67 (m, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.98 (m, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.93 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

Beispiel 4

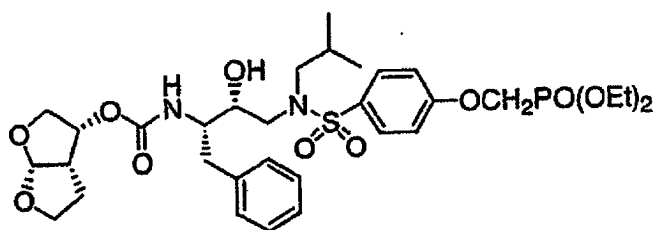


[0684] Zu einer Lösung von Carbamat 6 (21 mg, 0.026 mmol) in EtOH/EtOAc (2 ml/1 ml) wurde 10% Pd/C (11 mg) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung unter einer H_2 -Atmosphäre (Ballon) 2 h gerührt worden war, wurde die Mischung durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um die Phosphonsäure 7 (17 mg, 100%) als farblosen Feststoff zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CD_3OD) δ 7.73 (d, 2H), 7.19 (m, 5H), 7.13 (d, 2H), 5.53 (d, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.64 (m, 5H), 3.38 (d, 1H), 3.13 (d, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.86 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.13 (t, 1H), 0.88 (d, 3H), 0.83 (d, 3H).

Schema 2

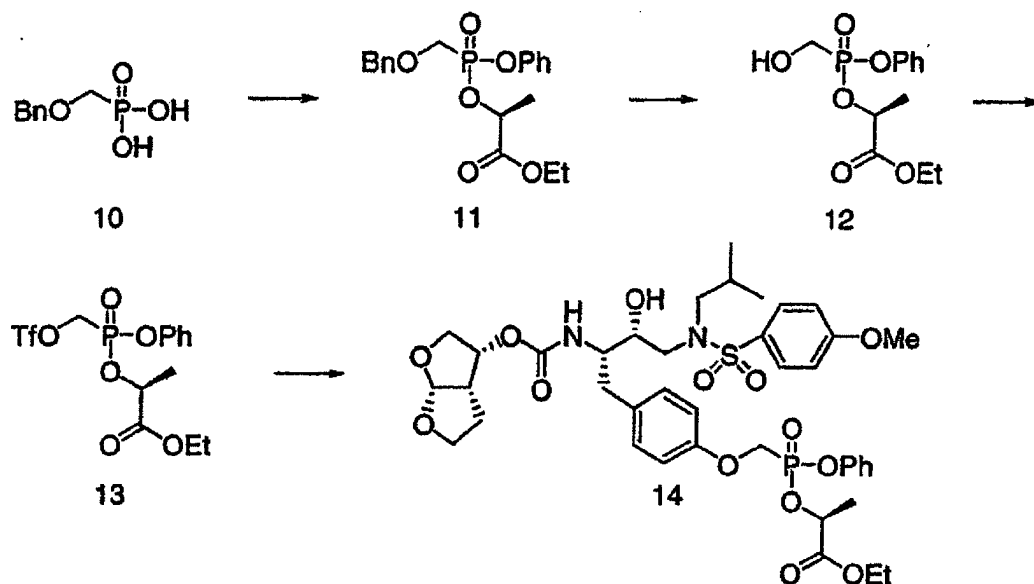


Beispiel 5

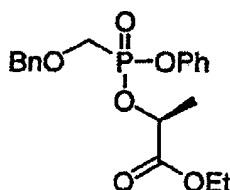


[0685] Zu einer Lösung von Phenol 8 (20 mg, 0.036 mmol) und Triflat (22 mg, 0.073 mmol) in THF (2 ml) wurde Cs_2CO_3 (29 mg, 0.090 mmol) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde sie zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über NaSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (eluiert mit 80% EtOAc/Hexan), um das Diethylphosphonat 9 (21 mg, 83%) als ein farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.07 (d, 2H), 5.64 (d, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.25 (m, 6H), 3.88 (m, 4H), 3.70 (m, 3H), 2.97 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 1.38 (t, 6H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 18.1.

Schema 3

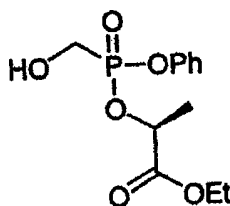


Beispiel 6



[0686] Zu einer Lösung von Phosphonsäure 10 (520 mg, 2.57 mmol) in CH_3CN (5 ml) wurde Thionylchlorid (0.75 ml, 10.3 mmol) gegeben und sie wurde auf 70 °C in einem Ölbad erwärmt. Nachdem die Reaktionsmischung 2h bei 70 °C gerührt worden war, wurde sie eingeeengt und mit Toluol azeotrop abdestilliert. Zu einer Lösung des rohen Chloridats in Toluol (5 ml) wurde bei 0 °C Tetrazol (18 mg, 0.26 mmol) gegeben. Zu dieser Mischung wurden bei 0 °C Phenol (121 mg, 1.28 mmol) und Tri-ethylamin (0.18 ml, 1.28 mmol) in Toluol (3 ml) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und 2h gerührt worden war, wurden Ethyllactat (0.29 ml, 2.57 mmol) und Triethylamin (0.36 ml, 2.57 mmol) in Toluol (2.5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16h bei Raumtemperatur gerührt, danach zwischen EtOAc und gesättigter NH_4Cl -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, 1M NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen, danach über NaSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel (eluiert mit 20–40% EtOAc/Hexan) chromatographiert, um zwei Diastereomere des Phosphonats 11 (66 mg, 109 mg, 18% total) als farblose Öle zu ergeben.

Beispiel 7A

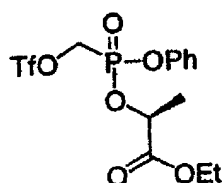


[0687] Zu einer Lösung von Phosphonat 11, Isomer A (66 mg, 0.174 mmol) in EtOH (2 ml) wurde 10% Pd/C (13 mg) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 6h unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) gerührt worden war, wurde sie durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um den Alkohol 12, Isomer A (49 mg, 98%) als ein farbloses Öl zu ergeben.

Beispiel 7B

[0688] Zu einer Lösung von Phosphonat 11, Isomer B (110 mg, 0.291 mmol) in EtOH (3 ml) wurde 10% Pd/C (22 mg) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 6 h unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) gerührt worden war, wurde sie durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um den Alkohol 12, Isomer B (80 mg, 95%) als ein farbloses Öl zu ergeben.

Beispiel 8A

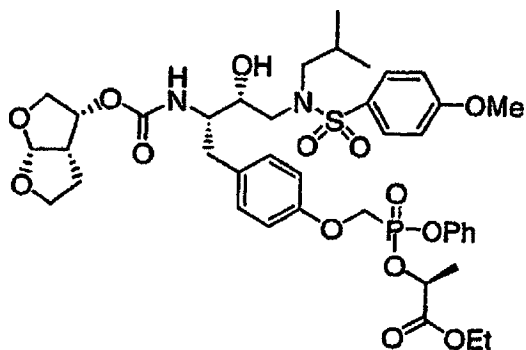


[0689] Zu einer Lösung von Alkohol 12, Isomer A (48 mg, 0.167 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurden bei –40 °C (Trockeneis/ CH_3CN -Bad) 2,6-Lutidin (0,03 ml, 0.250 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.04 ml, 0.217 mmol) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 15 min bei –40 °C gerührt worden war, wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und zwischen Et_2O und 1M H_3PO_4 verteilt. Die organische Phase wurde mit 1M H_3PO_4 gewaschen (3 mal), über NaSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Triflat 13 Isomer A (70 mg, 100%) als blassgelbes Öl zu ergeben.

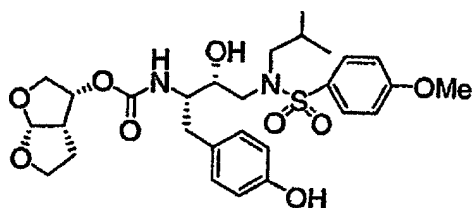
Beispiel 8B

[0690] Zu einer Lösung von Alkohol 12, Isomer B (48 mg, 0.167 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) wurden bei -40°C (Trockeneis- CH_3CN -Bad). 2,6-Lutidin (0.05 ml, 0.417 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.06 ml, 0.361 mmol) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 15 min bei -40°C gerührt worden war, wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und zwischen Et_2O und 1M H_3PO_4 verteilt. Die organische Phase wurde mit 1M H_3PO_4 gewaschen (3 mal), über NaSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Triflat 13 Isomer B (115 mg, 98%) als blassgelbes Öl zu ergeben.

Beispiel 9A



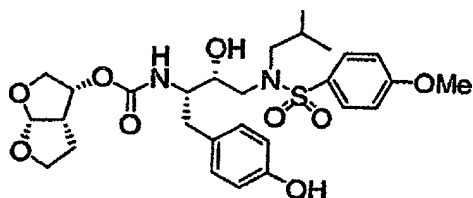
[0691] Zu einer Lösung von Phenol (64 mg, 0.111 mmol):



und Triflat 13, Isomer A (70 mg, 0.167 mmol) in THF (2 ml) wurde Cs_2CO_3 (72 mg, 0.222 mmol) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde die Mischung zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über NaSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel (eluiert mit 60–80% EtOAc/Hexan) chromatographiert, um ein Gemisch zu erhalten. Das Gemisch wurde weiter mit HPLC durch C18-Umkehrphasenchromatographie (eluiert mit 55% CH_3CN /Wasser) gereinigt, um das Phosphonat 14, Isomer A (30 mg, 32%) als einen farblosen Feststoff zu ergeben. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 7.26 (m, 6H), 7.00 (m, 5H), 5.65 (d, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.54 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 3.86 (m, 5H), 3.72 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.97 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.25 (m, 3H), 0.93 (d, 3H), 0.88 (d, 3H). ^{31}P -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 17.4.

Beispiel 9B

[0692] Zu einer Lösung von Phenol (106 mg, 0.183 mmol):



und Triflat 13, Isomer B (115 mg, 0.274 mmol) in THF (2 ml) wurde Cs_2CO_3 (119 mg, 0.366 mmol) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde die Mischung mit EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über NaSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel (eluiert mit 60–80% EtOAc/Hexan) chromatographiert, um ein Gemisch zu erhalten.

[0693] Das Gemisch wurde weiter mit HPLC durch C18-Umkehrphasenchromatographie (eluiert mit 55%

CH₃CN/Wasser) gereinigt, um das Phosphonat 14, Isomer B (28 mg, 18%) als einen farblosen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, 2H), 7.26 (m, 6H), 6.94 (m, 5H), 5.66 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.85 (m, 5H), 3.72 (m, 3H), 3.13 (in, 1H), 2.97 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 6H), 1.22 (m, 3H), 0.93 (d, 3H), 0.88 (d, 3H). ³¹P-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 15.3.

Trennung der Diastereomeren der Verbindung 14

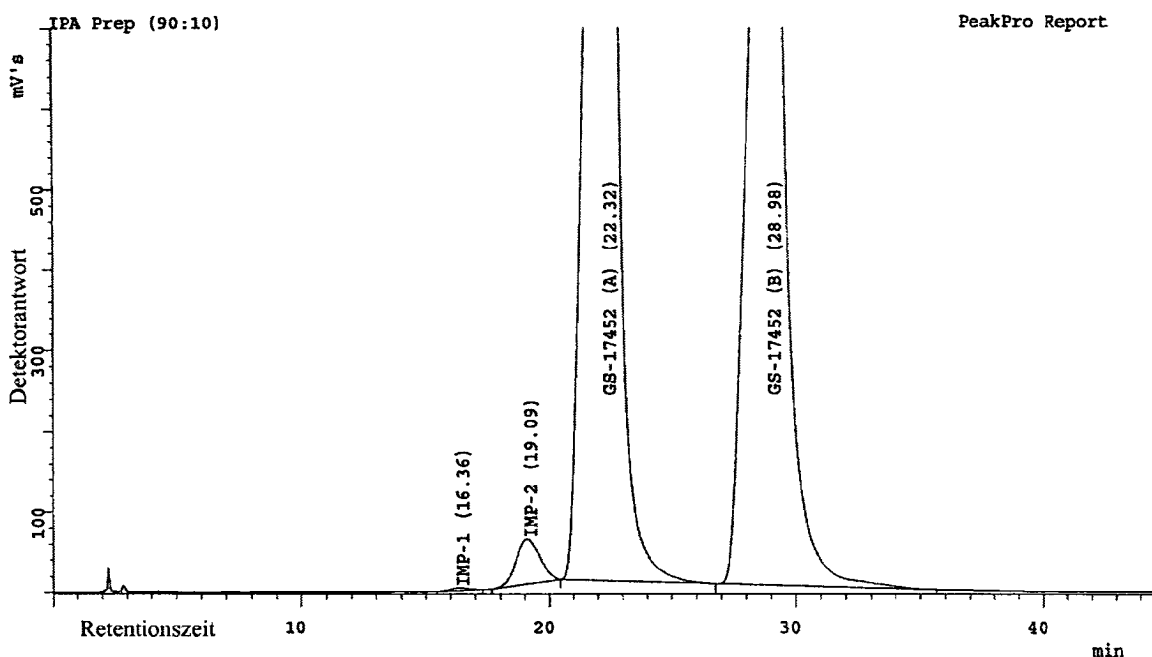
[0694] Die Analysen wurden mit einer analytischen Alltech-Econosil-Säule unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen durchgeführt, wobei insgesamt etwa 0,5 mg 14 in die Säule injiziert wurden. Diese Menge war ein Gemisch von Haupt- und Nebendiastereomeren, wobei der Lactatester-Kohlenstoff eine Mischung aus R- und S-Konfigurationen darstellt. Bis zu 2mg konnten in der analytischen Säule getrennt werden. Größere Injektionen (bis zu 50 mg 14) wurden mit einer halbpräparativen Alltech-Econosil-Säule unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen durchgeführt.

[0695] Die isolierten Diastereomerfraktionen wurden in einem Rotationsverdampfer unter Hausvakuum bis zur Trockne gestrippt, gefolgt von einem abschließenden Hochvakuumstripp an einer Vakuumpumpe. Die chromatographischen Lösungsmittel wurden vor dem abschließenden Hochvakuumstripp durch zwei Teile Dichlormethan ersetzt, um das Entfernen von Lösungsmittelsuren zu unterstützen, wobei man einen brüchigen Schaum erhielt.

[0696] Der Hauptteil der Trennung der Diastereomeren wurde mit n-Heptan durchgeführt, das aus Sicherheitsgründen das Hexan ersetzte.

[0697] Lösen der Proben: Während im Weiteren ein mäßig polares Lösungsmittelgemisch beschrieben wird, kann die Probe in der mobilen Phase mit einer minimalen Menge von Ethylalkohol gelöst sein, der zugesetzt wurde, um die Probe zu lösen.

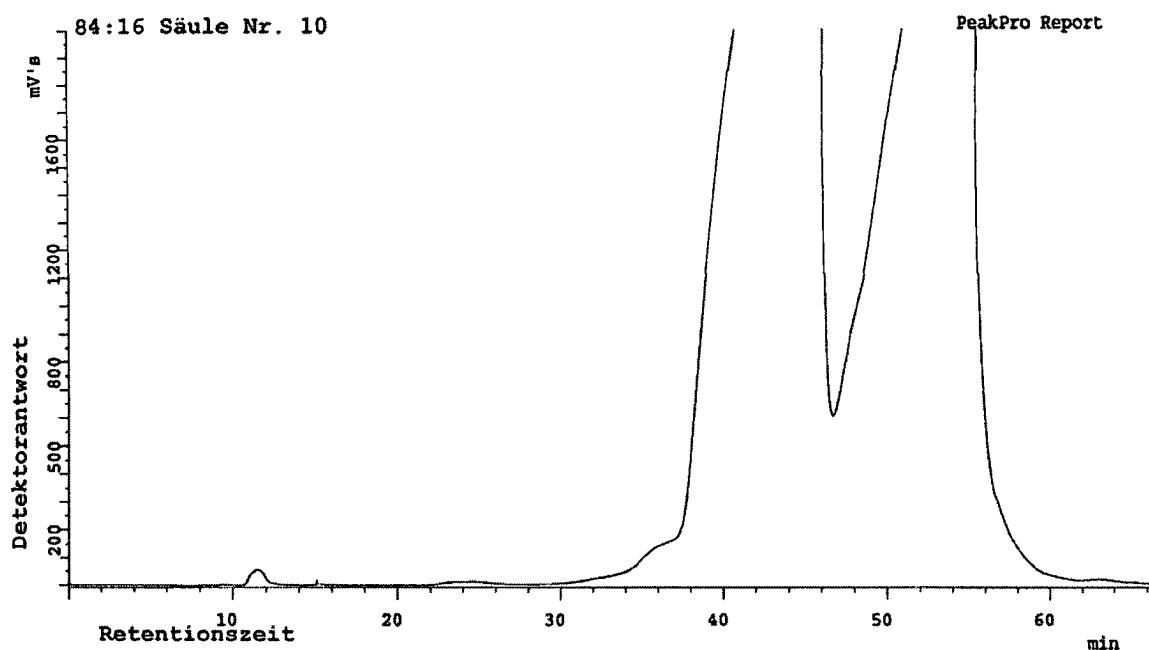
Analytische Säule, 0.45 mg Injektion Hexan – IPA (90:10)



HPLC-Bedingungen

Säule: Alltech Econosil, 5 µm, 4,6 × 250 mm
 Mobile Phase: Hexan-Isopropylalkohol (90:10)
 Flussrate: 1,5 ml/min
 Laufzeit: 50 min
 Detektion: UV bei 242 nm
 Temperatur: normal
 Injektionsvolumen: ~ 5mg/ml, gelöst in Hexan-Ethylalkohol (75:25)
 Retentionszeiten: 14 ~ 22 min
 14 ~ 29 min
 weniger polare Verunreinigung ~ 19 min

Halbpräparative Säule, 50 mg Injektion, n-Heptan -IPA (84:16)



HPLC-Bedingungen

Säule: Alltech Econosil, 10 µm, 22 × 250 mm
 Mobile Phase: n-Heptan-Isopropylalkohol (84:16)
 Flussrate: 10 ml/min
 Laufzeit: 65 min
 Detektion: UV bei 257 nm
 Temperatur: normal
 Injektionsvolumen: ~ 50 mg
 Lösungsverhältnisse: 2 ml mobile Phase plus ~ 0,75 ml Ethylalkohol
 Retentionszeiten: 14 ~ 41 min
 14 ~ 54 min
 weniger polare Verunreinigung ~ nicht aufgelöst

Beispielsektion F

Beispiel 1

[0698] Phosphonsäure 2: Zu einer Lösung von Verbindung 1 (A. Flohr et al, J. Med. Chem 1999, 42, 12; 2633–2640) (4.45 g, 17 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) wurde bei Raumtemperatur Bromtrimethylsilan (1.16 ml, 98.6

mmol) gegeben. Die Lösung wurde 19 h gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter verringertem Druck abgezogen, um die ölige Phosphonsäure 2 (3.44 g, 100%) zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 3.69 (d, 2H).

Beispiel 2

[0699] Verbindung 3: Zu einer Lösung von Phosphonsäure 2 (0.67 g, 3.3 mmol) in CH_3CN (5 ml) wurde Thionylchlorid (1 ml, 13.7 mmol) gegeben, und die Lösung wurde 2.5 h bei 70 °C gehalten. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter verringertem Druck abgezogen, und es wurde im Vakuum getrocknet, um ein öliges Phosphonyldichlorid zu erhalten. Das rohe Chlorid-Zwischenprodukt wurde in CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst und in einem Eis/Wasserbad gekühlt. Ethyllactat (1.5 ml, 13.2 mmol) und Triethylamin (1.8 ml, 13.2 mmol) wurden tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt und mit weiterem CH_2Cl_2 verdünnt (100 ml). Die organische Lösung wurde mit 0.1 N HCl, gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel chromatographiert, um die ölige Verbindung 3 zu erhalten (0.548 g, 41%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (m, 5H), 5.00-5.20 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.90 (d, 2H), 1.52 (t, 6H), 1.20 (t, 6H).

Beispiel 3

[0700] Alkohol 4: Eine Lösung von Verbindung 3 (0.54 g, 1.34 mmol) in EtOH (15 ml) wurde mit 10% Pd/C (0.1 g) unter H_2 (100 psi) 4 h behandelt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde mit 10% Pd/C (0.1 g) unter H_2 (1 Atmosphäre) 18 h behandelt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingeeengt, um den Alkohol 4 (0.395 g, 94%) als ein Öl zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.90-5.17 (m, 2H), 4.65 (q, 2H), 4.22 (m, 4H), 4.01 (m, 2H), 1.55 (t, 6H), 1.21 (t, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 22.8.

Beispiel 4

[0701] Triflat 5: Zu einer Lösung von Alkohol 4 (122.8 mg, 0.393 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurden bei -40 °C 2,6-Lutidin (0.069 ml, 0.59 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.086 ml, 0.51 mmol) gegeben. Das Rühren wurde bei 0 °C 2 h fortgesetzt, und die Mischung wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit 0,1 N HCl, gesättigter NaCl-Lösung und gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt 5 (150 mg, 87%) wurde für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.0-5.20 (m, 2H), 4.93 (d, 2H), 4.22 (m, 4H), 1.59 (m, 6H), 1.29 (t, 6H).

Beispiel 5

[0702] Phosphonat 6: Eine Lösung von Phenol 8 (siehe Schema-Sektion A, Schema 1 und 2) (32 mg, 0.055 mmol) und Triflat 5 (50 mg, 0.11 mmol) in THF (1.5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Cs_2CO_3 (45.6 mg, 0.14 mmol) behandelt. Die Mischung wurde 2.5 h gerührt und zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit 0,1 N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (30–70% EtOAc/Hexan), um das Phosphonat 6 (41 mg, 84%) als einen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 4.90-5.22 (m, 3H), 4.40 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.65-4.00 (m, 5H), 2.70-3.20 (m, 6H), 1.52-1.87 (m, 12H), 1.25 (m, 6H), 0.85-0.90 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.0.

Beispiel 6

[0703] Verbindung 7: Zu einer Lösung von Phosphonsäure 2 (0.48 g, 2.37 mmol) in CH_3CN (4 ml) wurde Thionylchlorid (0.65 ml, 9.48 mmol) gegeben, und die Lösung wurde bei 70 °C 2.5 h gerührt. Die flüchtigen Anteile wurden unter verringertem Druck entfernt, und es wurde im Vakuum getrocknet, um ein öliges Phosphonyldichlorid zu erhalten. Das rohe Chlorid-Zwischenprodukt wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und in einem Eis/Wasser-Bad gekühlt. Ethylglycolat (0.9 ml, 9.5 mmol) und Triethylamin (1.3 ml, 9.5 mmol) wurden tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und mit weiterem CH_2Cl_2 (100 ml) verdünnt. Die organische Lösung wurde mit 0,1N HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel chromatographiert, um die ölige Verbindung 7 (0.223 g, 27%) zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (m, 5H), 4.65 (m, 6H), 4.25 (q, 4H), 3.96 (d, 2H), 1.27 (t, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 24.0.

Beispiel 7

[0704] Alkohol 8: Eine Lösung von Verbindung 7 (0.22 g, 0.65 mmol) in EtOH (8 ml) wurde mit 10% Pd/C (0.04 g) unter H₂ (1 Atmosphäre) 4 h behandelt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt, um den Alkohol 8 (0.156 g, 96%) als ein Öl zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.66 (m, 4H)_s, 4.23 (q, 4H), 4.06 (d, 2H), 1.55 (t, 6H), 1.26 (t, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 26.8.

Beispiel 8

[0705] Triflat 9: Zu einer Lösung von Alkohol 8 (156 mg, 0.62 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) wurden bei -40 °C 2,6-Lutidin (0.11 ml, 0.93 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.136 ml, 0.8 mmol) gegeben. Das Rühren wurde bei 0 °C 2 h fortgesetzt, und die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit 0,1 N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt 9 (210 mg, 88%) wurde für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.90 (d, 2H), 4.76 (d, 4H), 4.27 (q, 4H), 1.30 (t, 6H).

Beispiel 9

[0706] Phosphonat 10: Eine Lösung von Phenol 8 (30 mg, 0.052 mmol) und Triflat 9 (30 mg, 0.078 mmol) in THF (1.5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Cs₂CO₃ (34 mg, 0.1 mmol) behandelt. Die Mischung wurde 2.5 h gerührt und mit EtOAc und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit 0,1 N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel chromatographiert, um (30–70% EtOAc/Hexan), um das nicht behandelte Phenol (xx) (12 mg, 40%) und das Phosphonat 10 (16.6 mg, 38%) als einen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.75 (m, 4H), 4.48 (d, 2H), 4.23 (q, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.65–4.00 (m, 5H), 2.70–3.20 (m, 6H), 2.23 (b.s., 2H), 1.52–1.87 (m, 4H), 1.25 (t, 6H), 0.85–0.90 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 22.0.

Beispiel 10

[0707] Verbindung 11: Zu einer Lösung von Phosphonsäure 2 (0.512 g, 2.533 mmol) in CH₃CN (5 ml) wurde Thionylchlorid (0.74 ml, 10 mmol) gegeben, und die Lösung wurde bei 70 °C 2.5 h erhitzt. Die flüchtigen Anteile wurden unter verringertem Druck entfernt, und es wurde im Vakuum getrocknet, um ein öliges Phosphonyldichlorid zu erhalten. Das rohe Chlorid-Zwischenprodukt wurde in Toluol (8 ml) gelöst und in einem Wasser/Eisbad gekühlt. Eine katalytische Menge Tetrazol (16 mg, 0.21 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von Triethylamin (0.35 ml, 2.53 mmol) und Phenol (238 mg, 2.53 mmol) in Toluol. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Eine Lösung von Ethylglycolat (0.36 ml, 3,8 mmol) und Triethylamin (0.53 ml, 3,8 mmol) in Toluol (3 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und zwischen EtOAc und 0,1N HCl verteilt. Die organische Lösung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel chromatographiert, um Diphenylphosphonat als Nebenprodukt (130 mg) und Verbindung 11 (0.16 g, 18 %) zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.15–7.40 (m, 10H), 4.58–4.83 (m, 4H), 4.22 (q, 2H), 4.04 (dd, 2H), 1.24 (t, 3H).

Beispiel 11

[0708] Alkohol 12: Eine Lösung von Verbindung 11 (0.16 g, 0.44 mmol) in EtOH (5 ml) wurde mit 10% Pd/C (0.036 g) unter H₂ (1 Atmosphäre) 22 h behandelt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt, um den Alkohol 12 (0.112 g, 93%) als ein Öl zu ergeben. ¹H-NMR δ 7.15–7.36 (m, 5H), 4.81 (dd, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.22 (q, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.78 (b.s., 1H), 1.26 (t, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 11, 1.

Beispiel 12

[0709] Triflat 13: Zu einer Lösung von Alkohol 12 (112 mg, 0.41 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) wurden bei -40 °C 2,6-Lutidin (0.072 ml, 0.62 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.09 ml, 0.53 mmol) gegeben. Das Rühren wurde bei 0 °C 3h fortgesetzt, und die Mischung wurde zwischen CH₂Cl₂ und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit 0,1N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Silicagel gereinigt (30% EtOAc/Hexan), um das Triflat 13 (106 mg, 64 %) zu erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.36 (m,

2H), 7.25 (m, 3H), 4.80-5.10 (m, 3H), 4.60 (dd, 1H), 4.27 (q, 2H), 1.28 (t, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 11,1.

Beispiel 13

[0710] Phosphonat 14: Eine Lösung von Phenol 8 (32 mg, 0.052 mmol) und Triflat 13 (32 mg, 0.079 mmol) in CH_3CN (1.5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Cs_2CO_3 (34 mg, 0.1 mmol) behandelt. Die Mischung wurde 1h gerührt und mit EtOAc und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (70% EtOAc/Hexan), um das Phosphonat 14 (18 mg, 40%) zu erhalten. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 6.75-7.35 (m, 11H), 5.65 (d, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.504.88 (m, 3H), 4.20 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65-4.00 (m, 5H), 2.70-3.20 (m, 6H), 1.52-1.87 (m, 6H), 1.25 (t, 3H), 0.85-0.90 (m, 6H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 17.9, 17.7.

Beispiel 14

[0711] Piperidin 16: Eine Lösung von Verbindung 15 (3.1 g, 3.673 mmol) in MeOH (100 ml) wurde mit 10% Pd/C (0.35 g) unter H_2 (1 Atmosphäre) 18h behandelt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingeeengt, um das Phenol 16 (2 g, 88%) zu ergeben. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.76 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.65 (d, 2H), 5.59 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.65-4.00 (m, 5H), 3.30-3.50 (m, 3H), 2.80-3.26 (m, 5H), 2.40-2.70 (m, 3H), 1.35-2.00 (m, 7H), 1.16 (m, 2H); MS (ESI) 620 (M + H).

Beispiel 15

[0712] Formamid 17: Das oben erhaltene Piperidin 16 (193 mg, 0.3118 mmol) in DMF (4 ml) wurde mit Ameisensäure (0.035 ml, 0.936 mmol), Triethylamin (0.173 ml, 1.25 mmol) und EDCI (179 mg, 0.936 mmol) bei Raumtemperatur behandelt. Die Mischung wurde 18 h gerührt und zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch (EtOAc/Hexan) an Silicagel gereinigt, um das Formamid 17 (162 mg, 80%) zu erhalten. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 5.63 (d, 1H), 5.37 (bs, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.52-3.95 (m, 7H), 2.70-3.20 (m, 8H), 1.48-2.00 (m, 7H), 1.02 (m, 2H).

Beispiel 16

[0713] Dibenzylphosphonat 18: Eine Lösung von Phenol 17 (123 mg, 0.19 mmol) und Dibenzyltrifluormethansulfonyloxymethanphosphonat YY (120 mg, 0.28 mmol) in CH_3CN (1.5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Cs_2CO_3 (124 mg, 0.38 mmol) behandelt. Die Mischung wurde 3h gerührt und die Mischung wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit 0,1N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch (1 % MeOH/ CH_2Cl_2) an Silicagel gereinigt, um das Phosphonat 18 (154 mg, 88%) zu erhalten. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.35 (m, 10H), 7.10 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.63 (d, 1H), 4.96-5.24 (m, 6H), 4.37 (m, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.52-3.95 (m, 7H), 2.55-3.20 (m, 8H), 1.48-2.00 (m, 7H), 1.02 (m, 2H). ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 20.3.

Beispiel 17

[0714] Phosphonsäure 19: Eine Lösung von Phosphonat 18 (24 mg, 0.026 mmol) in MeOH (3 ml) wurde mit 10% Pd/C (5 mg) unter H_2 (1 Atmosphäre) 4 h behandelt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingeeengt, um die Phosphonsäure 19 als einen Feststoff zu ergeben (18 mg, 93%). ^1H -NMR (CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.16 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.60-4.00 (m, 7H), 3.04-3.58 (m, 5H), 2.44-2.92 (m, 5H), 1.28-2.15 (m, 5H), 1.08 (m, 2H). ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 16.3.

Beispiel 18

[0715] Diethylphosphonat 20: Eine Lösung von Phenol 17 (66 mg, 0.1 mmol) und Diethyltrifluormethansulfonyloxymethanphosphonat XY (46 mg, 0.15mmol) in CH_3CN (1.5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Cs_2CO_3 (66 mg, 0.2 mmol) behandelt. Die Mischung wurde 3h gerührt und zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit 0,1 N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chroma-

tographisch (10 % MeOH/CH₂Cl₂) an Silicagel gereinigt, um das nicht behandelte 17 (17 mg, 26%) und Diethylphosphonat 20 (24.5 mg, 41 %) zu erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.00(d, 2H), 6.88 (d, 2H), 5.66 (d, 1H), 4.98-5.10 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.24 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.602-3.98 (m, 7H), 2.55-3.16 (m, 8H), 1.50-2.00 (m, 7H), 1.36 (t, 6H), 1.08 (m, 2H). ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 19.2.

Beispiel 19

[0716] N-Methylpiperidindiethylphosphonat 21: Eine Lösung von Verbindung 20 (22.2 mg, 0,0278 mmol) in THF (1.5 ml) wurde bei 0 °C mit einer Lösung von Boran in THF (1M, 0.083 ml) behandelt. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, und das Ausgangsmaterial wurde vollständig verbraucht, wie durch TLC beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde in einem Eis/Wasserbad gekühlt und ein Überschuss an Methanol (1 ml) wurde zum Quenchen der Reaktion dazugegeben. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt wurde an Silicagel mit MeOH/EtOAc chromatographiert, um Verbindung 21 (7 mg, 32%) zu erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.00(d, 2H), 6.88 (d, 2H), 5.66 (d 1H), 4.98-5.10 (m, 2H), 4,24 (m, 4H), 3.89 (s,3H),3.602-3.98 (m, 7H), 2,62-3,15 (m, 9H), 2,26 (s, 3H), 1,52-2,15 (m, 10H), 1,36 (t, 6H). ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 19,3.

Beispielsektion G

Beispiel 1

[0717] Verbindung 1: Zu einer Lösung von 4-Nitrobenzylbromid (21.6 g, 100 mmol) in Toluol (100 ml) wurde Triethylphosphit (17.15 ml, 100 ml) gegeben. Die Mischung wurde 14h bei 120 °C erhitzt. Einengen unter verringertem Druck lieferte ein braunes Öl, das mit Flash-Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc von 2: 1 bis 100 % EtOAc) gereinigt wurde, um Verbindung 1 zu erhalten.

Beispiel 2

[0718] Verbindung 2: Zu einer Lösung von Verbindung 1 (1.0 g) in Ethanol (60 ml) wurde 10% Pd-C (300 mg) gegeben. Das Gemisch wurde 14 h hydriert. Celite wurde zugegeben, und die Mischung wurde 5 min gerührt. Die Mischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert und mit Ethanol gewaschen. Einengen ergab Verbindung 2.

Beispiel 3

[0719] Verbindung 3: Zu einer Lösung von Verbindung 3 (292 mg, 1.2 mmol) und Aldehyd (111 mg, 0.2 mmol) in Methanol (3 ml) wurde Essigsäure (48 µl, 0.8 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 5 min gerührt, und Natriumcyanoborhydrid (25 mg, 0.4 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 14 h gerührt, und Methanol wurde unter verringertem Druck entfernt. Wasser wurde zugegeben und es wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 0.5 N NaOH-Lösung (1×), Wasser (2×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH = 100:3) ergab Verbindung 3.

Beispiel 4

[0720] Verbindung 4: Zu einer Lösung von Verbindung 3 (79 mg, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) wurde Trifluoressigsäure gegeben (1 ml). Die Mischung wurde 2 h gerührt, und die Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Coevaporation mit EtOAc und CH₂Cl₂ ergab ein Öl. Das Öl wurde in THF (1 ml) gelöst, und Tetrabutylammoniumfluorid (0.9 ml, 0.9 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 1 h gerührt, und das Lösungsmittel wurde entfernt. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH = 100:7) ergab Verbindung 4.

Beispiel 5

[0721] Verbindung 5: Zu einer Lösung von Verbindung 4 (0.1 mmol) in Acetonitril (1 ml) wurde bei 0 °C DMAP (22 mg, 0.18 mmol) gegeben, gefolgt von Bisfuran碳酸 (27 mg, 0.09 mmol). Die Mischung wurde 3 h bei 0 °C gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH-Lösung (2×), Wasser (2×), und Kochsalzlösung (1×) gewaschen, und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH = 100:3 bis 100:5) ergab Verbindung 5 (50 mg): ¹H-HMR (CDCl₃) δ 7.70 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.11 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 6.61 (2 H, d, J= 8.5 Hz), 5.71 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 5.45

(1 H, m), 5.13 (1H, m), 4.0 (6 H, m), 3.98-3.70 (4 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.38 (2 H, m), 3.22 (1 H, m), 3.02 (5 H, m), 2.8 (1 H, m), 2.0-1.8 (3 H, m), 1.26 (6 H, t, J = 7.0 Hz), 0.95 (3 H, d, J = 6.7 Hz), 0.89 (3H, d, J = 6.7Hz).

Beispiel 6

[0722] Verbindung 6: Zu einer Lösung von Verbindung 5 (30 mg, 0.04 mmol) in MeOH (0.8 ml) wurde 37% Formaldehyd (30 µl, 0.4 mmol), gefolgt von Essigsäure (23 µl, 0.4 mmol) gegeben.

[0723] Die Mischung wurde 5 min gerührt, und Natriumcyanoborhydrid (25 mg, 0.4 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 14 h gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH-Lösung (2×), Wasser (2×), und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH = 100:3) ergab Verbindung 6 (11 mg): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.60 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.17 (2 H, m), 6.95 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 6.77 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 5.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.21 (1H, m), 5.09 (1H, m), 4.01 (6 H, m), 3.87 (3H, s), 3.8-3.3 (4 H, m), 3.1-2.6 (7 H, m), 2.90 (3 H, s), 1.8 (3 H, m), 1.25 (6 H, m), 0.91 (6 H, m).

Beispiel 7

[0724] Verbindung 7: Zu einer Lösung von Verbindung 1 (24.6 g, 89.8 mmol) in Acetonitril (500 ml) wurde TMSBr (36 ml, 269 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 14 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Die Mischung wurde mit MeOH (2×), Toluol (2×), EtOAc (2×), und CH₂Cl₂ coevaporiert, um einen gelben Feststoff zu ergeben (20 g). Zu der Suspension dieses gelben Feststoffs (15.8 g, 72.5 mmol) in Toluol (140 ml) wurde DMF (1.9 ml) gegeben, gefolgt von Thionylchlorid (53 ml, 725 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei 60 °C 5 h erhitzt und unter verringertem Druck eingeeengt. Die Mischung wurde mit Toluol (2×), EtOAc, und CH₂Cl₂ (2×) coevaporiert, um einen braunen Feststoff zu ergeben. Zu der Lösung des braunen Feststoffs in CH₂Cl₂ wurde bei 0 °C Benzylalkohol (29 ml, 290 mmol) gegeben, gefolgt von der langsamen Zugabe von Pyridin (35 ml, 435 mmol). Man ließ die Reaktionsmischung auf 25°C erwärmen und rührte 14 h. Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Einengen ergab ein dunkles Öl, das über Flash-Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 2:1 bis 1:1) gereinigt wurde, um Verbindung 7 zu erhalten.

Beispiel 8

[0725] Verbindung 8: Zu einer Lösung von Verbindung 7 (15.3 g) in Essigsäure (190 ml) wurde Zinkstaub (20 g) gegeben. Die Mischung wurde 14 h gerührt, und Celite wurde zugegeben. Die Suspension wurde durch eine Celiteschicht filtriert und mit EtOAc gewaschen. Die Lösung wurde unter verringertem Druck bis zur Trockene eingeeengt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt und danach mit 2N NaOH (2×), Wasser (2×), und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Einengen unter verringertem Druck lieferte Verbindung 8 als ein Öl (15 g).

Beispiel 9

[0726] Verbindung 9: Zu einer Lösung von Verbindung 8 (13.5 g, 36.8 mmol) und Aldehyd (3.9 g, 7.0 mmol) in Methanol (105 ml) wurde Essigsäure (1.68 ml, 28 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 5 min gerührt, und Natriumcyanoborhydrid (882 mg, 14 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 14 h gerührt, und Methanol wurde unter verringertem Druck entfernt. Wasser wurde zugegeben und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH-Lösung (2×), Wasser (2×), und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH = 100:3) ergab Verbindung 9 (6.0 g).

Beispiel 10

[0727] Verbindung 10: Zu einer Lösung von Verbindung 9 (6.2 g, 6.8 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) wurde Trifluoressigsäure (20 ml) gegeben. Die Mischung wurde 2 h gerührt und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Coevaporation mit EtOAc und CH₂Cl₂ ergab ein Öl. Das Öl wurde in THF (1 ml) gelöst, und Tetrabutylammoniumfluorid (0.9 ml, 0.9 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 1 h gerührt, und das Lösungsmittel wurde entfernt. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH = 100:7) ergab Verbindung 10.

Beispiel 11

[0728] Verbindung 11: Zu einer Lösung von Verbindung 10 (5.6 mmol) in Acetonitril (60 ml) wurde bei 0 °C DMAP (1,36g, 11.1 mmol) gegeben, gefolgt von Bisfuran碳酸 (1.65 g, 5.6 mmol). Die Mischung wurde 3 h bei 0 °C gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH-Lösung (2×), Wasser (2×), und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH = 100:3 bis 100:5) ergab Verbindung 11 (3.6 g): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.70 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.30 (10 H, m), 7.07 (2 H, m), 6.97 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 6.58 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 5.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.42 (1 H, m), 5.12 (1H, m), 4.91 (4 H, m), 4.0-3.7 (6 H, m) 3.85 (3 H, s), 3.4 (2 H, m), 3.25 (1 H, m), 3.06 (2 H, d, J = 21 Hz), 3.0 (3 H, m), 2.8 (1 H, m), 1.95 (1 H, m), 1.82 (2 H, m), 0.91 (6 H, m).

Beispiel 12

[0729] Verbindung 12: Zu einer Lösung von Verbindung 11 (3.6 g) in Ethanol (175 ml) wurde 10% Pd-C (1.5 g) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 14 h hydriert. Die Mischung wurde mit Celite 5 min gerührt und durch eine Celiteschicht filtriert. Einengen unter verringertem Druck lieferte Verbindung 12 als einen weißen Feststoff (2.8 g): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.68 (2 H, m), 7.08 (2 H, m), 6.93 (2 H, m), 6.48 (2 H, m), 5.95 (1 H, m), 5.0 (2 R m), 3.9-3.6 (6 R m), 3.82 (3 H, s), 3.25 (3 H, m), 3.05 (4 H, m), 2.72 (2 H, d, J = 20.1 Hz), 2.0-1.6 (3 H, m), 0.81 (6 H, m).

Beispiel 13

[0730] Verbindung 13: Verbindung 12 (2.6 g, 3.9 mmol) und L-Alaninethylester-Hydrochlorid (3.575 g, 23 mmol) wurden mit Pyridin coevaporiert (2×). Die Mischung wurde in Pyridin (20 ml) gelöst, und Diisopropylethylamin (4.1 ml, 23 mmol) wurde zugegeben. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von Aldrithiol (3.46 g, 15.6 mmol) und Triphenylphosphin (4.08 g, 15.6 g) in Pyridin (20 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h gerührt, und Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit 0.5N NaOH-Lösung (2×), Wasser (2×), und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

[0731] Einengen unter verringertem Druck lieferte ein gelbes Öl, das über Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5 bis 100:10) gereinigt wurde, um Verbindung 13 (750 mg) zu erhalten: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2 H, m), 6.98 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 6.61 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 5.71 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 5.54 (1H, m), 5.16 (1 H, m), 4.15 (6 H, m), 4.1-3.6 (6 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.4-3.2 (3 H, m), 3.1-2.8 (8 H, m), 2.0 (1 H, m), 1.82 (2 H, m), 1.3 (12 H, m), 0.92 (6 H, m).

Beispiel 14

[0732] Verbindung 14: Zu einer Lösung von 4-Hydroxypiperidin (19.5 g, 193 mmol) in THF wurde bei 0 °C Natriumhydroxid-Lösung (160 ml, 8.10 g, 203 mmol), gefolgt von Di-tert-butylidicarbonat (42.1 g, 193 mmol) gegeben. Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 12 Stunden gerührt. THF wurde unter verringertem Druck entfernt, und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (2×). Die vereinte organische Schicht wurde mit Wasser (2×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. einengen ergab Verbindung 14 als weißen Feststoff (35 g).

Beispiel 15

[0733] Verbindung 15: Zu einer Lösung von Alkohol 14 (5.25 g, 25 mmol) in THF (100 ml) wurde Natriumhydrid (1.2 g, 30 mmol, 60%) gegeben. Die Suspension wurde 30 min gerührt, und Chlormethylmethylsulfid (2,3 ml, 27.5 mmol) wurde zugegeben. Das Ausgangsmaterial Alkohol 14 war nach 12 h noch vorhanden. Dimethylsulfoxid (50 ml) und weiteres Chlormethylmethylsulfid (2.3 ml, 27.5 mmol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde weitere 3 h gerührt, und THF wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gequench und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (Hexane:EtOAc = 8:1) ergab Verbindung 15 (1.24 g).

Beispiel 16

[0734] Verbindung 16: Zu einer Lösung von Verbindung 15 (693 mg, 2.7 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) wurde bei -78 °C eine Lösung von Sulfonylchlorid (214 µl, 2.7 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung

wurde 3 h bei -78°C gehalten, und die Lösungsmittel wurden entfernt, um einen weißen Feststoff zu erhalten. Der weiße Feststoff wurde in Toluol (7 ml) gelöst, und Triethylphosphit (4.5 ml, 26.6 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 120°C 12 h erhitzt. Lösungsmittel und überschüssiges Reagens wurden unter verringertem Druck entfernt, um Verbindung 16 zu erhalten.

Beispiel 17

[0735] Verbindung 17: Zu einer Lösung von Verbindung 17 (600 mg) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde Trifluoressigsäure gegeben (2 ml). Die Mischung wurde 2 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt, um ein Öl zu liefern, das Öl wurde mit Methylenchlorid verdünnt und basisches Harz wurde zugegeben. Die Suspension wurde filtriert, und die organische Phase wurde eingeeengt, um Verbindung 17 zu erhalten.

Beispiel 18

[0736] Verbindung 18: Zu einer Lösung von Verbindung 17 (350 mg, 1.4 mmol) und Aldehyde (100 mg, 0.2 mmol) in Methanol (4 ml) wurde Essigsäure (156 μl , 2.6 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 5 min gerührt, und Natriumcyanoborhydrid (164 mg, 2.6 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 14 h gerührt und Methanol wurde unter verringertem Druck entfernt. Wasser wurde zugegeben und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH-Lösung (1 \times), Wasser (2 \times), und Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:3) ergab Verbindung 18 (62 mg).

Beispiel 19

[0737] Verbindung 19: Zu einer Lösung von Verbindung 18 (62 mg, 0.08 mmol) in THF (3 ml) wurden Essigsäure (9 μL , 0.15 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid (0.45 ml, 1.0N, 0.45mmol) gegeben. Die Mischung wurde 3 h gerührt und das Lösungsmittel wurde entfernt. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:5) ergab ein Öl. Zu einer Lösung von diesem Öl in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde Trifluoressigsäure (2 ml) gegeben. Die Mischung wurde 1 h und unter verringertem Druck eingeeengt. Coevaporation mit EtOAc und CH_2Cl_2 ergab Verbindung 19.

Beispiel 20

[0738] Verbindung 20: Zu einer Lösung von Verbindung 19 (55 mg 0.08 mmol) in Acetonitril (1 ml) wurde bei 0°C DMAP (20 mg, 0.16 mmol) gegeben, gefolgt von Bisfurancarboxonat (24 mg, 0.08 mmol). Die Mischung wurde 3 h bei 0°C gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH-Lösung (2 \times), Wasser (2 \times), und Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:3 bis 100:5) ergab Verbindung 20 (46 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.01 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 5.73 (1 H, d, J = 5.1 Hz), 5.51 (1 H, m), 5.14 (1 H, m), 4.16 (1 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.94 (3 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.80 (1 H, m), 3.75 (2 H, d, J = 9.1 Hz), 3.58 (1 H, m), 3.47 (1 H, m), 3.30 (1H, m), 3.1-2.6 (8 H, m), 2.3 (2 H, m), 2.1-1.8 (5 H, m), 1.40 (2 H, m), 1.36(6 H, t, J = 7.0 Hz), 0.93 (3 H, d, J = 6.7 Hz), 0.86(3 h, d, J = 6.7 Hz).

Beispiel 21

[0739] Verbindung 21: Verbindung 21 wurde aus Boc-4-Nitro-L-Phenylalanin (Fluka) gemäß der Prozedur für Verbindung 2 in der Schema-Sektion A, Schema 1 hergestellt.

Beispiel 22

[0740] Verbindung 22: Zu einer Lösung von Chlorketon 21 (2.76 g, 8 mmol) in THF (50 ml) und Wasser (6 ml) wurde bei 0°C (innere Temperatur) festes NaBH_4 (766 mg, 20 mmol) in mehreren Portionen über 15 min, gegeben, wobei die innere Temperatur unter 5°C gehalten wurde.

[0741] Die Mischung wurde 1.5 h bei 0°C gerührt, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit gesättigter KHSO_3 -Lösung gequench und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab einen Feststoff, der aus EtOAc:Hexan (1:1) umkristallisiert wurde, um den Chloralkohol 22 (1.72 g) zu erhalten.

Beispiel 23

[0742] Verbindung 23: Zu einer Suspension von Chloralkohol 22 (1.8 g, 5.2 mmol) in EtOH (50 ml) wurde eine Lösung von KOH in Ethanol (8.8 ml, 0.71 N, 6.2 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, und Ethanol wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (2×), gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen unter verringertem Druck lieferte das Epoxid 23 (1.57g) als einen weißen kristallinen Feststoff.

Beispiel 24

[0743] Verbindung 24: Zu einer Lösung von Epoxid 23 (20 g, 65 mmol) in 2-Propanol (250 ml) wurde Isobutylamin (65 ml) gegeben, und die Lösung wurde am Rückfluss 90 min erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt und mit MeOH, CH_3CN , und CH_2Cl_2 coevaporiert, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Zu einer Lösung des weißen Feststoffs in CH_2Cl_2 (300 ml) wurde bei 0 °C Triethylamin (19 ml, 136 mmol) gegeben, gefolgt von der Zugabe von 4-Methoxybenzolsulfonylchlorid (14.1 g, 65 mmol) in CH_2Cl_2 (50 ml). Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 30 min gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen unter verringertem Druck lieferte Verbindung 24 als einen weißen Feststoff (37.5 g).

Beispiel 25

[0744] Verbindung 25: Zu einer Lösung von Verbindung 24 (37.5 g, 68 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von Tribromboran in CH_2Cl_2 (340 ml, 1.0 N, 340 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gehalten, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3 h gerührt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und Methanol (200 ml) wurde langsam zugegeben. Die Mischung wurde 1 h gerührt und Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt, um ein braunes Öl zu erhalten. Das braune Öl wurde mit EtOAc und Toluol coevaporiert, um Verbindung 25 als einen braunen Feststoff zu ergeben, der 48 h im Vakuum getrocknet wurde.

Beispiel 26

[0745] Verbindung 26: Zu einer Lösung von Verbindung 25 in THF (80 ml) wurde eine gesättigte Natriumbicarbonatlösung (25 ml) gegeben, gefolgt von einer Lösung von Boc_2O (982 mg, 4.5 mmol) in THF (20 ml). Die Reaktionsmischung wurde 5 h gerührt. THF wurde unter verringertem Druck entfernt, und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (2×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet, Reinigung über Flash-Säulenchromatographie ergab Verbindung 26 (467 mg).

Beispiel 27

[0746] Verbindung 27: Zu einer Lösung von Verbindung 26 (300 mg, 0.56 mmol) in THF (6 ml) wurde Cs_2CO_3 (546 mg, 1.68 mmol) gegeben, gefolgt von einer Lösung von Triflat (420 mg, 1.39 mmol) in THF (2 ml). Die Reaktionsmischung wurde 1.5 h gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (3×), und Kochsalzlösung gewaschen (1×) und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 1:1 bis 1:3) ergab Verbindung 27 (300 mg).

Beispiel 28

[0747] Verbindung 28: Zu einer Lösung von Verbindung 27 (300 mg, 0.38 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde Trifluoressigsäure (2 ml) gegeben. Die Mischung wurde 2.5 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit 0.5N NaOH-Lösung (3×), Wasser (2×), und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab einen weißen Feststoff. Zu der Lösung des weißen Feststoffs in Acetonitril (3 ml) wurde bei 0 °C DMAP (93 mg, 0.76 mmol) gegeben, gefolgt von Bisfurancarboxonat (112 mg, 0.38 mmol). Die Mischung wurde 3 h bei 0 °C gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH-Lösung (2×), Wasser (2×), und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:3 bis 100:5) ergab Verbindung 28 (230 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (2 H, d, J = 9.2 Hz), 7.42 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2 H, d, J = 9.2 Hz), 5.65 (1 H, d, J = 4.8 Hz), 5.0 (2 H, m), 4.34 (2H d, J = 10Hz), 4.25 (4H, m), 4.0-3.6(6

H, m), 3.2-2.8 (7H, m), 1.82 (1 H, m), 1.6 (2 H, m), 1.39 (6 H, t, J = 7.0 Hz), 0.95 (6 H, m).

Beispiel 29

[0748] Verbindung 29: Zu einer Lösung von Verbindung 28 (50 mg) in Ethanol (5 ml) wurde 10% Pd-C (20 mg) gegeben. Die Mischung wurde 5 h hydriert. Celite wurde zugegeben, und die Mischung wurde 5 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Einengen unter verringertem Druck lieferte Verbindung 29 (50 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, 2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.61 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 5.67 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 5.05 (1 H, m), 4.90 (1 H, m), 4.34 (2 H, d, J = 10.3 Hz), 4.26 (2 H, m), 4.0-3.7 (6 H, m), 3.17 (1 H, m), 2.95 (4 H, m), 2.75 (2 H, m), 1.82 (1H, m), 1.65 (2 H, m), 1.39 (6 H, t, J = 7.0 Hz), 0.93 (3 h, d, J = 6.4 Hz), 0.87 (3 h, d, J = 6.4 Hz).

Beispiel 30

[0749] Verbindung 30: Zu einer Lösung von Verbindung 29 (50 mg, 0.07 mmol) und Formaldehyd (52 μl , 37%, 0.7 mmol) in Methanol (1 ml) wurde Essigsäure gegeben (40 μL , 0.7 mmol). Die Mischung wurde 5 min gerührt, und Natriumcyanoborhydrid (44 mg, 0.7 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 14 h gerührt, und Methanol wurde unter verringertem Druck entfernt. Wasser wurde zugegeben und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH-Lösung (2 \times), Wasser (2 \times), und Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:3) ergab Verbindung 30 (40 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.10 (4 H, m), 6.66 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 5.66 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 5.02 (1 H, m), 4.88 (1 H, m), 4.32 (2H, d, J = 10.1 Hz), 4.26 (4 H, m), 3.98 (1 H, m), 3.85 (3 H, m), 3.75 (2 H, m), 3.19 (1H, m), 2.98 (4 H, m), 2.93 (6 H, s), 2.80 (2 H, m), 1.82 (1 H, m), 1.62 (2 H, m), 1.39 (6 H, t, J = 7.0 Hz), 0.90 (6 H, m).

Beispiel 31

[0750] Verbindung 31: Zu einer Suspension von Verbindung 25 (2.55 g, 5 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei 0 °C Triethylamin (2.8 ml, 20 mmol) gegeben, gefolgt von TMSCl (1.26 ml, 10 mmol). Die Mischung wurde bei 0 °C 30 min gerührt, auf 25 °C erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Einengen ergab einen gelben Feststoff. Der gelbe Feststoff wurde in Acetonitril (30 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden DMAP (1.22 g, 10 mmol) und Bisfuran碳酸 (1.48 g, 5 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 2 h und eine weitere Stunde bei 25 °C gerührt. Acetonitril wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit 5% Citronensäure (2 \times), Wasser (2 \times), und Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen, und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab einen gelben Feststoff. Der gelbe Feststoff wurde in THF (40 ml) gelöst, und Essigsäure (1.3 ml, 20 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid (8ml, 1.0 N, 8mmol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde 20 min gerührt, und THF wurde unter verringertem Druck entfernt. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (Hexane:EtOAc = 1:1) ergab Verbindung 31 (1,5 g).

Beispiel 32

[0751] Verbindung 32: Zu einer Lösung von Verbindung 31 (3.04 g, 5.1 mmol) in THF (75 ml) wurde Cs_2CO_3 (3.31 g, 10.2 mmol) gegeben, gefolgt von einer Lösung von Triflat (3.24 g, 7.65 mmol) in THF (2 ml). Die Reaktionsmischung wurde 1.5 h gerührt, und THF wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (3 \times), und Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 1:1 bis 1:3) ergab Verbindung 32 (2.4 g): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.70 (2 H, J = 9.2 Hz), 7.43 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (10 H, m), 6.99 (2 H, d, J = 9.2 Hz), 5.66 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 5.15 (4 H, m), 5.05 (2 H, m), 4.26 (2 H, d, J = 10.2 Hz), 3.9-3.8 (4 H, m), 3.75 (2 H, m), 3.2-2.8 (7 H, m), 1.82 (1H, m), 1.62 (2 H, m), 0.92 (6 H, m).

Beispiel 33

[0752] Verbindung 33: Zu einer Lösung von Verbindung 32 (45 mg) in Eisessig (3 ml) wurde Zink (200 mg) gegeben. Die Mischung wurde 5 h gerührt. Celite wurde zugegeben, und die Mischung wurde filtriert und mit EtOAc gewaschen. Die Lösung wurde zur Trockene eingedunstet und mit EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH-Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung über Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :Isopropanol = 100:5) ergab Verbindung 33 (25 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.67 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (10 H, m), 6.98 (4 H, m), 6.60 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 5.67 (1 H, 4 J = 4.9 Hz), 5.12 (4 H, m), 5.05 (1 H, m), 4.90 (1 H, m), 4.24 (2 H, d, J = 10.4 Hz), 4.0-3.6 (6 H, m), 3.12 (1 H, m), 3.95 (4 H, m), 2.75 (2 H, m), 1.80 (1 H, m), 1.2 (2 H, m), 0.9 (6 H, m).

Beispiel 34

[0753] Verbindung 34: Zu einer Lösung von Verbindung 32 (2.4 g) in Ethanol (140 ml) wurde 10% Pd-C (1.0 g) gegeben. Die Mischung wurde 14 h hydriert. Celite wurde zugegeben, und die Mischung wurde 5 min gerührt. Die Aufschlämmung wurde durch eine Celiteschicht filtriert und mit Pyridin gewaschen. Einengen unter verringertem Druck lieferte Verbindung 34: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7,62 (2 H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7,14 (2 H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.83 (2 H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.41 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 5.51 (1H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 5.0-4.8 (2 H, m), 4.15 (2 H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 3.9-3.2 (8 H, m), 3.0(2 H, m), 2.8(4 H, m), 2.25(1 H, m), 1.4(2 H, m), 0.8(6 H, m).

Beispiel 35

[0754] Verbindung 35: Verbindung 34 (1.62 g, 2.47 mmol) und L-Alaninbutylester-Hydrochlorid (2.69 g, 14.8 mmol) wurden mit Pyridin coevaporiert ($2\times$). Die Mischung wurde in Pyridin (12 ml) gelöst, und Diisopropylethylamin (2.6 ml, 14.8 mmol) wurde zugegeben. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von Aldrithiol (3.29 g, 14.8 mmol) und Triphenylphosphin (3.88 g, 14.8 g) in Pyridin (12 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h gerührt, und Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit 0.5N NaOH-Lösung ($2\times$), Wasser ($2\times$), und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen unter verringertem Druck lieferte ein gelbes Öl, welches durch Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$ bis $100:15$) gereinigt wurde, um Verbindung 35 (1.17 g) zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (2 H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.05 (2 H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 6.99 (2 H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 6.61 (2 H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 5.67 (1 H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 5.05 (1H, m), 4.96 (1 H, m), 4.28 (2 H, m), 4.10 (6 H, m), 4.0-3.6 (6 H, m), 3.12 (2 H, m), 2.92 (3 H, m), 2.72 (2 H, m), 1.82 (1 H, m), 1.75-1.65 (2 H, m), 1.60 (4 H, m), 1.43 (6 H, m), 1.35 (4 H, m), 0.91 (12 H, m).

Beispiel 36

[0755] Verbindung 37: Verbindung 36 (100 mg, 0.15 mmol) und L-Alaninbutylester-Hydrochlorid (109 mg, 0.60 mmol) wurden mit Pyridin coevaporiert ($2\times$). Die Mischung wurde in Pyridin (1 ml) gelöst, und Diisopropylethylamin (105 μl , 0.6 mmol) wurde zugegeben. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von Aldrithiol (100 mg, 0.45 mmol) und Triphenylphosphin (118 mg, 0.45 mmol) in Pyridin (1 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h gerührt, und Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser ($2\times$) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen unter verringertem Druck ergab ein Öl, das über Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$ bis $100:15$) gereinigt wurde, um Verbindung 37 zu erhalten (21 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (2 H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.15(2 H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 5.66 (1 H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 5.03 (1 H, m), 4.95 (1H, m), 4.2-4.0 (8 H, m), 3.98 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.88-3.65 (5 H, m), 3.15 (1 H. m), 2.98 (4 H, m), 2.82 (2 H, m), 1.83 (1 H, m), 1.63 (4 H, m), 1.42 (6 H, m), 1.35 (4 H, m), 0.95 (12 H, m).

Beispiel 37

[0756] Verbindung 38: Verbindung 36 (100 mg, 0.15 mmol) und L-Alaninbutylester-Hydrochlorid (117 mg, 0.60 mmol) wurden mit Pyridin coevaporiert ($2\times$). Die Mischung wurde in Pyridin (1 ml) gelöst, und Diisopropylethylamin (105 μl , 0.6 mmol) wurde zugegeben. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von Aldrithiol (100 mg, 0.45 mmol) und Triphenylphosphin (118 mg, 0.45 mmol) in Pyridin (1 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h gerührt, und Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser ($2\times$) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen unter verringertem Druck ergab ein Öl, das über Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$ bis $100:15$) gereinigt wurde, um Verbindung 38 zu erhalten (12 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2 H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 5.66 (1 H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 5.05 (1 H, m), 4.95 (1H, m), 4.2-4.0 (8 H, m), 4.0-3.68 (6 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.2-2.9 (5 H, m), 2.80 (2 H, m), 1.80 (1 H, m), 1.65 (4 H, m), 1.65-1.50 (4 H, m), 1.24 (6 H, m), 0.94 (18H, m).

Beispiel 38

[0757] Verbindung 39: Verbindung 36 (100 mg, 0.15 mmol) und L-Leucinbutylester-Hydrochlorid (117 mg, 0.60 mmol) wurden mit Pyridin coevaporiert ($2\times$). Die Mischung wurde in Pyridin (1 ml) gelöst, und Diisopropylethylamin (105 μl , 0.6 mmol) wurde zugegeben. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von Aldrithiol (100 mg, 0.45 mmol) und Triphenylphosphin (118 mg, 0.45 mmol) in Pyridin (1 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h gerührt, und Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser ($2\times$) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen

unter verringertem Druck ergab ein Öl, das über Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:5 bis 100:15) gereinigt wurde, um Verbindung 39 zu erhalten (32 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.0 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.66 (1 H, d, J = 4.3 Hz), 5.07 (1 H, m), 4.94 (1 H, m), 4.2-4.0 (8 H, m), 3.89 (3 H, s), 4.0-3.6 (6 H, m), 3.2-2.9 (5 H, m), 2.8 (2 H, m), 1.81 (1 H, m), 1.78-1.44 (10 H, m), 1.35 (4 H, m), 0.95 (24 H, m).

Beispiel 39

[0758] Verbindung 41: Verbindung 40 (82 mg, 0.1 mmol) und L-Alanin-isopropylester-Hydrochlorid (92 mg, 0.53 mmol) wurden mit Pyridin coevaporiert (2 \times). Die Mischung wurde in Pyridin (1 ml) gelöst, und Diisopropylethylamin (136 μl , 0.78 mmol) wurde zugegeben. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von Aldrithiol (72 mg, 0.33 mmol) und Triphenylphosphin (87 mg, 0.33 mmol) in Pyridin (1 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 75 °C 20 h gerührt, und Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser (2 \times) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen unter verringertem Druck ergab ein Öl, das über Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:1 bis 100:3) gereinigt wurde, um Verbindung 41 zu erhalten (19 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.2-7.35 (5 H, m), 7.15 (2 H, m), 7.01 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 6.87 (2 H, m), 5.65 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.05-4.93 (2 H, m), 4.3 (2 H, m), 4.19 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.80 (2 H, m), 3.70 (3 H, m), 3.18 (1H, m), 2.95 (4 H, m), 2.78 (2 H, m), 1.82 (1 H, m), 1.62 (2 H, m), 1.35 (3 H, m), 1.25-1.17 (6 H, m), 0.93 (3 H, d, J = 6.4 Hz), 0.88 (3 H, d, J = 6.4 Hz).

Beispiel 40

[0759] Verbindung 42: Verbindung 40 (100 mg, 0.13 mmol) und L-Glycinbutylester-Hydrochlorid (88 mg, 0.53 mmol) wurden mit Pyridin coevaporiert (2 \times). Die Mischung wurde in Pyridin (1 ml) gelöst, und Diisopropylethylamin (136 μl , 0.78 mmol) wurde zugegeben. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von Aldrithiol (72 mg, 0.33 mmol) und Triphenylphosphin (87 mg, 0.33 mmol) in Pyridin (1 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 75 °C 20 h gerührt, und Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser (2 \times) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen unter verringertem Druck ergab ein Öl, das über Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:1 bis 100:3) gereinigt wurde, um Verbindung 42 zu erhalten (18 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (2 H, d, J = 9.2 Hz), 7.35-7.24 (5 H, m), 7.14 (2 H, m), 7.00 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 6.87 (2 H, m), 5.65 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 5.04 (1 H, m), 4.92 (1H, m), 4.36 (2 H, m), 4.08 (2 H, m), 3.95 (3 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.80 (2 H, m), 3.76 (3 H, m), 3.54 (1 H, m), 3.15 (1 H, m), 2.97 (4 H, m), 2.80 (2 H, m), 1.82 (1 H, m), 1.62 (4 H, m), 1.35 (2 H, m), 0.9 (9 H, m).

Beispiel-Sektion H

Beispiel 1

[0760] Sulfonamid 1: Zu einer Suspension von Epoxid (20 g, 54.13 mmol) in 2-Propanol (250 ml) wurde Isobutylamin (54 ml, 541 mmol) gegeben, und die Lösung wurde 30 min am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeengt, und der rohe Feststoff wurde in CH_2Cl_2 (250 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Triethylamin (15.1 ml, 108.26 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (12 g, 54.13 mmol), und die Lösung wurde 40 min bei 0 °C gerührt, während 2 h bis auf Raumtemperatur erwärmt, und unter verringertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und unter verringertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde aus EtOAc/Hexan umkristallisiert, um das Sulfonamid (30.59 g, 90%) als einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 2

[0761] Phenol 2: Eine Lösung von Sulfonamid 1 (15.58 g, 24.82 mmol) in EtOH (450 ml) und CH_2Cl_2 (60 ml) wurde mit 10% Pd/C (6 g) behandelt. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert und unter verringertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (6% MeOH/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Phenol (11.34 g, 90%) als weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 3

[0762] Dibenzylphosphonat 3: Zu einer Lösung von 2 (18.25 g, 35.95 mmol) in CH_3CN (200 ml) wurden

Cs_2CO_3 (23.43 g, 71.90 mmol) und Triflat (19.83 g, 46.74 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (2:1-EtOAc:Hexan) gereinigt, um das Dibenzylphosphonat (16.87 g, 60%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 4

[0763] Amin 4: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat (16.87 g, 21.56 mmol) in CH_2Cl_2 (60 ml) bei 0 °C wurde mit Trifluoressigsäure behandelt (30 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt und danach während weiterer 20 min auf Raumtemperatur erwärmt. Flüchtige Anteile wurden unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0,5N NaOH verteilt. Die organische Phase wurde mit 0,5N NaOH (2×), Wasser (2×) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt, um das Amin (12.94 g, 88%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 5

[0764] Carbonat 5: Zu einer Lösung von (S)-(+)-3-Hydroxytetrahydrofuran (5.00 g, 56.75 mmol) in CH_2Cl_2 (80 ml) wurden Triethylamin (11.86 ml, 85.12 mmol) und Bis(4-nitrophenyl)carbonat (25.90 g, 85.12 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt und mit CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die CH_2Cl_2 -Schicht wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (2:1-EtOAc:Hexan), gereinigt, um das Carbonat (8.62 g, 60%) als ein blassgelbes Öl zu ergeben, das sich beim Stehen im Kühlschrank verfestigte.

Beispiel 6

[0765] Carbamat 6: Es wurden zwei Verfahren verwendet

[0766] Verfahren 1: Zu einer Lösung von 4 (6.8 g, 9.97 mmol) und 5 (2.65 g, 10.47 mmol) in CH_3CN (70 ml) wurde bei 0 °C 4-(Dimethylamino)pyridin (2.44 g, 19.95 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 3 h gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mit 0.5 N NaOH, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Carbamat (3.97 g, 50%) als einen blassgelben Feststoff zu erhalten.

[0767] Verfahren 2: Zu einer Lösung von 4 (6.0 g, 8.80 mmol) und 5 (2.34 g, 9.24 mmol) in CH_3CN (60 ml) wurden bei 0 °C 4-(Dimethylamino)pyridin (0.22 g, 1.76 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (3.07 ml, 17.60 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 1 h gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wurde in EtOAc gelöst und mit 0.5 N NaOH, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Carbamat (3.85 g, 55%) als einen blassgelben Feststoff zu erhalten.

Beispiel 7

[0768] Phosphonsäure 7: Zu einer Lösung von 6 (7.52 g, 9.45 mmol) in MeOH (350 ml) wurde 10% Pd/C (3 g) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 48 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und im Vakuum getrocknet, um die Phosphonsäure (5.24 g, 90%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 8

[0769] Cbz-Amid 8: Zu einer Lösung von 7 (5.23 g, 8.50 mmol) in CH_3CN (50 ml) wurde N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (16.54 ml, 68 mmol) gegeben und 3h auf 70 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol coevaporiert und im Vakuum getrocknet, um das silylierte Zwischenprodukt zu erhalten, welches ohne weitere Reinigung direkt weiterverwendet wurde. Zu einer Lösung des silylierten Zwischenprodukts in CH_2Cl_2 (40 ml) wurden bei 0 °C Pyridin (1.72 ml, 21.25 mmol) und Benzylchlorformiat (1.33 ml, 9.35 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 1 h gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Eine Lösung von MeOH (50 ml) und 1% wässriger

HCl (150 ml) wurde bei 0 °C zugegeben und es wurde 30 min gerührt. CH₂Cl₂ wurde zugegeben und zwei Phasen wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, eingengt, mit Toluol coevaporiert und im Vakuum getrocknet, um das Cbz-Amid (4.46 g, 70%) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 9

[0770] Diphenylphosphonat 9: Eine Lösung von 8 (4.454 g, 5.94 mmol) und Phenol (5.591 g, 59.4 mmol) in Pyridin (40 ml) wurde auf 70 °C erwärmt, und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (4.903 g, 23.76 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 70 °C 4 h gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt. EtOAc wurde zugegeben und das Nebenprodukt 1,3-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingengt und bei 0 °C in CH₃CN (20 ml) gelöst. Die Mischung wurde mit DOWEX 50W × 8-400-Ionenaustauscherharz behandelt und 30 min bei 0 °C gerührt. Das Harz wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (4% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Diphenylphosphonat (2.947 g, 55%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 10

[0771] Monophosphonsäure 10: Zu einer Lösung von 9 (2.945 g, 3.27 mmol) in CH₃CN (25 ml) wurde bei 0 °C 1N NaOH (8.2 ml, 8.2 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 1 h gerührt. DOWEX 50W × 8-Ionenaustauscherharz wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 30 min gerührt. Das Harz wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingengt und mit Toluol coevaporiert. Das Rohprodukt wurde mit EtOAc:Hexan (1:2) trituriert, um die Monophosphonsäure (2.427 g, 90%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 11

[0772] Cbz-geschütztes Monophosphoamidat 11: Eine Lösung von 10 (2.421 g, 2.93 mmol) und L-Alaniniso-propyljester-Hydrochlorid (1.969 g, 11.73 mmol) in Pyridin (20 ml) wurde auf 70 °C erwärmt, und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (3.629 g, 17.58 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 70 °C 2h gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0,2N HCl verteilt. Die EtOAc-Schicht wurde mit 2N HCl, H₂O und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (4% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um was das Monoamidat (1.569 g, 57%) als einen weißen Feststoff ergab.

Beispiel 12

[0773] Monophosphoamidat 12: Zu einer Lösung von 11 (1.569 g, 1.67 mmol) in EtOAc (80 ml) wurde 10% Pd/C (0.47 g) gegeben. Die Suspension wurde unter H₂- Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (CH₂Cl₂ zu 1–8% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Monophosphoamidat 12a (1.12 g, 83%, GS 108577, 1:1 diastereomere Mischung A/B) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.45 (dd, 2H), 7.41-7.17 (m, 7H), 6.88 (dd, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (breit s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 5H), 3.82-3.67 (m, 7H), 2.99-2.70 (m, 6H), 2.11-1.69 (m, 3H), 1.38 (m, 3H), 1.19 (m, 6H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 20.5, 19.6.

[0774] 12b (29 mg, 2%, GS108578, Diastereomer A) als ein weißer Feststoff: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.35-7.17 (m, 7H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.16 (breit s, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 4H), 4.20 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 7H), 2.99-2.61 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 20.5.

[0775] 12c (22 mg, 1.6%, GS 108579, Diastereomer B) als ein weißer Feststoff: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.45 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.36-7.20 (m, 7H), 6.87 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.15 (breit s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 5H), 3.83-3.67 (m, 7H), 2.99-2.64 (m, 6H), 2.11-1.68 (m, 3H), 1.33 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.20 (d, J= 6.0 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 19.6.

Beispiel 13

[0776] Sulfonamid 13: Zu einer Suspension von Epoxid (1.67 g, 4.52 mmol) in 2-Propanol (25 ml) wurde Isobutylamin (4.5 ml, 45.2 mmol) gegeben, und die Lösung wurde 30 am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeengt, und der rohe Feststoff wurde in CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Triethylamin (1.26 ml, 9.04 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Behandlung mit 3-Nitrobenzolsulfonylchlorid (1.00 g, 4.52 mmol). Die Lösung wurde 40 min bei 0 °C gerührt, während 2h auf Raumtemperatur erwärmt, und unter verringertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und unter verringertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (1:1-EtOAc:Hexan) gereinigt, um das Sulfonamid (1.99 g, 70%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 14

[0777] Phenol 14: Sulfonamid 13 (1.50 g, 2.39 mmol) wurde in EtOAc (40 ml) und konzentrierter HCl (20 ml) suspendiert und am Rückfluss 3 h erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und unter verringertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde mit 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organischen Schichten wurden mit NaHCO_3 und H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in CHCl_3 (20 ml) gelöst und mit Triethylamin (0.9 ml, 6.45 mmol) behandelt, gefolgt von der Zugabe von Boc_2O (0.61 g, 2.79 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 6 h gerührt. Das Produkt wurde zwischen CHCl_3 und H_2O verteilt. Die CHCl_3 -Schicht wurde mit NaHCO_3 und H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (1–5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) gereinigt, um das Phenol (0.52 g, 45%) als einen blassgelben Feststoff zu ergeben.

Beispiel 15

[0778] Dibenzylphosphonat 15: Zu einer Lösung von Phenol 14 (0.51 g, 0.95 mmol) in CH_3CN (8 ml) wurden Cs_2CO_3 (0.77 g, 2.37 mmol) und Triflat (0.8 g, 1.90 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1.5 h gerührt, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde mit EtOAc und gesättigter NaCl -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) gereinigt, um das Dibenzylphosphonat (0.62 g, 80%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 16

[0779] Amin 16: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 15 (0.61 g, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) bei 0 °C wurde mit Trifluoressigsäure behandelt (2 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Flüchtige Anteile wurden unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde mit EtOAc und 0,5N NaOH verteilt. Die organische Phase wurde mit 0,5N NaOH (2×), Wasser (2×) und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter verringertem Druck eingeengt, um das Amin (0.48 g, 90%) zu ergeben, das ohne weitere Reinigung direkt weiterverwendet wurde.

Beispiel 17

[0780] Carbamat 17: Zu einer Lösung von Amin 16 (0.48 g, 0.67 mmol) in CH_3CN (8 ml) wurden bei 0 °C (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrophenylcarbonat (0.2 g, 0.67 mmol, hergestellt nach Ghosh et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278) und 4-(Dimethylamino)pyridin (0.17 g, 1.34 mmol) gegeben. Nach 2 h Rühren bei 0 °C wurde das Lösungsmittel der Reaktion unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0.5 N NaOH verteilt. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH (2 ×), 5% Citronensäure (2 ×) und gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Carbamat (0.234 g, 40%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 18

[0781] Analin 18: Zu einer Lösung von Carbamat 17 (78 mg, 0.09 mmol) in 2 ml EtOAc wurde Zinkpulver gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1.5 h gerührt und durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und mit Toluol coevaporiert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie

an Silicagel (5% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Analin (50 mg, 66%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 19

[0782] Phosphonsäure 19: Zu einer Lösung von Analin (28 mg, 0.033mmol) in MeOH (1 ml) und EtOAc (0.5 ml) wurde 10% Pd/C (14 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 6 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, mit Toluol coevaporiert und im Vakuum getrocknet, um die Phosphonsäure (15 mg, 68%, GS17424) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.16-6.82 (m, 8H), 5.50 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.86-3.37 (m, 9H), 2.95-2.40 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 1.42-1.23 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H). MS (ESI) 657 (M – H).

Beispiel 20

[0783] Phenol 21: Eine Suspension von Aminohydrobromidsalz 20 (22.75 g, 44 mmol) in CH₂Cl₂ (200 ml) wurde bei 0 °C mit Triethylamin (24.6 ml, 176 mmol) behandelt, gefolgt von langsamer Zugabe von Chlortrimethylsilan (11.1 ml, 88 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 30 min gerührt und über 1h auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, um einen gelben Feststoff zu erhalten. Das Rohprodukt wurde in CH₂Cl₂ (300 ml) gelöst und mit Triethylamin (18.4 ml, 132 mmol) und Boc₂O (12 g, 55 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Produkt wurde zwischen CH₂Cl₂ und H₂O verteilt. Die CH₂Cl₂-Schicht wurde mit NaHCO₃ und H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in THF (200 ml) gelöst und mit 1.0 M TRAF (102 ml, 102 mmol) und EtOAc (13 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen CH₂Cl₂ und H₂O verteilt, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (1–3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Phenol (13.75 g, 58%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 21

[0784] Dibenzylphosphonat 22: Zu einer Lösung von Phenol 21 (13.70 g, 25.48 mmol) in THF (200 ml) wurden Cs₂CO₃ (16,61g, 56.96 mmol) und Triflat (16.22 g, 38.22 mmol) gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie über (3% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Dibenzylphosphonat (17.59 g, 85%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 22

[0785] Amin 23: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 22 (17.58 g, 21.65 mmol) in CH₂Cl₂ (60 ml) wurde bei 0 °C mit Trifluoressigsäure behandelt (30 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C und danach über weitere 1,5 h auf Raumtemperatur erwärmt, flüchtige Anteile wurden unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0,5 N NaOH verteilt. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH (2×), Wasser (2×) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Amin (14.64 g 95%) zu ergeben, das ohne weitere Reinigung direkt weiterverwendet wurde.

Beispiel 23

[0786] Carbamat 24: Zu einer Lösung von Amin 23 (14.64 g, 20.57 mmol) in CH₃CN (200 ml) wurde bei 0 °C (3R, 3aaR, 6aS)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrophenylcarbonat (6.07 g, 20.57 mmol, hergestellt nach Ghosh et al, J. Med. Chem. 1996, 39, 3278) und 4-Dimethylaminoipyridin (5.03g, 41,14 mmol) gegeben. Nach Rühren über 2 h bei 0 °C wurde das Lösungsmittel der Reaktion unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde mit EtOAc und 0.5N NaOH verteilt. Die organische Phase wurde mit 0.5N NaOH (2 ×), Citronensäure (2×) und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Carbamat (10 g, 56%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 24

[0787] Phosphonsäure 25: Zu einer Lösung von Carbamate 24 (8 g, 9.22 mmol) in EtOH (500 ml) wurde 10% Pd/C (4 g) gegeben. Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 30 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Die Celite-Paste wurde in Pyridin suspendiert, 30 min gerührt und filtriert. Dieser Prozess wurde zweimal wiederholt. Die vereinigte Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um die Phosphonsäure (5.46 g, 90%) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 25

[0788] Cbz-Amid 26: Zu einer Lösung von 25 (5.26 g, 7.99 mmol) in CH₃CN (50 ml) wurde N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (15.6 ml, 63.92 mmol) gegeben und 3h bei 70 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol coevaporiert und im Vakuum eingeeengt, um das silylierte Zwischenprodukt zu erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt weiterverwendet wurde. Zu einer Lösung des silylierten Zwischenprodukts in CH₂Cl₂ (40 ml) wurden bei 0 °C Pyridin (1.49 ml, 18.38 mmol) und Benzylchlorformiat (1.25ml, 8.79 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 1 h gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Eine Lösung von MeOH (50 ml) und 1% wässriger HCl (150 ml) wurde bei 0 °C zugegeben und 30 min gerührt. CH₂Cl₂ wurde zugegeben und zwei Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, mit Toluol coevaporiert und im Vakuum getrocknet, um das Cbz-Arid (4.43 g, 70%) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 26

[0789] Diphenylphosphonat 27: Eine Lösung von 26 (4.43 g, 5.59 mmol) und Phenol (4.21 g, 44.72 mmol) in Pyridin (40 ml) wurde auf 70 °C erwärmt, und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (4.62 g, 22.36 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 70 °C 36 h gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt. EtOAc wurde zugegeben und das Nebenprodukt 1,3-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und bei 0 °C in CH₃CN (20 ml) gelöst. Die Mischung wurde mit DOWEX SOW × 8-400-Ionenaustauscherharz behandelt und 30 min bei 0 °C gerührt. Das Harz wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (2:1-EtOAc:Hexan zu EtOAc) gereinigt, um das Diphenylphosphonat (2.11 g, 40%) als einen blassgelben Feststoff zu ergeben.

Beispiel 27

[0790] Monophosphonsäure 28: Zu einer Lösung von 27 (2.11 g, 2.24 mmol) in CH₃CN (15 ml) wurde bei 0 °C 1N NaOH (5.59 ml, 5.59 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 1 h gerührt. DOWEX SOW × 8-400-Ionenaustauscherharz wurde zugegeben, und die Mischung wurde bei 0 °C 30 min gerührt. Das Harz wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingeeengt und mit Toluol coevaporiert. Das Rohprodukt wurde mit EtOAc:Hexan (1:2) trituriert, um die Monophosphonsäure (1,75 g, 90%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 28

[0791] Cbz-geschütztes Monophosphoamidat 29: Eine Lösung von 28 (1.54 g, 1.77 mmol) und L-Alaninisopropylester-Hydrochlorid (2.38 g, 14.16 mmol) in Pyridin (15 ml) wurde auf 70 °C erwärmt, und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (2,20 g, 10.62 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 70 °C über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0.2N HCl verteilt. Die EtOAc-Schicht wurde mit 0.2 N HCl, H₂O und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Monophosphoamidat (0.70g, 40%) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 29

[0792] Monophosphoamidat 30a-b: Zu einer Lösung von 29 (0.70 g, 0.71 mmol) in EtOH (10 ml) wurde 10% Pd/C (0.3 g) gegeben. Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 6 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und die Rohprodukte wurden durch Säulenchromatographie an Silicagel (7–10% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, um die Monoamide zu ergeben:
30a (0.106 g, 18%, GS 77369, 1:1 diastereomere Mischung) als weißer Feststoff: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d,

J = 8.7 Hz, 2H) 7.73-7.16 (m, 5H), 7.10-6.98 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.31-4.91 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.00-3.61 (m, 6H), 3.18-2.74 (m, 7H), 1.86-1.64 (m, 3H), 1.38 (m, 3H), 1.20 (m, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 19.1, 18; MS(ESI) 869 (M + Na).

30b (0.200g, 33%, GS 77425, 1:1 diastereomere Mischung) als ein weißer Feststoff: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.73 (dd, J = 8.7 Hz, J = 1.5 Hz, 2H), 7.36-7.16 (m, 5H), 7.09-7.00 (m, 4H), 6.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.06-4.91 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.00-3.60 (m, 6H), 3.14 (m, 3H), 3.00-2.65 (m, 6H), 1.86-1.60 (m, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.20 (m, 9H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 19.0, 17.9. MS (ESI) 897 (M + Na).

Beispiel 30

[0793] Synthese von Bisamidaten 32: Eine Lösung von Phosphonsäure 31 (100 mg, 0.15 mmol) und L-Valinethylester-Hydrochlorid (108 mg, 0.60 mmol) wurde in Pyridin (5 ml) gelöst, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck bei 40–60 °C abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von Ph_3P (117 mg, 0.45 mmol) und 2,2-Dipyridyldisulfid (98 mg, 0.45 mmol) in Pyridin (1 ml) behandelt, gefolgt von der Zugabe von N,N-Diisopropylethylamin (0.1 ml, 0.60 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt, um das Bisamidat (73 mg, 53%, GS17389) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.23-4.00 (m, 4H), 3.97-3.68 (m, 11H), 3.39-2.77 (m, 9H), 2.16 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 3H), 1.31-1.18 (m, 6H), 1.01-0.87 (m, 18H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 21.3; MS (ESI) 950 (M + Na).

Beispiel 31

[0794] Triflat 34: Zu einer Lösung von Phenol 33 (2.00 g, 3.46 mmol) in THF (15 ml) und CH_2Cl_2 (5 ml) wurde N-Phenyltrifluormethansulfonimid (1.40 g, 3.92 mmol) und Cäsiumcarbonat (1.40 g, 3.92 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und eingengt. Das Rohprodukt wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaCl-Lösung verteilt, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% MeOH/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Triflat (2.09 g, 85%) als einen weißen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 32

[0795] Aldehyd 35: Zu einer Suspension von Triflat 34 (1.45 g, 2.05 mmol), Palladium(II)acetat (46 mg, 0.20 mmol) und 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (84 mg, 0.2 mmol) in DMF (8 ml), wurden unter CO-Atmosphäre (Ballon) Triethylamin (1.65 ml, 11.87 mmol) und Triethylsilan (1.90 ml, 11.87 mmol) langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter CO-Atmosphäre (Ballon) auf 70 °C erwärmt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen und es wurde zwischen CH_2Cl_2 und H_2O verteilt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (4% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um den Aldehyd (0.80 g, 66%) als einen weißen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 33

[0796] Substituierter Benzylalkohol 36: Zu einer Lösung von Aldehyd 35 (0.80g, 1.35 mmol) in THF (9 ml) und H_2O (1 ml) wurde bei –10 °C NaBH_4 (0.13 g, 3.39 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei –10 °C 1h gerührt, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst und mit NaHSO_4 und H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (6% 2-propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um den Alkohol (0.56 g, 70%) als einen weißen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 34

[0797] Substituiertes Benzylbromid 37: Zu einer Lösung von Alkohol 36 (77 mg, 0.13 mmol) in THF (1 ml) und CH_2Cl_2 (1 ml) wurden bei 0 °C Triethylamin (0.027 ml, 0.20 mmol) und Methansulfonylchlorid (0.011 ml, 0.14 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 30 min gerührt und über 3h auf Raumtemperatur erwärmt. Lithiumbromid (60 mg, 0.69 mmol) wurde zugegeben und es wurde 45 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und der Rückstand wurde zwischen CH_2Cl_2 und H_2O verteilt, mit Na_2SO_4 getrocknet,

filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (2% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Bromid (60 mg, 70%) zu ergeben.

Beispiel 35

[0798] Diethylphosphonat 38: Eine Lösung von Bromid 37 (49 mg, 0.075 mmol) und Triethylphosphit (0.13 ml, 0.75 mmol) in Toluol (1.5 ml) wurde auf 120 °C erhitzt und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (6% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Diethylphosphonat (35 mg, 66%, GS 191338) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27-7.16 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.04-3.73 (m, 13H), 3.13-2.80 (m, 9H), 1.82-1.64 (m, 3H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 26.4; MS (ESI) 735 (M + Na).

Beispiel 36

[0799] N-tert-Butoxycarbonyl-O-benzyl-L-serin 39: Zu einer Lösung von Boc-L-Serin (15 g, 73.09 mmol) in DMF (300 ml) wurde bei 0 °C NaH (6.43 g, 160.80 mmol, 60% in Mineralöl) gegeben, und es wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt. Nach der Zugabe von Benzylbromid (13.75 g, 80.40 mmol) wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde in H₂O gelöst. Das Rohprodukt wurde mit H₂O und Et₂O verteilt. Die wässrige Phase wurde mit 3N HCl bis zu einem pH-Wert <4 angesäuert und mit EtOAc dreimal extrahiert. Die vereinigte EtOAc-Lösung wurde mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, um das N-tert-Butoxycarbonyl-O-benzyl-L-serin (17.27 g, 80%) zu ergeben.

Beispiel 37

[0800] Diazoketon 40: Zu einer Lösung von N-tert-Butoxycarbonyl-O-benzyl-L-serin 39 (10 g, 33.86 mmol) in trockenem THF (120 ml) wurde bei -15 °C 4-Methylmorpholin (3.8 ml, 34.54 mmol) gegeben, gefolgt von der langsamen Zugabe von Isobutylchlorformiat (4.40 ml, 33.86 mmol). Die Reaktionsmischung wurde 30 min gerührt, und Diazomethan (~50 mmol, hergestellt aus 15 g Diazald gemäß Aldrichimica Acta 1983, 16, 3) in Ether (~150 ml) wurde in die gemischte Anhydrid-Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 min gerührt und danach bei 0 °C in ein Eisbad gegeben und 1 h gerührt. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte über Nacht. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, mit Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (EtOAc/Hexan) gereinigt, um das Diazoketon (7.50 g, 69%) als ein gelbes Öl zu ergeben.

Beispiel 38

[0801] Chlorketon 41: Zu einer Suspension von Diazoketon 40 (7.50 g, 23.48 mmol) in Ether (160 ml) wurde bei 0 °C 4N HCl in Dioxan (5.87 ml, 23.48 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 1 h gerührt. Das Lösungsmittel der Reaktion wurde unter verringertem Druck abgezogen, um das Chlorketon zu erhalten, welches direkt ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

Beispiel 39

[0802] Chloralkohol 42: Zu einer Lösung von Chlorketon 41 (7.70 g, 23.48 mmol) in THF (90 ml) wurde Wasser (10 ml) gegeben, und die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von NaBH₄ (2.67 g, 70.45 mmol) in Wasser (4 ml) wurde über 10 min zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt, und gesättigte KHSO₄-Lösung wurde langsam zugegeben, bis ein pH-Wert <4 erreicht war, gefolgt von gesättigter NaCl. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (1:4 EtOAc:Hexan) gereinigt, um den Chloralkohol (6.20 g, 80%) als ein diastereomeres Gemisch zu ergeben.

Beispiel 40

[0803] Epoxid 43: Eine Lösung von Chloralkohol 42 (6.20 g, 18.79 mmol) in EtOH (150 ml) wurde mit 0.71 M KOH (1.27 g, 22.55 mmol) behandelt, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei verringertem Druck eingeeengt und zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die or-

ganische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (1/6 EtOAc/Hexan) gereinigt, um das gewünschte Epoxid 43 (2.79 g, 45%) und ein Gemisch von Diastereomeren zu liefern 44 (1.43 g, 23%).

Beispiel 41

[0804] Sulfonamid 45: Zu einer Suspension von Epoxid 43 (2.79 g, 8.46 mmol) in 2-Propanol (30 ml) wurde Isobutylamin (8.40 ml, 84.60 mmol) gegeben, und die Lösung wurde 1 h am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, der rohe Feststoff wurde in CH₂Cl₂ (40 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Triethylamin (2.36 ml, 16.92 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 4-Methoxybenzolsulfonylchlorid (1.75 g, 8.46 mmol). Die Lösung wurde 40 min bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde direkt ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Beispiel 42

[0805] Silylether 46: Eine Lösung von Sulfonamid 45 (5.10 g, 8.46 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) wurde mit Triethylamin (4.7 ml, 33.82 mmol) und TMSOTf (3.88 ml, 16.91 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt und zwischen CH₂Cl₂ und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (1:6 EtOAc:Hexan) gereinigt, um den Silylether (4.50 g, 84%) als ein dickes Öl zu ergeben

Beispiel 43

[0806] Alkohol 47: Zu einer Lösung von Silylether 46 (4.5 g, 7.14 mmol) in MeOH (50 ml) wurde 10% Pd/C (0.5 g) gegeben. Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, um den Alkohol (3.40 g, 85%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 44

[0807] Aldehyd 48: Zu einer Lösung von Alkohol 47 (0.60 g, 1.07 mmol) in CH₂Cl₂ (6 ml) wurde bei 0 °C Dess-Martin-Reagens (0.77 g, 1.82 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 3 h gerührt und zwischen CH₂Cl₂ und NaHCO₃-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (1:4 EtOAc:Hexan) gereinigt, um den Aldehyd (0.45 g, 75%) als einen blassgelben Feststoff zu ergeben.

Beispiel 45

[0808] Sulfonamid 50: Zu einer Suspension von Epoxid (2.00 g, 5.41 mmol) in 2-Propanol (20 ml) wurde Amin 49 (4.03 g, 16.23 mmol) gegeben (hergestellt in 3 Schritten, ausgehend von 4-(Aminomethyl)piperidin gemäß Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 1261). Die Reaktionsmischung wurde auf 80 °C erwärmt und 1 h gerührt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Triethylamin (4.53 ml, 32.46 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 4-Methoxybenzolsulfonylchlorid (3.36 g, 16.23 mmol). Die Lösung wurde 40 min bei 0 °C gerührt, über 1.5 h auf Raumtemperatur gebracht und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Sulfonamid (2.50 g, 59%) zu erhalten.

Beispiel 46

[0809] Amin 51: Eine Lösung von Sulfonamid 50 (2.50 g, 3.17 mmol) in CH₂Cl₂ (6 ml) wurde bei 0 °C mit Trifluoressigsäure behandelt (3 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C und danach über weitere 1.5 h auf Raum-

temperatur erwärmt. Flüchtige Anteile wurden unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0.5N NaOH verteilt. Die organische Phase wurde mit 0.5 N NaOH (2×), Wasser (2×) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Amin (1.96 g, 90%) zu ergeben, das direkt ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

Beispiel 47

[0810] Carbamat 52: Zu einer Lösung von Amin 51 (1.96 g, 2.85 mmol) in CH₃CN (15ml) wurden bei 0 °C (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2, 3-b]furan-2-yl-4-nitrophenylcarbonat (0.84g, 2.85mmol, hergestellt nach Ghosh et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278) und 4-(Dimethylamino)pyridin (0.70 g, 5.70 mmol) gegeben. Nach Rühren über 2 h bei 0°C wurde das Lösungsmittel der Reaktion unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0.5 N NaOH verteilt. Die organische Phase wurde mit 0.5 N NaOH (2×), 5% Citronensäure (2×) und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Carbamat (1.44 g, 60%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispielektion I

Beispiel 1

[0811] Carbonat 2: Zu einer Lösung von (R)-(+)-3-Hydroxytetrahydrofuran (1.23 g, 14 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) wurden Triethylamin (2.9 ml, 21 mmol) und Bis(4-nitrophenyl)carbonat (4.7 g, 15.4 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt und zwischen CH₂Cl₂ und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die CH₂Cl₂-Schicht wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (2:1-EtOAc:Hexan gereinigt, um das Carbonat (2.3 g, 65%) als blassgelbes Öl zu ergeben, das sich beim Stehen verfestigte.

Beispiel 2

[0812] Carbamat 3: Zu einer Lösung von 1 (0.385 g, 0.75 mmol) und 2 (0.210 g, 0.83 mmol) in CH₃CN (7 ml) wurde bei Raumtemperatur N,N-Diisopropylethylamin (0.16 ml, 0.90 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 44 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wurde in EtOAc gelöst und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, Kochsalzlösung und gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (1:1-EtOAc:Hexan) gereinigt, um das Carbamat (0.322 g, 69%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. Schmp. 98–100°C (nicht korrigiert).

Beispiel 3

[0813] Phenol 4: Zu einer Lösung von 3 (0.31 g, 0.49 mmol) in EtOH (10 ml) und EtOAc (5 ml) wurde 10% Pd/C (30 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 15 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und im Vakuum getrocknet, um das Phenol (0.265 g) in quantitativer Ausbeute zu ergeben.

Beispiel 4

[0814] Diethylphosphonat 5: Zu einer Lösung von Phenol 4 (100 mg, 0.19 mmol) in THF (3 ml) wurden Cs₂CO₃ (124 mg, 0.38 mmol) und Triflat (85 mg, 0.29 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (5% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Diethylphosphonat (63 mg, 49%, GS 16573) als einen weißen Feststoff zu ergeben.: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (breit, s, 1H), 4.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.19 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 6H), 3.09-2.72 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR δ 17.8.

Beispiel 5

[0815] Dibenzylphosphonat 6: Zu einer Lösung von Phenol 4 (100 mg, 0.19 mmol) in THF (3 ml) wurden

Cs_2CO_3 (137 mg, 0.42 mmol) und Triflat (165 mg, 0.39 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 6 h gerührt und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (5% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Dibenzylphosphonat (130 mg, 84%, GS 16574) als einen weißen Feststoff zu ergeben.: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.30 (m, 10H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.16-5.04 (m, 5H), 4.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75-3.71 (m, 6H), 3.10-2.72 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 18.8.

Beispiel 6

[0816] Phosphonsäure 7: Zu einer Lösung von 6 (66 mg, 0.08 mmol) in EtOH (3 ml) wurde 10% Pd/C (12 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 15 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt und mit EtOAc trituriert, um die Phosphonsäure (40 mg, 78%, GS 16575) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 7

[0817] Carbonat 8: Zu einer Lösung von (S)-(+)-3-Hydroxytetrahydrofuran (2 g, 22.7 mmol) in CH_3CN (50 ml) wurden Triethylamin (6.75 ml, 48.4 mmol) und N,N'-Disuccinimidylcarbonat (6.4 g, 25 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 5 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc und H_2O verteilt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (EtOAc als Eluens) gefolgt von Umkristallisieren (EtOAc/Hexan), um das Carbonat (2.3 g, 44%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 8

[0818] Carbamat 9: Zu einer Lösung von 1 (0.218 g, 0.42 mmol) und 8 (0.12 g, 0.53 mmol) in CH_3CN (3 ml) wurde bei Raumtemperatur N,N-Diisopropylethylamin (0.11 ml, 0.63 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (1:1-EtOAc:Hexan) gereinigt, um das Carbamat (0.176 g, 66%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 9

[0819] Phenol 10: Zu einer Lösung von 9 (0.176 g, 0.28 mmol) in EtOH (10 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und im Vakuum getrocknet, um das Phenol (0.151 g, GS 10) in quantitativer Ausbeute zu ergeben.

Beispiel 10

[0820] Diethylphosphonat 11: Zu einer Lösung von Phenol 10 (60 mg, 0.11 mmol) in THF (3 ml) wurden Cs_2CO_3 (72 mg, 0.22 mmol) und Triflat (66 mg, 0.22 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (5% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Diethylphosphonat (38 mg, 49%, GS 11) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel-Sektion J

Beispiel 1

[0821] Triflat 1: Zu einer Lösung von A (4 g, 6.9 mmol) in THF (30 ml) und CH_2Cl_2 (10 ml) wurden Cs_2CO_3 (2.7 g, 8 mmol) und N-Phenyltrifluormethansulfonimid (2.8 g, 8.0 mmol) gegeben und bei Raumtemperatur 16 h ge-

rührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter Kochsalzlösung verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 2

[0822] Aldehyd 2: Eine Lösung des rohen eben erwähnten Triflats 1 (~6.9 mmol) in DMF (20 ml) wurde entgast (Feinvakuum für 5 min, Spülen mit Argon, dreimalige Wiederholung). Zu dieser Lösung wurde zügig $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (120 mg, 266 μmol) und Bis(diphenylphosphino)propan (dppp, 220 mg, 266 μmol) gegeben, und auf 70°C erwärmt. In diese Reaktionsmischung wurde schnell Kohlenmonoxid eingebracht und bei Raumtemperatur unter Kohlenmonoxid bei Normaldruck gerührt, gefolgt von der langsamen Zugabe von TEA (5.4 ml, 38 mmol) und Triethylsilan (3 ml, 18 mmol). Die entstandene Mischung wurde bei 70°C 16 h gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt, unter verringertem Druck eingeeengt und mit CH_2Cl_2 und gesättigter Kochsalzlösung verteilt. Die organische Phase wurde unter verringertem Druck eingeeengt und über eine Silicagel-Säule gereinigt, um den Aldehyd 2 (2.1 g, 51%) als einen weißen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 3

[0823] Verbindungen 3a–3e: Repräsentative Vorgehensweise, 3c: Eine Lösung von Aldehyd 2 (0.35 g, 0.59 mmol), L-Alaninisopropylester-Hydrochlorid (0.2 g, 1.18 mmol), Eisessig (0.21 g, 3.5 mmol) in 1,2-Dichloroethan (10 ml) wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt, gefolgt von der Zugabe von Natriumcyanoborhydrid (0.22 g, 3.5 mmol) und Methanol (0.5 ml). Die entstandene Lösung wurde bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und an Silicagel chromatographiert, um 3c zu erhalten (0.17 g, 40%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.72 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 4.90-5.30 (m, 3H), 3.53-4.0 (m überlappend s, 13H), 3.31 (q, 1H), 2.70-3.20 (m, 7H), 1.50-1.85 (m, 3H), 1.25-1.31 (m, 9H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H). MS: 706 (M + 1).

Verbindung	R ₁	R ₂	Aminosäure
3a	Me	Me	Ala
3b	Me	Et	Ala
3c	Me	iPr	Ala
3d	Me	Bn	Ala
3e	iPr	Et	Val

Beispiel 4

[0824] Sulfonamid 1: Zu einer Lösung von rohem Amin A (1 g, 3 mmol) in CH_2Cl_2 wurden TEA (0.6 g, 5.9 mmol) und 3-Methoxybenzolsulfonylchlorid (0.6 g, 3 mmol) gegeben. Die entstandene Lösung wurde bei Raumtemperatur 5 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert, um das Sulfonamid 1 (1.0 g, 67%) zu erhalten.

Beispiel 5

[0825] Amin 2: Eine 0°C kalte Lösung von Sulfonamid 1 (0.85 g, 1.6 mmol) in CH_2Cl_2 (40 ml) wurde mit BBr_3 in CH_2Cl_2 (10 ml einer 1M Lösung, 10 mmol) behandelt. Die Lösung wurde bei 0°C 10 min und danach auf Raumtemperatur erwärmt und 1,5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH_3OH gequench, unter verringertem Druck eingeeengt und drei Mal mit CH_3CN azeotrop destilliert. Das rohe Amin 2 wurde für die folgende Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 6

[0826] Carbamat 3: Eine Lösung des rohenamins 2 (0.83 mmol) in CH_3CN (20 ml) wurde mit (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2, 3-b]furan-2-yl-4-nitrophenylcarbonat (245 mg, 0.83 mmol, hergestellt nach Ghosh et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 3278.) und N,N-Dimethylaminopyridin (202 mg, 1.7 mmol) behandelt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel der Reaktion unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde drei Mal zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase

wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt, um das Carbamat 3 (150 mg, 33%) als einen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 7

[0827] Diethylphosphonat 4: Zu einer Lösung von Carbamat 3 (30 mg, 54 μmol) in THF (5 ml) wurden Cs_2CO_3 (54 mg, 164 μmol) und Triflat # (33 mg, 109 μmol) gegeben. Nach 30-minütigem Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur wurden weiteres Cs_2CO_3 (20 mg, 61 μmol) und Triflat (15 mg, 50 μmol) zugegeben und die Mischung wurde eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt und zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel chromatographiert und weiter mittels HPLC (50% CH_3CN -50% H_2O auf C18-Säule) gereinigt, um das Diethylphosphonat 4 zu erhalten. (15 mg, 39%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.45 (m, 3H), 7.17-7.30 (m, 6H), 5.64 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.02 (q, 1H), 4.36 (d, 2H), 4.18-4.29 (2 q Überlappung, 4H), 3.60-3.98 (m, 7H), 2.70-3.10 (m, 7H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.44-1.70 (m, 2H + H_2O), 1.38 (t, 6H), 0.94 (d, 3H), 0.90 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 18.7 ppm; MS (ESI) 699 (M + H).

Beispiel 8

[0828] Dibenzylphosphonat 5: Zu einer Lösung von Carbamat 3 (100 mg, 182 μmol) in THF (10 ml) wurden Cs_2CO_3 (180 mg, 550 μmol) und Dibenzylhydroxymethylphosphonattriflat, Sektion A, Schema 2, Compound 9, gegeben (150 mg, 360 μmol). Nach einstündigem Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck. Der Rückstand wurde mit HPLC (50% CH_3CN -50% H_2O auf C18-Säule) gereinigt, um das Dibenzylphosphonat 5 zu ergeben (110 mg, 72%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.41 (d, 2H), 7.35 (s, 10 H), 7.17-7.30 (m, 6H), 7.09-7.11 (m, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.90-5.15 (m, 6H), 4.26 (d, 2H), 3.81-3.95 (m, 4H), 3.64-3.70 (m, 2H), 2.85-3.25 (m, 7H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.91 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.4 ppm; MS (ESI): 845 (M + Na), 1666 (2M + Na).

Beispiel 9

[0829] Phosphonsäure 6: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 5 (85 mg, 0.1 mmol) wurde in MeOH (10 ml) gelöst, mit 10% Pd/C (40 mg) behandelt und unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit N_2 gespült, und der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um 6 zu erhalten (67 mg, quantitativ). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.40-7.55 (m, 3H), 7.10-7.35 (m, 6H), 5.57 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 5H), 3.47 (m, 1H), 2.85-3.31 (m, 5H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.30-1.34 (m, 1H), 0.9 (d, 3H), 0.90 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD): 16.60 ppm; MS (ESI): 641 (M - H).

Beispiel 10

[0830] Sulfonamid 1: Zu einer Lösung von rohem Amin A (0.67 g, 2 mmol) in CH_2Cl_2 (50 ml) wurden TEA (0.24 g, 24 mmol) und rohes 3-Acetoxy-4-methoxybenzolsulfonylchlorid (0.58 g, 2.1 mmol, hergestellt nach Kratzl et al., Monatsh. Chem. 1952, 83, 1042-1043), und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert, um das Sulfonamid 1 (0.64 g, 54%) zu erhalten. MS: 587 (M + Na), 1150 (2M + Na).

[0831] Phenol 2: Sulfonamid 1 (0.64 g, 1.1 mmol) wurde mit gesättigtem NH_3 in MeOH (15 ml) bei Raumtemperatur 15 min. behandelt, danach unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde über eine Silicagel-Säule gereinigt, um das Phenol 2 (0.57 g, 96%) zu erhalten.

Beispiel 11

[0832] Dibenzylphosphonat 3a: Zu einer Lösung von Phenol 2 (0.3 g, 0.57 mmol) in THF (8 ml) wurden Cs_2CO_3 (0.55 g, 1.7 mmol) und Dibenzylhydroxymethylphosphonattriflat (0.5 g, 1.1 mmol) gegeben. Nach 1h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser gequench und zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde an Silicagel (40% EtOAc/60% Hexan) chromatographiert, um das Dibenzylphosphonat 3a (0.36 g, 82%) zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.20-7.40

(m, 17H), 6.91 (d, 1H), 5.10-5.25 (2 q(ab) Überlappung, 4H), 4.58-4.70 (m, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.66-3.87 (m + s, 5H), 2.85-3.25 (m, 6H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 0.86-0.92 (2d, 6H).

Beispiel 12

[0833] Diethylphosphonat 3b: Zu einer Lösung von Phenol 2 (0.15 g, 0.28 mmol) in THF (4 ml) wurden Cs_2CO_3 (0.3 g, 0.92 mmol) und Diethylhydroxymethylphosphonattriflat (0.4 g, 1.3 mmol) gegeben. Nach 1h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser gequench und zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde an Silicagel I (1% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) chromatographiert, um das Dibenzylphosphonat 3b (0.14 g, 73%) zu erhalten.

Beispiel 13

[0834] Amin 4a: Eine Lösung von 3a (0.35 g, 0.44 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde 2 h mit TFA (0.75 g, 6.6 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, zweimal mit CH_3CN azeotrop destilliert und getrocknet, um das rohe Amin 4a zu liefern. Dieses rohe 4a wurde für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 14

[0835] Amin 4b: Eine Lösung von 3b (60 mg, 89 μmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) wurde bei Raumtemperatur 2 h mit TFA (0.1 ml, 1.2 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt und zweimal mit CH_3CN azeotrop destilliert und getrocknet, um das rohe Amin 4b (68 mg) zu liefern. Dieses rohe 4b wurde für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 15

[0836] Carbat 5a: Eine eiskalte Lösung des rohen Amins 4a (0.44 mmol) in CH_3CN (10 ml) und wurde mit (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2, 3-b]furan-2-yl-4-nitrophenylcarbonat (120 mg, 0.4 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP, 110 mg, 0.88 mmol) behandelt. Nach 4 h wurde weiteres DMAP (0.55 g, 4.4 mmol) zu der Reaktionsmischung gegeben. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel der Reaktion unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde an Silicagel gereinigt und ergab das Carbat 5a (220 mg), das etwas p-Nitrophenol enthielt. Das rohe 5a wurde weiter über HPLC (50% $\text{CH}_3\text{CN}/50\% \text{H}_2\text{O}$) gereinigt, um das reine Carbat 5a (176 mg, 46%, 2 Schritte) zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.20-7.36 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.10-5.25 (2 q(ab) Überlappung, 4H), 4.90-5.10 (m, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.82-3.91 (m + s, 6H), 3.63-3.70 (m, 3H), 2.79-3.30 (m, 7H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.89 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 17.2 ppm.

Beispiel 16

[0837] Carbat 5b: Eine eiskalte Lösung des rohen Amins 4b (89 μmol) in CH_3CN (5 ml) und wurde mit (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2, 3-b]furan-2-yl-4-nitrophenylcarbonat (26 mg, 89 μmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP, 22 mg, 0.17 mmol) behandelt. Nach 1 h wurde bei 0°C weiteres DMAP (10 mg, 82 μmol) zu der Reaktionsmischung gegeben. Nach 2h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel der Reaktion unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC (C18-Säule, 45% $\text{CH}_3\text{CN}/55\% \text{H}_2\text{O}$) gereinigt und ergab das reine Carbat 5b (18.8 mg, 29%, 3 Schritte). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.38 (d, 2H), 7.20-7.36 (m, 6H), 7.0 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.96-5.03 (m, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.20-4.31 (2q Überlappung, 4H) 3.80-4.00 ((s Überlappung mit m, 7H), 3.60-3.73 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 2.85-3.30 (m, 7H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 1H), 1.35-1.50 (s Überlappung mit m, 7H), 0.94 (d, 3H), 0.88 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 18.1 ppm.

Beispiel 17

[0838] Phosphonsäure 6: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 5a (50 mg, 58 μmol) wurde in MeOH (5 ml) und EtOAc (3 ml) gelöst und mit 10% Pd/C (25 mg) behandelt und bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) 8 h gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und erneut in MeOH (5 ml) gelöst, mit 10% Pd/C (25 mg) behandelt und bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) über Nacht

gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt und ergab die Phosphonsäure 6 (38 mg, quantitativ). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.42 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10-7.25 (m, 6H), 5.58 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.80 (m, 6H), 3.38 (d, 1H), 2.85-3.25 (m, 5H), 2.50-2.60 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 0.93 (d, 3H), 0.89 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD): 14.8 ppm; MS (ESI): 671 (M – H).

Beispiel 18

[0839] Amin 7: Eine 0°C kalte Lösung von Diethylphosphonat 3b (80 mg, 0.118 mmol) in CH_2Cl_2 wurde mit BBr_3 in CH_2Cl_2 (0.1 ml einer 1M Lösung, 1 mmol) behandelt. Die Lösung wurde bei 0°C 10 min gerührt und danach auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde erneut in CH_2Cl_2 , das etwas CH_3OH enthielt, gelöst, eingeeengt und mit CH_3CN dreimal azeotrop destilliert. Das rohe Amin 7 wurde für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet

Beispiel 19

[0840] Carbat 8: Eine eiskalte Lösung des rohen Amins 7 (0.118 mmol) in CH_3CN (5 ml) und wurde mit (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2, 3-b]furan-2-yl-4-nitrophenylcarbonat (35 mg, 0.118 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (29 mg, 0.24 mmol), behandelt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 h Rühren wurde bei 0°C weiteres DMAP (20 mg, 0.16 mmol) der Reaktionsmischung zugegeben. Nach 2h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel der Reaktion unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC über C18 (CH_3CN -55% H_2O) gereinigt, um das erwünschte Carbat 8 (11.4 mg, 13.4%) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.20-7.40 (m, 7H), 7.00 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.00-5.31 (m, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.19-4.30 (2q Überlappung, 4H), 3.80-4.00 (m, 4H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 3H), 2.75-3.00 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 1H), 1.38 (t, 6H), 0.91 (2d Überlappung, 6H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD): δ 19.5 ppm.

Beispielsektion K

Beispiel 1

[0841] Monophenyl-monolactat 3: Eine Mischung von Monosäure 1 (0.500 g, 0.7 mmol), Alkohol 2 (0.276 g, 2.09 mmol) und Dicyclohexylcarbodiimid (0.431 g, 2.09 mmol) in trockenem Pyridin (4 ml) wurde bei 70 °C in ein Ölbad 70°C gegeben und zwei Stunden erwärmt. Die Reaktion wurde über ein TLC-Assay (SiO_2 , 70% Ethylacetat in Hexan als Eluent, Produkt R_f = 0.68, Visualisierung durch UV) überwacht. Die Reaktionsinhalte wurden mit einem Kühlbad auf Umgebungstemperatur gebracht und mit Dichlormethan (25 ml) verdünnt. Das TLC-Assay kann das Vorhandensein von Ausgangsmaterial anzeigen. Die verdünnte Reaktionsmischung wurde filtriert, um Feststoffe zu entfernen. Das Filtrat wurde danach auf 0°C gebracht und mit 0.1N HCl (10 ml) behandelt. Die Mischung mit pH 4 wurde 10 Minuten gerührt und in einen Scheidetrichter gegeben, um es den Schichten zu ermöglichen, sich zu trennen. Die untere organische Schicht wurde gesammelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Filtrat wurde an einem Rotationsverdampfer zu einem Öl aufkonzentriert (< 30°C warmes Bad). Das rohe Ölprodukt wurde über vorbehandeltes Silicagel (deaktiviert mit 10% Methanol in Dichlormethan, gefolgt von Spülen mit 60% Ethylacetat in Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt wurde mit 60% Ethylacetat in Dichlormethan eluiert, um das Monophenylmonolactat 3 als einen weißen Schaum zu erhalten (0.497 g, 86% ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.40-7.00 (m, 14H), 5.65 (d, 1H), 5.20-4.90 (m, 4H), 4.70 (d, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.80-3.60 (m, 3H), 3.25-2.75 (m, 7H), 1.50 (d, 3H), 1.30-1.20 (m, 7H), 0.95 (d, 3H), 0.85 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 16.2, 13.9.

Beispiel 2

[0842] Monophenyl-monoamidat 5: Eine Mischung von Monosäure 1 (0.500 g, 0.70 mmol), Aminhydrochlorid 4 (0.467 g, 2.78 mmol) und Dicyclohexylcarbodiimid (0.862 g, 4.18 mmol) in trockenem Pyridin (8 ml) wurde in ein 60°C warmes Ölbad gegeben und eine Stunde erwärmt (bei dieser Temperatur zersetzt sich das Produkt, falls über diesen Punkt hinaus erwärmt wird).

[0843] Die Reaktion wurde über ein TLC-Assay (SiO_2 , 70% Ethylacetat in Hexan als Eluent, Produkt R_f = 0.39, Visualisierung durch UV) überwacht. Die Inhalte wurden auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat (15 ml) verdünnt, wodurch ein weißer Feststoff ausfiel. Die Mischung wurde filtriert, um Feststoffe zu entfernen,

und das Filtrat wurde an einem Rotationsverdampfer zu einem Öl aufkonzentriert. Das Öl wurde mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt und mit 0.1N HCl (2 × 20 ml), Wasser (1 × 20 ml) und verdünnter Natriumbicarbonatlösung (1 × 20 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, und an einem Rotationsverdampfer zu einem Öl konzentriert. Das rohe Ölprodukt wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst. Hexan wurde langsam zu der gerührten Lösung gegeben, bis die Trübung konstant blieb. Die trübe Mischung wurde einige Minuten gerührt, bis das TLC-Assay anzeigte, dass die Dichlormethan/Hexan-Schicht kein Produkt enthielt. Die Dichlormethan/Hexan-Schicht wurde dekantiert und der Feststoff wurde weiter an Silicagel gereinigt, das mit 10% Methanol in Ethylacetat und Spülen mit 50% Ethylacetat in Hexan vorbehandelt war. Da Produkt 5 wurde mit 50% Ethylacetat in Hexan eluiert, um bei Entfernen der Lösungsmittel einen weißen Schaum zu liefern (0.255 g, 44% Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.40-7.15 (m, 10H), 7.15-7.00 (t, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.10-4.90 (m, 3H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.00-3.60 (m, 8H), 3.20-2.75 (m, 7H), 1.40-1.20 (m, 11H), 0.95 (d, 3H), 0.85 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.1, 18.0.

Beispiel 3

[0844] Bisamidat 8: Eine Lösung von Triphenylphosphin (1.71 g, 6.54 mmol) und Aldrithiol (1.44 g, 6.54 mmol) in trockenem Pyridin (5 ml), mindestens 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wurde zu einer Lösung von Disäure 6 (1.20 g, 1.87 mmol) und Aminhydrochlorid 7 (1.30 g, 7.47 mmol) in trockenem Pyridin (10 ml) gegeben. Diisopropylethylamin (0.97 g, 7.48 mmol) wurde danach dieser vereinigten Lösung zugegeben und wurden bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde über ein TLC-Assay (SiO_2 , 5:5:1 Ethylacetat/Hexan/Methanol als Eluent, Produkt R_f = 0.29, Visualisierung durch UV) überwacht. Die Reaktionsmischung wurde an einem Rotationsverdampfer eingeeengt und in Dichlormethan (50 ml) gelöst. Kochsalzlösung (25 ml) wurde zugegeben, um die organische Schicht zu waschen. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (1 × 50 ml) re-extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt, um ein Öl zu ergeben. Das Rohprodukt wurde an Silicagel bei Verwendung von 4% Isopropanol in Dichlormethan als Eluent gereinigt. Die vereinigten Fraktionen, die das Produkt enthalten, können mit Resten von Amin verunreinigt sein. In dem Fall wurden die Fraktionen am Rotationsverdampfer eingeeengt und erneut an Silicagelchromatographie, mit einem Gradienten von 1:1 Ethylacetat:Hexan zu 5:5:1 Ethylacetat:Hexan:Methanol-Lösung als Eluent, gereinigt, um das Produkt 8 als einen Schaum (0.500 g, 30% Ausbeute) zu erhalten.

Beispiel 4

[0845] Disäure 6: Zu einer Lösung von Dibenzylphosphonat 9 (8.0 g, 9.72 mmol) in Ethanol (160 ml) und Ethylacetat (65 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 10% Pd/C (1.60 g, 20 Gew.-%) gegeben. Die Mischung wurde gerührt, evakuiert und mehrmals mit Wasserstoff gespült. Die Inhalte wurden danach unter atmosphärischen Wasserstoffdruck (über einen Ballon) gebracht. Die Reaktion wurde mit einem TLC-Assay (SiO_2 , 7:2.5:0.5 Dichlormethan/Methanol/Ammoniumhydroxid als Eluent, Produkt R_f = 0.05, Visualisierung durch UV) überwacht und nach 4 bis 5 Stunden als vollständig angesehen. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert, um Pd/C zu entfernen, und der Filterkuchen wurde mit einem Ethanol/Ethylacetat-Gemisch (50 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, gefolgt von mehreren Co-evaporierungen unter Verwendung von Ethylacetat (3 × 50 ml), um Ethanol zu entfernen. Die halb feste Disäure 6, frei von Ethanol, wurde ohne weitere Reinigung in den nächsten Schritt übernommen.

Beispiel 5

[0846] Diphenylphosphonat 10: Zu einer Lösung von Disäure 6 (5.6 g, 8.71 mmol) in Pyridin (58 ml) wurde bei Raumtemperatur Phenol (5.95 g, 63.1 mmol) gegeben. Zu dieser Mischung wurde unter Rühren Dicyclohexylcarbodiimid (7.45 g, 36.0 mmol) gegeben. Die entstandene trübe gelbe Mischung wurde in ein 70–80°C warmes Ölbad gegeben. Die Reaktion wurde mit einem TLC-Assay (SiO_2 , 7:2.5:0.5 Dichlormethan/Methanol/Ammoniumhydroxid als Eluent, Produkt R_f = 0.05, Visualisierung durch UV für die Abnahme des Ausgangsmaterials, SiO_2 , 60% Ethylacetat in Hexan als Eluent, Diphenyl R_f = 0.40, Visualisierung durch UV) überwacht und nach 2 Stunden als vollständig angesehen. Zu der Reaktionsmischung wurde Isopropylacetat (60 ml) gegeben, um einen weißen Niederschlag zu erzeugen. Die Aufschlämmung wurde durch ein Celitebett filtriert, um den weißen Niederschlag zu entfernen, und der Filterkuchen wurde mit Isopropylacetat (25 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Zu dem entstandenen gelben Öl wurde eine vorgegebene Lösung von Wasser (58 ml) und 1N HCl (55 ml) gegeben, gefolgt von Isopropylacetat (145 ml). Die Mischung wurde eine Stunde in einem Eisbad gerührt. Nach Trennung der Schichten wurde die wässrige Schicht mit Ethylacetat (2 × 50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natri-

umsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel, unter Verwendung von 50% Ethylacetat in Hexan als Eluent gereinigt, um das Produkt 10 als einen weißen Schaum zu erhalten (3.52 g, 51% Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 15H), 7.10 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.10-4.90 (m, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.25-2.75 (m, 7H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 0.90 (d, 3H), 0.85 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.9.

Beispiel 6

[0847] Monophenyl 1: Zu einer Lösung von Diphenyl 10 (3.40 g, 4.28 mmol) in Acetonitril (170 ml) wurde bei 0 °C 1N Natriumhydroxid (4.28 ml) gegeben. Die Reaktion wurde mit einem ^1LC -Assay (SiO_2 , 7:2.5:0.5 Dichlormethan/Methanol/Ammoniumhydroxid als Eluent, Produkt R_f = 0.65, Visualisierung durch UV für die Abnahme des Ausgangsmaterials. Produkt Monophenyl R_f = 0.80, Visualisierung durch UV) überwacht. Weitere 1N NaOH wurde zugegeben (falls notwendig), bis die Reaktion als vollständig angesehen wurde. Zu den Reaktionsinhalten wurde bei 0 °C Dowex H^+ (Dowex 50WX8-200) (4.42 g) gegeben und 30 min gerührt, wobei der pH-Wert der Mischung den Wert 1 erreichte (überprüft mit pH-Papier). Die Mischung wurde filtriert, um das Dowex-Harz zu entfernen, und das Filtrat wurde an einem Rotationsverdampfer eingeeengt (Wasserbad < 40°C). die entstandene Lösung wurde mit Toluol coevaporiert, um Wasser zu entfernen (3 × 50 ml). Der weiße Schaum wurde in Ethylacetat (8 ml) gelöst, gefolgt von der langsamen Zugabe von Hexan (16 ml) über 30 Minuten, um die Fällung auszulösen. Eine vorgemischte Lösung von 2:1 Hexan/Ethylacetat (39 ml) wurde dem ausgefallenen Material zugesetzt und es wurde gerührt. Das Produkt 1 wurde filtriert und mit einer vorgemischten Lösung von 2:1 Hexan/Ethylacetat (75 ml) gewaschen sowie im Vakuum getrocknet, um ein weißes Pulver zu erhalten (2.84 g, 92% Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.80 (d, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 11H), 5.55 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 5H), 3.45 (bd, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.85 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 13.8. Das Monophenylprodukt 1 ist empfindlich gegenüber Silicagel. Bei Kontakt mit Silicagel wandelt sich 1 in eine unbekannte Verbindung mit einer chemischen $^{31}\text{P-NMR}$ -Verschiebung von 8 ppm. Allerdings kann das erwünschte Produkt 1 durch Behandlung der unbekannten Verbindung mit 2.5 M NaOH in Acetonitril bei 0°C über eine Stunde, von einer Behandlung mit Dowex H^+ , wie obenstehend beschrieben, zurückgewonnen werden.

Beispiel 7

[0848] Dibenzylphosphonat 9: Zu einer Lösung von Phenol 11 (6.45 g, 11.8 mmol) in Tetrahydrofuran (161 ml) wurde bei Raumtemperatur Triflatreagens 12 (6.48 g, 15.3 mmol) gegeben. Cäsiumcarbonat (11.5 g, 35.3 mmol) wurde zugegeben und die Mischung wurde gerührt und mit TLC-Assay (SiO_2 , 5% Methanol in Dichlormethan als Eluent, Dibenzylprodukt R_f = 0.26, Visualisierung durch UV oder Ninhydrinfärbung und Wärme) überwacht. Weiteres Cs_2CO_3 wurde zugegeben, bis die Reaktion als vollständig angesehen wurde. Zu den Reaktionsinhalten wurde Wasser (160 ml) gegeben, und die Mischung wurde mit Ethylacetat (2 × 160 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt, um ein zähes Öl zu erhalten. Das rohe Öl wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel, unter Verwendung eines Gradienten von 100% Dichlormethan zu 1% Methanol in Dichlormethan, gereinigt, um Produkt 9 als einen weißen Schaum zu erhalten (8.68 g, 90% Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 16H), 6.95 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.20-4.90 (m, 6H), 4.25 (d, 2H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.20-2.75 (m, 7H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.90 (d, 3H), 0.85 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.1.

Beispiel 7a

[0849] Hydroxyphenylsulfonamid 14: Zu einer Lösung von Methoxyphenylsulfonamid 13 (35.9 g, 70.8 mmol) in Dichlormethan (3.5 L) wurde bei 0°C Bortribromid (1M in DCM, 40.1 ml, 425 mmol) gegeben. Der Reaktionsinhalt konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen, wurde zwei Stunden gerührt und über TLC-Assay (SiO_2 , 10% Methanol in Dichlormethan als Eluent, Dibenzylprodukt R_f = 0.16, Visualisierung durch UV). Zu den Inhalten wurde bei 0°C langsam Propylenoxid (82 g, 1.42 mmol) gegeben. Methanol (200 ml) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, um ein zähes Öl zu erhalten. Das rohe Produktgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel, unter Verwendung eines Gradienten von 10% Methanol in Dichlormethan gereinigt, um das Produkt 14 als einen Schaum zu erhalten (22 g, 80% Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 7.60 (d, 2H), 7.30-7.20 (m, 5H), 6.95 (d, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.45-3.20 (m, 5H), 3.00-2.55 (m, 5H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 0.85 (d, 3H), 0.80 (d, 3H).

Beispiel 8

[0850] Cisfurancarbammat 16: Zu einer Lösung von Amin 14 (20.4 g, 52.0 mmol) in Acetonitril (600 ml) wurde bei Raumtemperatur Dimethylaminopyridin (13.4 g, 109 mmol) gegeben, gefolgt von Cisfuran-p-nitrophenylcarbonat-Reagens 15 (14.6 g, 49.5 mmol). Die entstandene Lösung wurde bei Raumtemperatur mindestens 48 h gerührt und mit einem TLC-Assay (SiO_2 , 10% Methanol in Dichlormethan als Eluent, Cisfuranprodukt R_f = 0.34, Visualisierung durch UV). Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das rohe Produktgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel, unter Verwendung eines Gradienten von 60% Ethylacetat in Hexan zu 70% Ethylacetat in Hexan, gereinigt, um das Produkt 16 als einen Feststoff zu erhalten (18.2 g, 64% Ausbeute). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 10.4 (bs, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.30-7.10 (m, 6H), 6.95 (d, 2H), 5.50 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 4H), 3.30 (d, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.45-1.20 (m, 2H), 0.85 (d, 3H), 0.80 (d, 3H).

Beispielsektion L

Beispiel 1

[0851] Monobenzylphosphonat 2: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 1 (150 mg, 0.175 mmol) wurde in Toluol (1 ml) gelöst und mit DABCO (20 mg, 0.178 mmol) behandelt und unter N_2 -Atmosphäre (Ballon) 3 h am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand wurde in wässriger HCl (5%) gelöst. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wurde das Monobenzylphosphonat 2 (107 mg, 80%) als ein weißes Pulver erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.75 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.42-7.31 (m, 5H) 7.16 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.24-3.66 (m überlappend s, 11 H), 3.45 (m, 2H), 3.14-2.82 (m, 6H), 2.49 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 2H), 0.92 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 3.9 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 20.5; MS (ESI) 761 (M - H).

Beispiel 2

[0852] Monobenzylethylphosphonat 3 Zu einer Lösung von Monobenzylphosphonat 2 (100 mg, 0.13 mmol) in trockenem THF (5 ml) wurden bei Raumtemperatur unter N_2 Ph_3P (136 mg, 0.52 mmol) und Ethanol (30 μl , 0.52 mmol) gegeben. Nach Kühlung auf 0°C wurde DEAD (78 μl , 0.52 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde chromatographisch an Silicagel (10% zu 30% Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um das Monobenzylethylphosphonat 3 (66 mg, 64%) als einen weißen Feststoff zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 5H) 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.00 (m, 2H), 4.22-3.67 (m überlappend s, 13H), 3.18-2.76 (m, 7H), 1.82-1.54 (m, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.8; MS (ESI) 813 (M + Na).

Beispiel 3

[0853] Monoethylphosphonat 4: Eine Lösung von Monobenzylethylphosphonat 3 (60 mg) wurde in EtOAc (2 ml) gelöst, mit 10% Pd/C (6 mg) behandelt und unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) 2h gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, der Rückstand wurde mit Ether trituriert, und der Rückstand wurde durch Filtration gesammelt, um das Monoethylphosphonat 4 (50 mg, 94%) als einen weißen Feststoff zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.22-3.67 (m überlappend s, 13H), 3.18-2.50 (m, 7H), 1.98 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 18.7; MS (ESI) 700 (M - H).

Beispiel 4

[0854] Monophenylethylphosphonat 5 Zu einer Lösung von Phosphonsäure 11 (800 mg, 1.19 mmol) und Phenol (1.12 g, 11.9 mmol) in Pyridin (8 ml) wurden Ethanol (69 μl , 1.19 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (1g, 4.8 mmol) gegeben. Die Lösung wurde bei 70°C 2h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, danach mit Ethylacetat (10 ml) verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um Pyridin zu entfernen. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, und die organische Phase wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt, um das Monophenylethylphosphonat 5

(600 mg, 65%) als einen weißen Feststoff zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.72 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.36-7.18 (m, 5H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.64 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.34 (m, 4H), 3.94-3.67 (m überlappend s, 9H), 3.18-2.77 (m, 7H), 1.82-1.54 (m, 3H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 16.1; MS (ESI) 799 (M + Na).

Beispiel 5

[0855] Sulfonamid 6: Zu einer Suspension von Epoxid 5 (3 g, 8.12 mmol) in 2-Propanol (30 ml) wurde Isobutylamin (8 ml, 81.2 mmol) gegeben, und die Lösung wurde bei 80°C 1 h gerührt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck und der rohe Feststoff wurde in CH_2Cl_2 (40 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. TEA (2.3 ml, 16.3 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (1.8 g, 8.13 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml), und die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und unter verringertem Druck eingengt. Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde aus EtOAc/Hexan umkristallisiert, um das Sulfonamid 6 (4.6 g, 91%) als einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten. MS (ESI) 650 (M + Na).

Beispiel 6

[0856] Phenol 7: Eine Lösung von Sulfonamid 6 (4.5 g, 7.1 mmol) in CH_2Cl_2 (50 ml) wurde bei 0°C mit BBr_3 (1M in CH_2Cl_2 , 50 ml) behandelt. Die Lösung wurde bei 0°C bis Raumtemperatur 48 h gerührt. CH_3OH (10 ml) wurde vorsichtig zugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt (10% – $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), um das Phenol 7 (2.5 g, 80%) als einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten. MS (ESI) 528 (M + H).

Beispiel 7

[0857] Carbamat 8: Eine Lösung von Sulfonamid 7 (2.5 g, 5.7 mmol) in CH_3CN (100 ml) und wurde mit Proton Sponge (3 g, 14 mmol) behandelt, gefolgt von (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2, 3-b]furan-2-yl-4-nitrophenyl-carbonat (1.7 g, 5.7 mmol) bei 0°C. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel der Reaktion abgezogen, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 10% HCl verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), um das Carbamat 8 (2.1 g, 62 %) als einen weißen Feststoff zu erhalten. MS (ESI) 616 (M + Na).

Beispiel 8

[0858] Diethylphosphonat 9: Zu einer Lösung von Carbamat 8 (2.1 g, 3.5 mmol) in CH_3CN (50 ml) wurden Cs_2CO_3 (3.2 g, 9.8 mmol) und Diethyltriflat (1.6g, 5.3 mmol) gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt (1% zu 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), um das Diethylphosphonat 9 als einen weißen Feststoff zu erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.18-5.01 (m, 2H), 4.27-4.17 (m, 6H), 3.94-3.67 (m, 7H), 3.20-2.73 (m, 7H), 1.92-1.51 (m, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.88-0.85 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.2; MS (ESI) 756 (M + Na).

Beispiel 9

[0859] Amin 10: Eine Lösung von Diethylphosphonat 9 (1 g) wurde in EtOH (100 ml) gelöst, mit 10% Pd/C (300 mg) behandelt und unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) 3h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit N_2 gespült, und der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt.

[0860] Nach Einengen des Filtrats wurde der Rückstand mit Ether trituriert und der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um das Amin 10 (920 mg, 96%) als einen weißen Feststoff zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.67 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.13-5.05 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.29-4.20 (m, 6H), 4.00-3.69 (m, 7H),

3.00-2.66 (m, 7H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.38 (m, 6H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 19.4; MS (ESI) 736 (M + Na).

Verbindung	R ₁	R ₂
16a	Gly-Et	Gly-Et
16b	Gly-Bu	Gly-Bu
16j	Phe-Bu	Phe-Bu
16k	NHEt	NHEt

Beispiel 10

[0861] Synthese von Bisamidaten 16a. Eine Lösung von Phosphonsäure 11 (100 mg, 0.15 mmol), L-Alanine-thylesterhydrochlorid (84 mg, 0.6 mmol) wurde in Pyridin gelöst, (5 ml) und das Lösungsmittel wurde unter veringertem Druck bei 40–60°C abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von Ph_3P (118 mg, 0.45 mmol) und 2,2'-Dipyridyldisulfid (99 mg, 0.45 mmol) in Pyridin (1 ml) behandelt und 20h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert (1% zu 5% 2-propanol/ CH_2Cl_2). Das gereinigte Produkt wurde in Ether suspendiert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Bisamidat 16a (90 mg, 72%) als einen weißen Feststoff zu erhalten: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.25 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.19 (q, 4H), 3.99-3.65 (m überlappend s, 13H), 3.41 (m, 1H), 3.20-2.81 (m, 7H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 21.8; MS (ESI) 843 (M + H).

Beispiel 11

[0862] Synthese der Bisamidate 16b. Eine Lösung von Phosphonsäure 11 (100 mg, 0.15 mmol), L-Alanin-N-butylesterhydrochlorid (101 mg, 0.6 mmol) wurde in Pyridin (5 ml) gelöst, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck bei 40–60°C abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von Ph_3P (118 mg, 0.45 mmol) und 2,2'-Dipyridyldisulfid (99 mg, 0.45 mmol) in Pyridin (1 ml) behandelt und 20h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert (1% zu 5% 2-Propanol/ CH_2Cl_2). Das gereinigte Produkt wurde in Ether suspendiert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Bisamidat 16b (100 mg, 74%) als einen weißen Feststoff zu erhalten: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 9 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.25 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 3.99-3.71 (m überlappend s, 13H), 3.41 (m, 1H), 3.20-2.80 (m, 7H), 1.87-1.60 (m, 7H), 1.42 (m, 4H), 0.96-0.88 (m, 12H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 21.8; MS (ESI) 890 (M + H).

Beispiel 12

[0863] Synthese der Bisamidate 16j. Eine Lösung von Phosphonsäure 11 (100 mg, 0.15 mmol), L-Phenylalanin-N-butylesterhydrochlorid (155 mg, 0.6 mmol) wurde in Pyridin (5 ml) gelöst, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck bei 40–60°C abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von Ph_3P (118 mg, 0.45 mmol) und 2,2'-Dipyridyldisulfid (99 mg, 0.45 mmol) in Pyridin (1 ml) behandelt und 36h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert (1% zu 5% 2-Propanol/ CH_2Cl_2). Das gereinigte Produkt wurde in Ether suspendiert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Bisamidat 16j (106 mg, 66%) als einen weißen Feststoff zu erhalten. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.10 (m, 12H), 7.01 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.35-3.98 (m, 7H), 3.90-3.61 (m überlappend s, 10H), 3.19-2.78 (m, 11 H), 1.87-1.25 (m, 11 H), 0.96-0.88 (m, 12H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 19.3; MS (ESI) 1080 (M + H).

Beispiel 13

[0864] Synthese der Bisamidate 16k. Eine Lösung von Phosphonsäure 11 (80 mg, 0.12 mmol), Ethylamin (0.3 ml, 2M in THF, 0.6 mmol) wurde in Pyridin (5 ml) gelöst, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck bei 40–60°C abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von Ph_3P (109 mg, 0.42 mmol) und 2,2'-Dipyridyldisulfide (93 mg, 0.42 mmol) in Pyridin (1 ml) behandelt und 48h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert (1% zu 5% 2-propanol/ CH_2Cl_2). Das gereinigte Produkt wurde in Ether suspendiert und unter verringertem

tem Druck eingeeengt, um das Bisamidat 16k (60 mg, 70%) als einen weißen Feststoff zu erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.15 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.99-3.72 (m überlappend s, 9H), 3.18-2.81 (m, 11 H), 2.55 (br, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 21.6; MS (ESI) 749 (M + Na).

Verbindung	R ₁	R ₂
30a	OPh	Ala-Me
30b	OPh	Ala-Et
30c	OPh	(D)-Ala-iPr
30d	OPh	Ala-Bu
30e	OBn	Ala-Et

Beispiel 14

[0865] Monoamidat 30a: (R₁ = OPh, R₂ = Ala-Me) In einen Kolben wurden unter N₂ Monophenylphosphonat 29 (75 mg, 0.1 mmol), L-Alaninmethylester-Hydrochlorid (4.0 g, 22 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (84 mg, 0.6 mmol) gegeben, gefolgt von Pyridin (1 ml). Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und HCl (0.2N) verteilt, die Ethylacetat-Phase wurde mit Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel (Ethylacetat:Hexan 1:5) gereinigt, um 30a (25 mg, 30%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.24 (m, 5H) 7.19-7.15 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.97-3.51 (m überlappend s, 12H), 3.20-2.77 (m, 7H), 1.81 (m, 1H), 1.58 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.4 und 19.3; MS (ESI) 856 (M + Na).

Beispiel 15

[0866] Monoamidat 30b (R₁ = OPh, R₂ = Ala-Et) wurde auf gleiche Weise mit einer Ausbeute von 35% synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.24 (m, 5H) 7.19-7.15 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.01 (m, 3H), 4.30-3.67 (m überlappend s, 14H), 3.18-2.77 (m, 7H), 1.81-1.35 (m, 6H), 1.22 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.4 und 19.3; MS (ESI) 870 (M + Na).

Beispiel 16

[0867] Monoamidat 30c (R₁ = OPh, R₂ = (D)-Ala-iPr) wurde in der gleichen Weise mit einer Ausbeute von 52% synthetisiert. Isomer A $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.24 (m, 5H) 7.19-7.15 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.01 (m, 3H), 4.30-3.67 (m überlappend s, 14H), 3.18-2.77 (m, 7H), 1.81-1.35 (m, 6H), 1.23 (m, 6H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.4; MS (ESI) 884 (M + Na). Isomer B $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.24 (m, 5H) 7.19-7.15 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.01 (m, 3H), 4.30-3.67 (m überlappend s, 14H), 3.18-2.77 (m, 7H), 1.81-1.35 (m, 6H), 1.23 (m, 6H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.3; MS (ESI) 884 (M + Na).

Beispiel 17

[0868] Monoamidat 30d (R₁ = OPh, R₂ = Ala-Bu) wurde in der gleichen Weise mit einer Ausbeute von 25% synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.24 (m, 5H) 7.19-7.15 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.01 (m, 3H), 4.30-3.67 (m überlappend s, 16H), 3.18-2.77 (m, 7H), 1.81-1.35 (m, 8H), 1.22 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.4 und 19.4; MS (ESI) 898 (M + Na).

Beispiel 18

[0869] Monoamidat 30e (R₁ = OBn, R₂ = Ala-Et): In einen Kolben wurden Monobenzylphosphonat 2 (76 mg, 0.1 mmol), L-Alaninethylester-Hydrochlorid (4.0 g, 22 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (84 mg, 0.6

mmol) gegeben, gefolgt von Pyridin (1 ml) unter N₂. Die erhaltene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt, danach auf Raumtemperatur eingengt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und HCl (0.2N) verteilt, die Ethylacetat-Phase wurde mit Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel (Ethylacetat: Hexan 1:5) gereinigt, um 30a (25 mg, 30%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86-6.80 (m, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15-5.01 (m, 5H), 4.30-3.67 (m überlappend s, 14H), 3.18-2.77 (m, 7H), 1.81-1.35 (m, 6H), 1.22 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 23.3 und 22.4; MS (ESI) 884 (M + Na).

Verbindung	R ₁	R ₂
31a	OPh	Lac-iPr
31b	OPh	Lac-Et
31c	OPh	Lac-Bu
31d	OPh	(R)-Lac-Me
31e	OPh	(R)-Lac-Et

Beispiel 19

[0870] Monolactat 31a (R₁ = OPh, R₂ = Lac-iPr): In einen Kolben wurden Monophenylphosphonat 29 (1.5 g, 2 mmol), Isopropyl-(s)-lactat (0.88 ml, 6.6 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (1.36 g, 6.6 mmol) gegeben, gefolgt von Pyridin (15 ml) unter N₂. Die erhaltene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt, danach auf Raumtemperatur eingengt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat gewaschen und die vereinigte organische Phase wurde mit NH₄Cl, Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel (Ethylacetat:CH₂Cl₂ 1:5) gereinigt, um 31a (1.39g, 81%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. Isomer A ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.19 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15-5.00 (m, 4H), 4.56-4.44 (m, 2H), 3.96-3.68 (m überlappend s, 9H), 3.13-2.78 (m, 7H), 1.81-1.23 (m, 6H), 1.22 (m, 6H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.4; MS (ESI) 885 (M + Na). Isomer B ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.19 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15-5.00 (m, 4H), 4.53-4.41 (m, 2H), 3.96-3.68 (m überlappend s, 9H), 3.13-2.78 (m, 7H), 1.81-1.23 (m, 6H), 1.22 (m, 6H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 15.3; MS (ESI) 885 (M + Na).

Beispiel 20

[0871] Monolactat 31 b (R₁ = OPh, R₂ = Lac-Et) wurde auf die gleiche Art mit einer Ausbeute von in 75% synthetisiert. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.14 (m, 7H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.63 (m, 1H), 5.19-4.95 (m, 3H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.95-3.67 (m überlappend s, 9H), 3.15-2.77 (m, 7H), 1.81-1.58 (m, 6H), 1.23 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.5 und 15.4; MS (ESI) 872 (M + Na).

Beispiel 21

[0872] Monolactat 31c (R₁ = OPh, R₂ = Lac-Bu) wurde auf die gleiche Weise mit einer Ausbeute von 58% erhalten. Isomer A ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.19 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15-5.00 (m, 3H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.95-3.67 (m überlappend s, 9H), 3.10-2.77 (m, 7H), 1.81-1.23 (m, 10H), 1.23 (m, 6H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.3; MS (ESI) 899 (M + Na). Isomer B ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.19 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15-5.00 (m, 3H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.95-3.67 (m überlappend s, 9H), 3.10-2.77 (m, 7H), 1.81-1.23 (m, 10H), 1.23 (m, 6H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 15.3; MS (ESI) 899 (M + Na).

Beispiel 22

[0873] Monolactat 31d (R₁ = OPh, R₂ = (R)-Lac-Me): Zu einer gerührten Lösung von Monophenylphosphonat

29 (100 mg, 0.13 mmol) in 10 ml THF wurden bei Raumtemperatur unter N₂ Methyl-(S)-lactat (54 mg, 0.52 mmol) und Ph₃P (136 mg g, 0.52 mmol) gegeben, gefolgt von DEAD (82 µl, 0.52 mmol). Nach 2 h wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, und das entstandene rohe Gemisch wurde durch Chromatographie an Silicagel (Ethylacetat/hexane 1:1) gereinigt, um 31d (33 mg, 30%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.14 (m, 7H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.63 (m, 1H), 5.19-4.95 (m, 3H), 4.44-4.40 (m, 2H), 3.95-3.64 (m überlappend s, 12H), 3.15-2.77 (m, 7H), 1.81-1.55 (m, 4H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.4 und 15.3; MS (ESI) 857 (M + Na).

Beispiel 23

[0874] Monolactat 31e (R1 = OPh, R2 = (R)-Lac-Et): Zu einer gerührten Lösung von Monophenylphosphonat 29 (50 mg, 0.065 mmol) in 2.5 ml THF wurden bei Raumtemperatur unter N₂ Ethyl-(s)-lactat (31 mg, 0.52 mmol) und Ph₃P (68 mg g, 0.26 mmol) gegeben, gefolgt von DEAD (41 µl, 0.52 mmol). Nach 2 h wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, und das entstandene rohe Gemisch wurde durch Chromatographie an Silicagel (Ethylacetat : Hexan 1:1) gereinigt, um q31e (28 mg, 50%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73-7.14 (m, 7H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85(m, 2H), 5.63 (m, 1H), 5.19-4.95 (m, 3H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.95-3.67 (m überlappend s, 9H), 3.15-2.77 (m, 7H), 1.81-1.58 (m, 6H), 1.23 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.5 und 15.4; MS (ESI) 872 (M + Na).

Beispiel 24

[0875] Monolactat 32 (R1 = OBn, R2 = (S)-Lac-Bn): Zu einer gerührten Lösung von Monobenzylphosphonat 2 (76 mg, 0.1 mmol) in 0.5 ml DMF wurden bei Raumtemperatur unter N₂ Benzyl-(s)-lactat (27 mg, 0.15 mmol) und PyBOP (78 mg, 0.15mmol] gegeben, gefolgt von DIEA (70 µL, 0.4 mmol). Nach 3 h wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, und das entstandene rohe Gemisch wurde durch Chromatographie an Silicagel (Ethylacetat : Hexan 1:1) gereinigt, um 32 (46 mg, 50%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38-7.44 (m, 10H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81(m, 2H), 5.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.23-4.92 (m, 7H), 4.44-22 (m, 2H), 3.96-3.67 (m überlappend s, 9H), 3.15-2.77 (m, 7H), 1.81-1.58 (m, 6H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 20.8 und 19.6; MS (ESI) 947 (M + Na).

Beispiel 25

[0876] Monolactat 33 (R1 = OBn, R2 = (R)-Lac-Bn): Zu einer gerührten Lösung von Monobenzylphosphonat 2 (76 mg, 0.1 mmol) in 5 ml THF wurden bei Raumtemperatur unter N₂ Benzyl(s)-lactat (72 mg, 0.4 mmol) und Ph₃P (105 mg g, 0.4mmol) gegeben, gefolgt von DEAD (60 µL, 0.4 mmol). Nach 20 h wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, und das entstandenene rohe Gemisch wurde durch Chromatographie an Silicagel (Ethylacetat : Hexan 1:1) gereinigt, um 33 (44 mg, 45%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38-7.44 (m, 10H), 7.13 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.31(m, 2H), 5.63 (m, 1H), 5.23-4.92 (m, 7H), 4.44-22 (m, 2H), 3.96-3.67 (m überlappend s, 9H), 3.15-2.77 (m, 7H), 1.81-1.58 (m, 6H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 20.8 und 19.6; MS (ESI) 947 (M + Na).

Beispiel 26

[0877] Monophosphonsäure 34: Eine Lösung von Monobenzylactat 32 (20 mg) wurde in EtOH/EtOAc (3 ml/1 ml) gelöst, mit 10% Pd/C (4 mg) behandelt und unter H₂-Atmosphäre (Ballon) 1.5 h gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, der Rückstand wurde mit Ether trituriert, und der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um die Monophosphonsäure 33 (15 mg, 94%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.90-3.65 (m überlappend s, 9H), 3.41 (m, 2H), 3.18-2.78 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.61-1.38 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CD₃OD) δ 18.0; MS (ESI) 767 (M + Na).

Beispiel 27

[0878] Monophosphonsäure 35: Eine Lösung von Monobenzylactat 33(20 mg) wurde in EtOH (3 ml) mit 10%

Pd/C (4 mg) behandelt und unter H₂-Atmosphäre (Ballon) 1 h gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, der Rückstand wurde mit Ether trituriert, und der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um die Monophosphonsäure 35 (15 mg, 94%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.90-3.65 (m überlappend s, 9H), 3.41 (m, 2H), 3.18-2.78 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.61-1.38 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CD₃OD) δ 18.0; MS (ESI) 767 (M + Na).

Beispiel 28

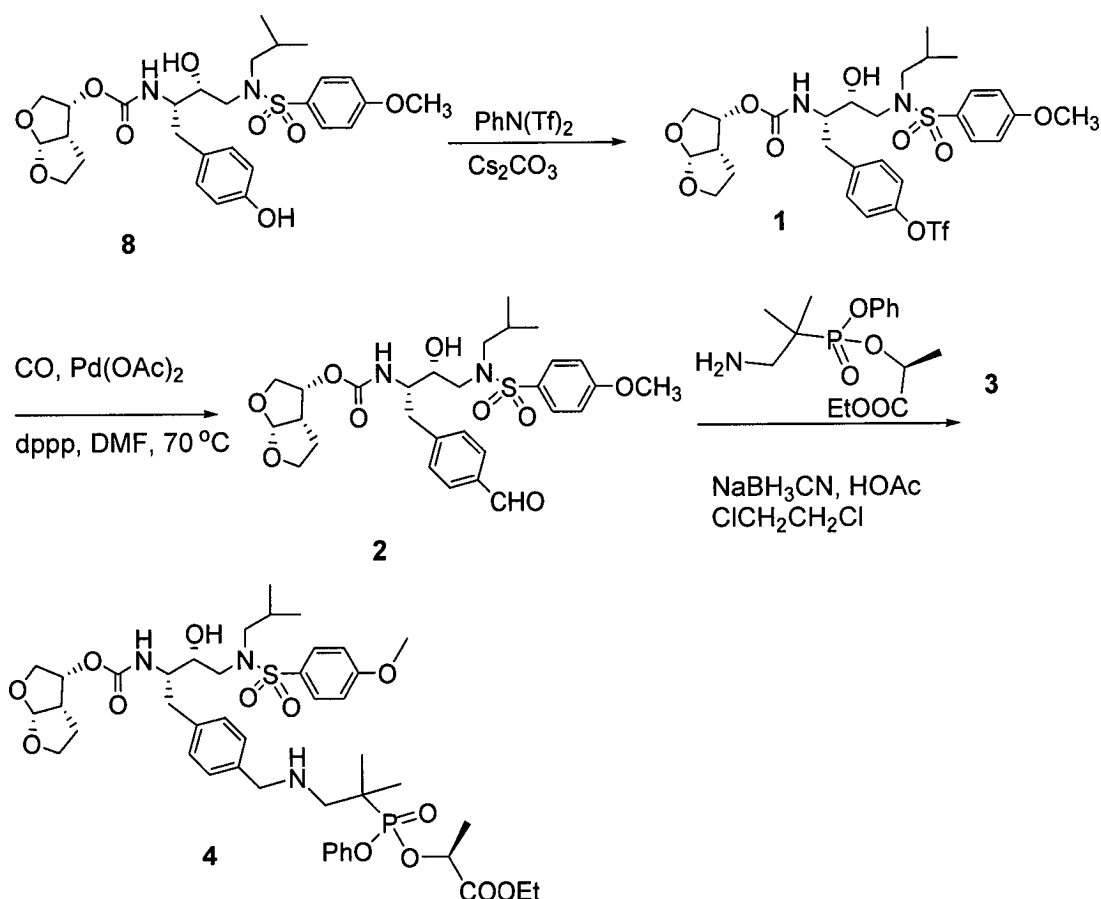
[0879] Synthese von Bislactat 36: Eine Lösung von Phosphonsäure 11 (100 mg, 0.15 mmol) Isopropyl-(S)-lactat (79 mg, 0.66 mmol) wurde in Pyridin (1 ml) gelöst, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck bei 40–60°C abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von Ph₃P (137 mg, 0.53 mmol) und 2,2'-Dipyridyldisulfid (116 mg, 0.53 mmol) in Pyridin (1 ml) behandelt und bei Raumtemperatur 20h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde an Silicagel (1% zu 5% 2-Propanol/CH₂Cl₂) chromatographiert. Das gereinigte Produkt wurde in Ether gelöst und unter verringertem Druck eingeeengt, um das Bislactat 36 (42 mg, 32%) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05 (m, 3H), 4.25 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.19 (q, 4H), 3.99-3.65 (m überlappend s, 9H), 3.41 (m, 1H), 3.20-2.81 (m, 7H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.58 (m, 6H), 1.26 (m, 12H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 21.1; MS (ESI) 923 (M + Na).

Beispiel 29

[0880] Triflatderivat 1: Eine THF-CH₂Cl₂-Lösung (30ml-10 ml) von 8 (4 g, 6.9 mmol), Cäsiumcarbonat (2.7 g, 8 mmol), und N-Phenyltrifluormethansulfonimid (2.8 g, 8 mmol) wurde über Nacht umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde aufgearbeitet und zur Trockene eingeeengt, um das rohe Triflatderivat 1 zu ergeben.

[0881] Aldehyd 2: Rohes Triflat 1 (4.5 g, 6.9 mmol) wurde in DMF (20 ml) gelöst, und die Lösung wurde entgast (Hochvakuum 2 min, Ar-Spülung, dreimal wiederholen). Pd(OAc)₂ (0.12 g, 0.27 mmol), und Bis(diphenylphosphino)propan (dppp, 0.22 g, 0.27 mmol) wurden zugegeben, und die Lösung wurde auf 70°C erwärmt. Kohlenmonoxid wurde danach schnell durch die Lösung geleitet, dann unter 1 Atmosphäre Kohlenmonoxid. Zu dieser Lösung wurden langsam TEA (5.4 ml, 38 mmol) und Triethylsilan (3 ml, 18 mmol) gegeben. Die entstandene Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. die Reaktionsmischung wurde aufgearbeitet, und an Silicagelsäulenchromatographie gereinigt, um den Aldehyd 2 (2.1 g, 51%) zu erhalten (Hostetler et al. J. Org. Chem. 1999. 64, 178–185).

[0882] Lactat-Prodrug 4: Verbindung 4 wurde hergestellt, wie obenstehend in der Prozedur für 3a-e beschrieben, durch reduzierende Aminierung von 2 und 3 mit NaBH₃CN in 1,2-Dichlorethan in Gegenwart von HOAc.



Beispiel 30

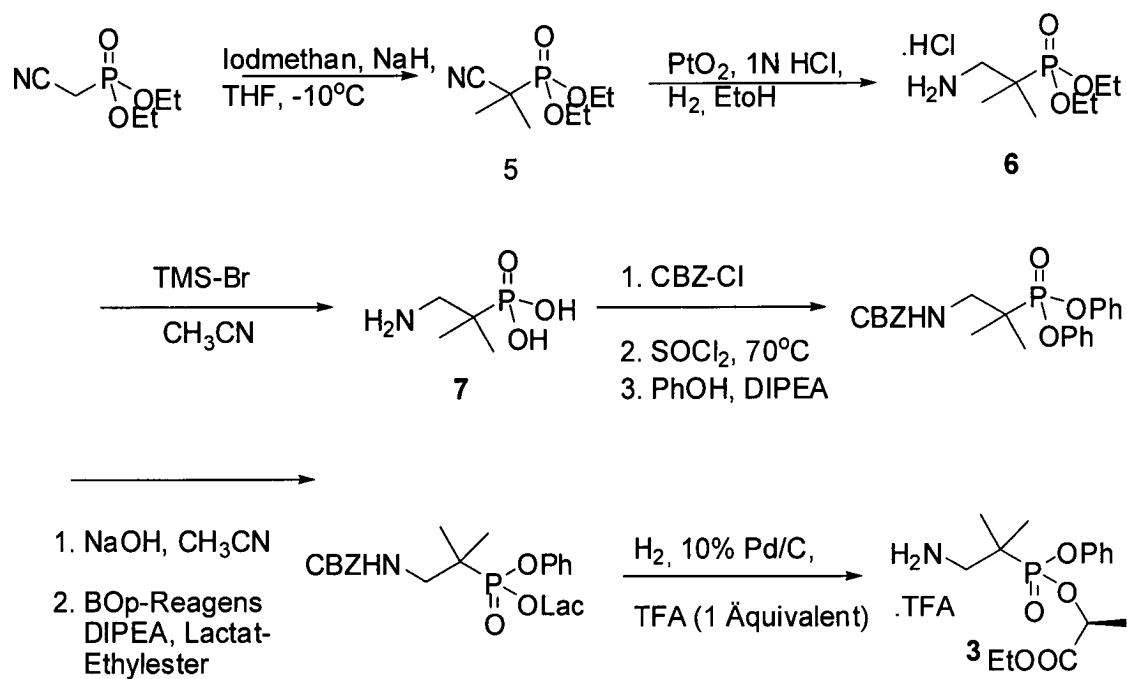
Herstellung von 3

[0883] Diethyl(cyano(dimethyl)methyl)phosphonat 5: Eine Lösung von NaH (3.4 g einer 60%-igen öligen Dispersion, 85 mmol) in THF (30 ml) wurde auf -10°C gekühlt, gefolgt von der Zugabe von Diethyl(cyanoethyl)phosphonat (5g, 28.2 mmol) und Jodmethan (17 g, 112 mmol). Die entstandene Lösung wurde bei -10°C 2h gerührt, danach 1h bei 0°C, und gereinigt, um das Dimethylderivat 5 (5 g, 86%) zu ergeben.

[0884] Diethyl(2-amino-1,1-dimethyl-ethyl)phosphonat 6: Verbindung 5 wurde zum Aminderivat 6 mit dem beschriebenen Verfahren (J. Med. Chem. 1999, 42, 5010–5019) reduziert. Eine Lösung von Ethanol (150 ml) und wässriger 1N HCl (22 ml) von 5 (2.2 g, 10.7 mmol) wurde bei Normaldruck in Gegenwart von PtO₂ (1.25 g) bei Raumtemperatur über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde durch eine Celitebett abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedunstet, um das Rohprodukt 6 (2.5g, als HCl-Salz) zu erhalten.

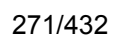
[0885] 2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl-Phosphonsäure 7: Eine Lösung des rohen 6 (2.5 g) in CH₃CN (30 ml) wurde auf 0°C gekühlt und mit TMSBr (8 g, 52 mmol) 5 h lang behandelt. Die Reaktionsmischung wurde mit Methanol 1.5 hr bei Raumtemperatur gerührt, eingedunstet, mit Methanol aufgenommen und zur Trockene eingedunstet, um das rohe 7 zu erhalten, welches für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0886] Lactat-phenyl(2-amino-1,1-dimethyl-ethyl)phosphonat 3: Verbindung 3 wurde hergestellt gemäß der in einem vorhergehenden Schema beschriebenen Prozedur zur Herstellung eines Lactat-phenyl-2-aminoethylphosphonats. Verbindung 7 wurde mit CBZ geschützt, gefolgt von der Umsetzung mit Thionylchlorid bei 70°C. Das CBZ-geschützte Dichlorodat wurde mit Phenol in der Gegenwart von DIPEA behandelt. Entfernen eines Phenols, gefolgt von der Reaktion mit Ethyl-L-lactat führt zum N-CBZ-2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl-phosphonat-Derivat. Hydrierung des N-CBZ-Derivats bei Normaldruck in Gegenwart von 10% Pd/C und einem Äquivalent TFA liefert die Verbindung 3 als TFA-Salz.

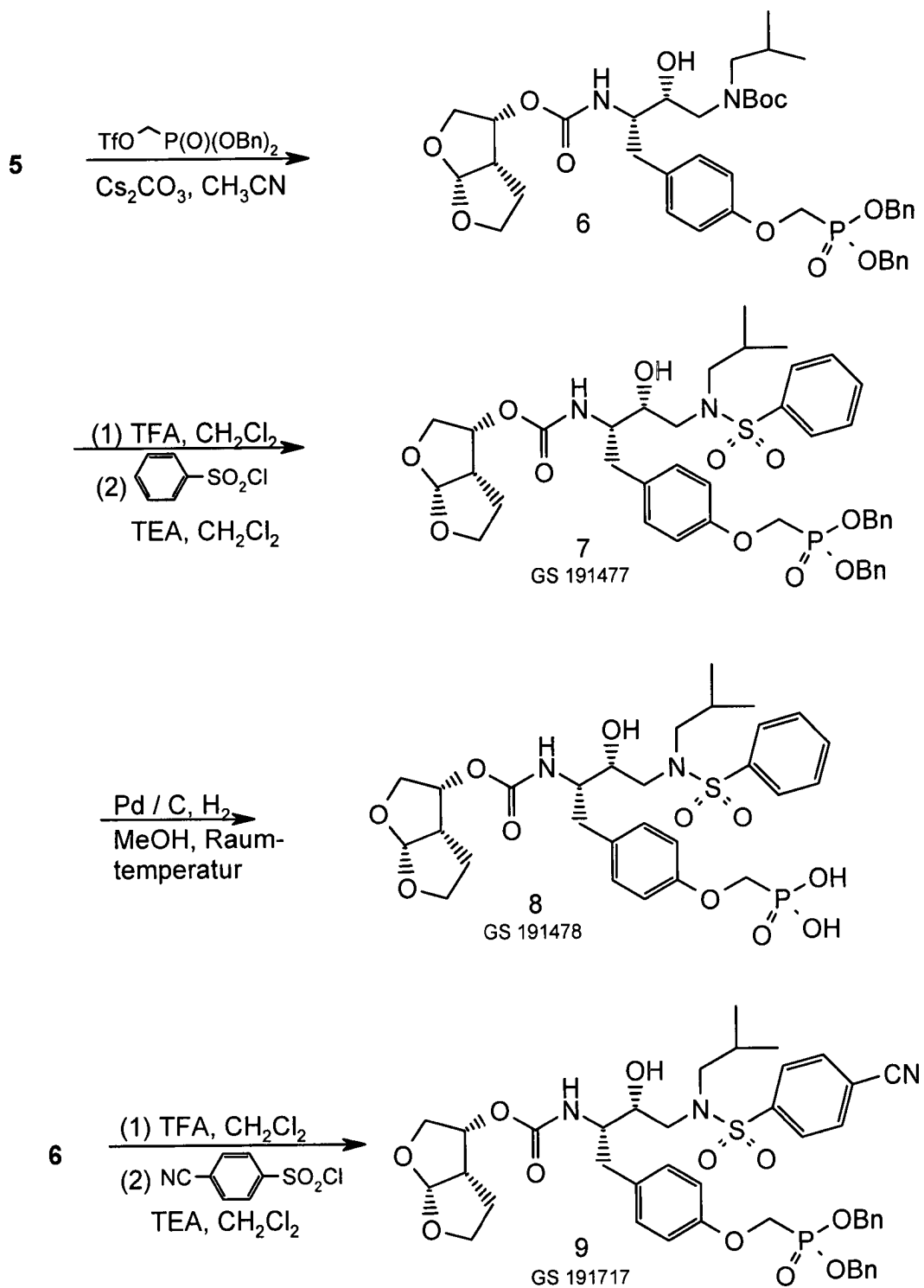


Beispiel-Sektion M

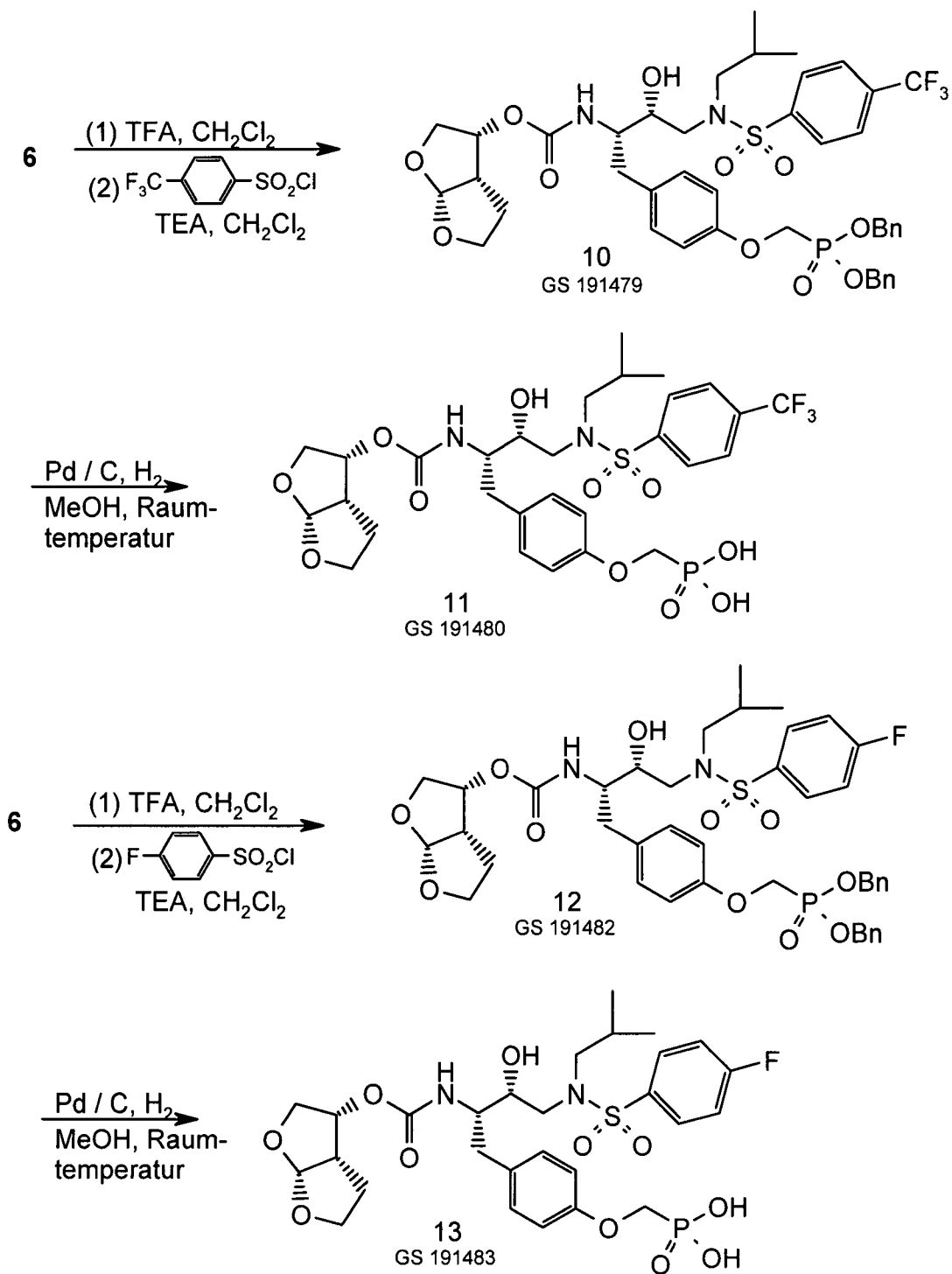
[0887]



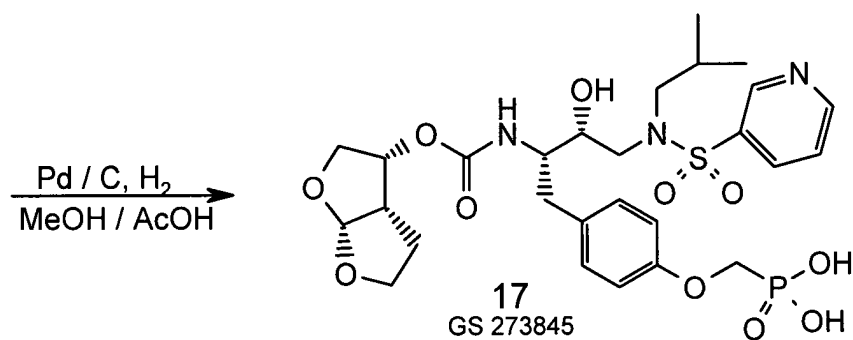
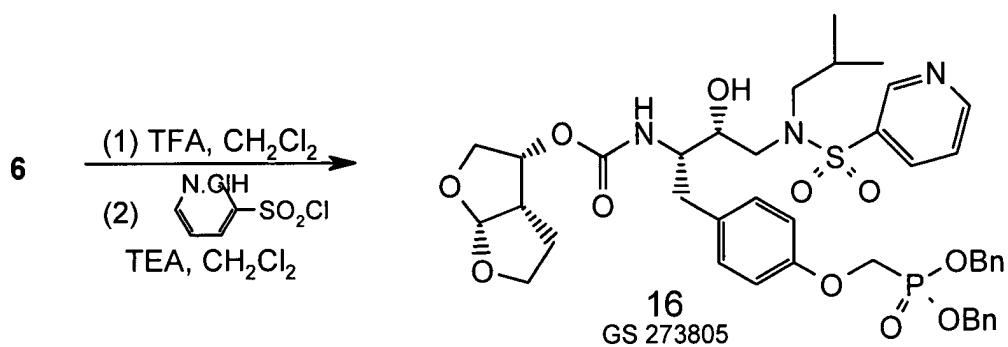
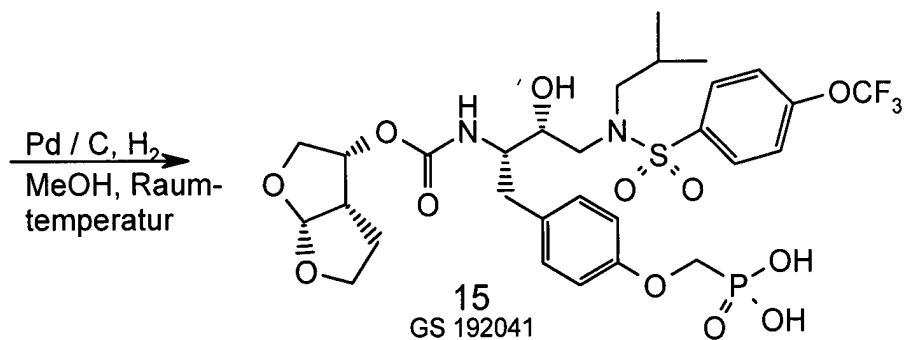
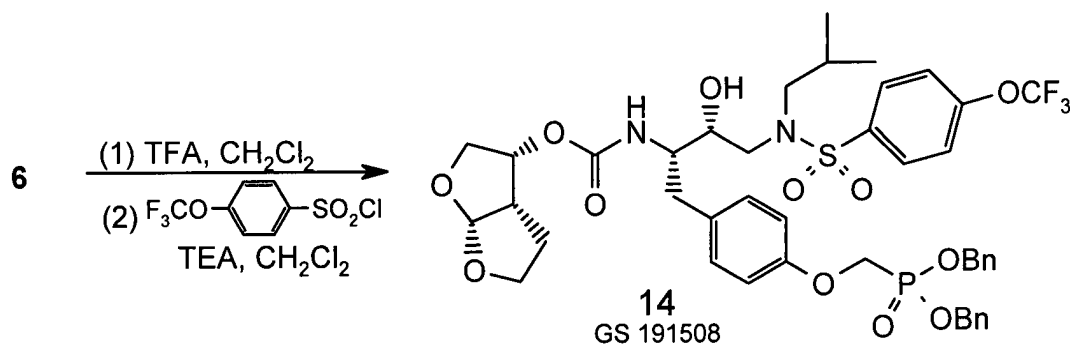
Schema 2



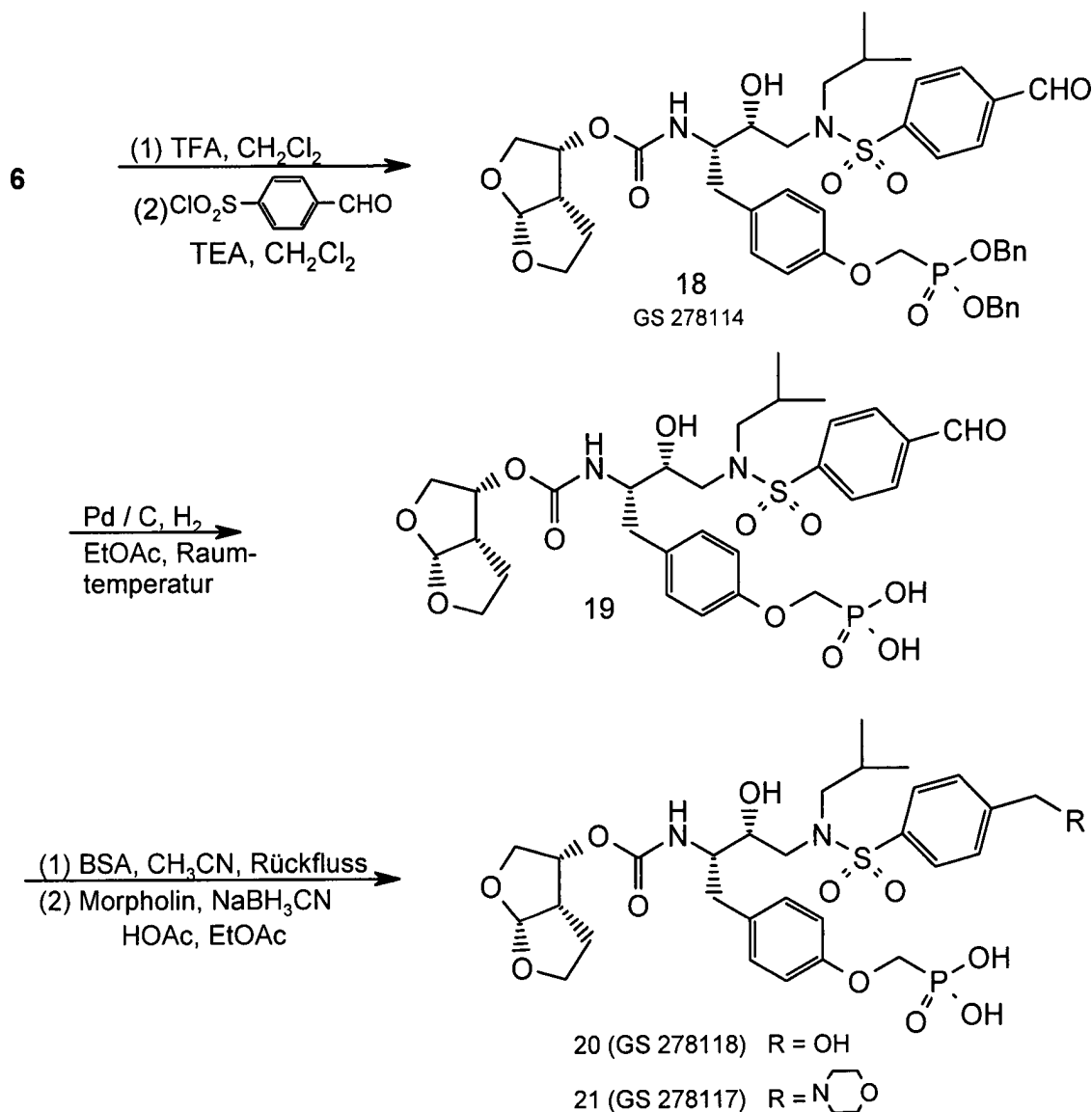
Schema 3



Schema 4



Schema 5



Beispiel 1

[0888] Cbz-Amid 1: Zu einer Suspension von Epoxid (34 g, 92.03 mmol) in 2-Propanol (300 ml) wurde Isobutylamin (91.5 ml, 920 mmol) gegeben, und die Lösung wurde h am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingengt, und der rohe Feststoff wurde unter Vakuum getrocknet, um das Amin (38.7 g, 95%) zu erhalten, welches in CH₂Cl₂ (300 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (18.3 ml, 131 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Benzylchlorformiat (13.7 ml, 96.14 mmol), und die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc und 0.5 M H₃PO₄ verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (1:2-EtOAc:Hexan) gereinigt, um das Cbz-Amid (45.37 g, 90%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 2

[0889] Amin 2: Eine Lösung von Cbz-Amid 1 (45.37 g, 78.67 mmol) in CH₂Cl₂ (160 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure (80 ml) behandelt. Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur gebracht. Flüchtige Anteile wurden unter verringertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0.5 N NaOH verteilt. Die organische Phase wurde mit 0.5 N NaOH (2 ×), Wasser (2 ×) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt, um das Amin (35.62 g, 95%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 3

[0890] Carbamat 3: Zu einer Lösung von Amin 2 (20.99 g, 44.03 mmol) in CH₃CN (250 ml) wurden bei 0°C (3R, 3aR, 6aS)-Hexahydrofuro[2, 3-b]furan-2-yl 4-nitrophenylcarbonat (13.00 g, 44.03 mmol, hergestellt nach Ghosh et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 3278.), N,N-Diisopropylethylamin (15.50 ml, 88.06 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (1.08 g, 8.81 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C 30 min gerührt und danach über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel der Reaktion wurde unter verringertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0.5 N NaOH verteilt. Die organische Phase wurde mit 0.5 N NaOH (2 ×), 5 % Citronensäure (2 ×) und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Carbamat (23.00 g, 83%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 4

[0891] Amin 4: Zu einer Lösung von 3 (23.00 g, 36.35 mmol) in EtOH (200 ml) und EtOAc (50 ml) wurde 20% Pd(OH)₂/C (2.30 g) gegeben. Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und unter Vakuum getrocknet, um das Amin (14.00 g, 94%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 5

[0892] Phenol 5: Zu einer Lösung von Amin 4 (14.00 g, 34.27 mmol) in H₂O (80 ml) und 1,4-Dioxan (80 ml) wurden bei 0°C Na₂CO₃ (5.09 g, 47.98 mmol) und Di-tert-butyldicarbonat (8.98 g, 41.13 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C 2 h gerührt und danach über 30 min auf Raumtemperatur gebracht. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und H₂O verteilt. Die organische Schicht wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Phenol (15.69 g, 90%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 6

[0893] Dibenzylphosphonat 6: Zu einer Lösung von Phenol 5 (15.68 g, 30.83 mmol) in CH₃CN (200 ml) wurden Cs₂CO₃ (15.07 g, 46.24 mmol) und Triflat (17.00 g, 40.08 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt, das Salz wurde abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Dibenzylphosphonat (15.37 g, 73%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 7

[0894] Sulfonamid 7: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 6 (0.21 g, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.25 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur gebracht. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.15 ml, 1.04 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit Benzolsulfonylchlorid (47 mg, 0.26 mmol). Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und das Produkt wurde zwischen CH₂Cl₂ und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Sulfonamid 7 (0.12 g, 55%, GS 191477) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.79 (dd, 2H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 10H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.18 (m, 4H), 5.05 (m, 1H), 4.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.0-3.67 (m, 7H), 3.15-2.8 (m, 7H), 1.84 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 20.36.

Beispiel 8

[0895] Phosphonsäure 8: Zu einer Lösung von 7 (70 mg, 0.09 mmol) in MeOH (4 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und unter Vakuum getrocknet, um die Phosphonsäure (49 mg, 90% GS 191478) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.83 (dd, 2H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.95-3.68 (m, 6H), 3.44 (dd, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.99-2.84 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 17.45.

Beispiel 9

[0896] Sulfonamid 9: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 6 (0.24 g, 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.25 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 \times) und Chloroform (2 \times) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.17 ml, 1.20 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid (61.4 mg, 0.30 mmol). Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Sulfonamid 9 (0.20 g, 77%, GS 191717) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36 (m, 10H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.2-4.9 (m, 5H), 4.8 (d, 1H), 4.2 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.99 (m 1H), 3.94 (m, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.48 (breit, s, 1H), 3.18-2.78 (m, 7H), 1.87 (m, 1H), 1.66-1.47 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.3.

Beispiel 10

[0897] Sulfonamid 10: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 6 (0.23 g, 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.25 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 \times) und Chloroform (2 \times) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.16 ml, 1.17 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Trifluormethylbenzolsulfonylchlorid (72 mg, 0.29 mmol). Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Sulfonamid (0.13 g, 50%, GS 191479) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36 (m, 10H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.20-4.89 (m, 6H), 4.20 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.19-2.78 (m, 7H), 1.86 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.3.

Beispiel 11

[0898] Phosphonsäure 11: Zu einer Lösung von 10 (70 mg, 0.079 mmol) in MeOH (4 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und unter Vakuum getrocknet, um die Phosphonsäure (50 mg, 90%, GS 191480) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8.03 (dd, 2H), 7.90 (dd, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.94-3.72 (m, 6H), 3.48 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 3H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 17.5.

Beispiel 12

[0899] Sulfonamid 12: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 6 (0.23 g, 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.25 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 \times) und Chloroform (2 \times) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und auf 0°C

gekühlt wurde. Triethylamin (0.16 ml, 1.17 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid (57 mg, 0.29 mmol). Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Sulfonamid (0.13 g, 55%, GS 191482) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.81 (m, 2H), 7.38 (m, 10H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.17 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.20 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.6 (breit, s, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.03-2.79 (m, 6H), 1.86 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 20.3.

Beispiel 13

[0900] Phosphonsäure 13: Zu einer Lösung von 12 (70 mg, 0.083 mmol) in MeOH (4 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und unter Vakuum getrocknet, um die Phosphonsäure (49 mg, 90%, GS 191483) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7.89 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.9 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.85-3.7 (m, 5H), 3.43 (dd, 1H), 3.15-2.87 (m, 5H), 2.48 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.59-1.36 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CD_3OD) δ 17.5.

Beispiel 14

[0901] Sulfonamid 14: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 6 (0.21 g, 0.26 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.25 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 \times) und Chloroform (2 \times) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.15 ml, 1.04 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Trifluormethoxybenzolsulfonylchlorid (69 mg, 0.26 mmol). Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Sulfonamid (0.17 g, 70%, GS 191508) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.36 (m, 12H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.16 (m, 4H), 5.03 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.2 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.59 (breit, s, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 3H), 2.96-2.78 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.66-1.5 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 20.3.

Beispiel 15

[0902] Phosphonsäure 15: Zu einer Lösung von 14 (70 mg, 0.083 mmol) in MeOH (4 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und unter Vakuum getrocknet, um die Phosphonsäure (50 mg, 90%, GS 192041) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7.95 (dd, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.17 (dd, 2H), 6.92 (dd, 2H), 5.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.82-3.7 (m, 5H), 3.44 (m, 1H), 3.19-2.9 (m, 5H), 2.48 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CD_3OD) δ 17.4.

Beispiel 16

[0903] Sulfonamid 16: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 6 (0.59 g, 0.76 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.25 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 \times) und Chloroform (2 \times) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde.

[0904] Triethylamin (0.53 ml, 3.80 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit dem Chlorwas-

serstoffsalt von 3-Pyridinylsulfonylchlorid (0.17 g, 0.80 mmol, hergestellt nach Karaman, R. et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4889). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und über 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH₂Cl₂ und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (4% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Sulfonamid (0.50 g, 80%, GS 273805) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.0 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.8 (dd, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.36 (m, 10H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.18 (m, 4H), 5.06 (m, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.1-2.83 (m, 5H), 2.76 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 20.3.

Beispiel 17

[0905] Phosphonsäure 17: Zu einer Lösung von 16 (40 mg, 0.049 mmol) in MeOH (3 ml) und AcOH (1 ml) wurde 10% Pd/C (10 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und unter Vakuum getrocknet, um die Phosphonsäure (28 mg, 90%, GS 273845) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.77 (breit, s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 5.6 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.15 (d, 2H), 3.97-3.7 (m, 6H), 3.45-2.89 (m, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.6-1.35 (m, 2H), 0.9 (m, 6H).

Beispiel 18

[0906] Sulfonamid 18: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 6 (0.15 g, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (0.60 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.30 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH₂Cl₂ (2 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.11 ml, 0.76 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Formylbenzolsulfonylchlorid (43 mg, 0.21 mmol). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH₂Cl₂ und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Sulfonamid (0.13 g, 80%, GS 278114) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.1 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (m, 10H), 7.13 (m, J = 8.1 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.17 (m, 4H), 5.06 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.2 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.18-2.87 (m, 5H), 2.78 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 20.3.

Beispiel 19

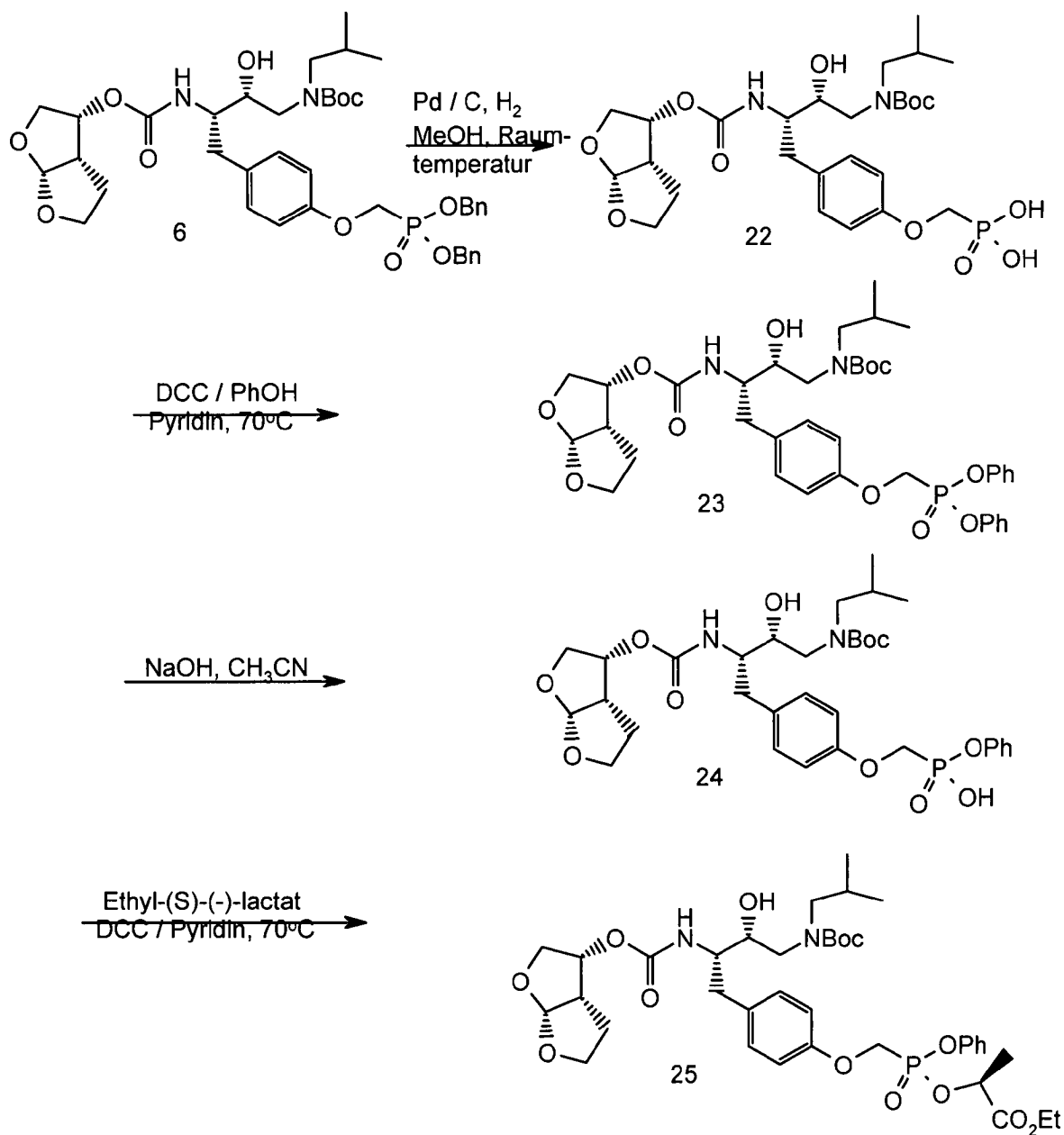
[0907] Phosphonsäure 19: Zu einer Lösung von 18 (0.12 g, 0.15 mmol) in EtOAc (4 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und unter Vakuum getrocknet, um die Phosphonsäure (93 mg, 95 als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 20

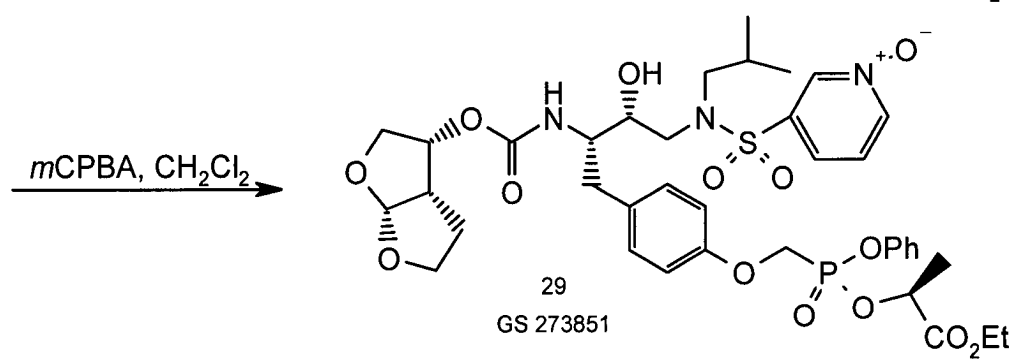
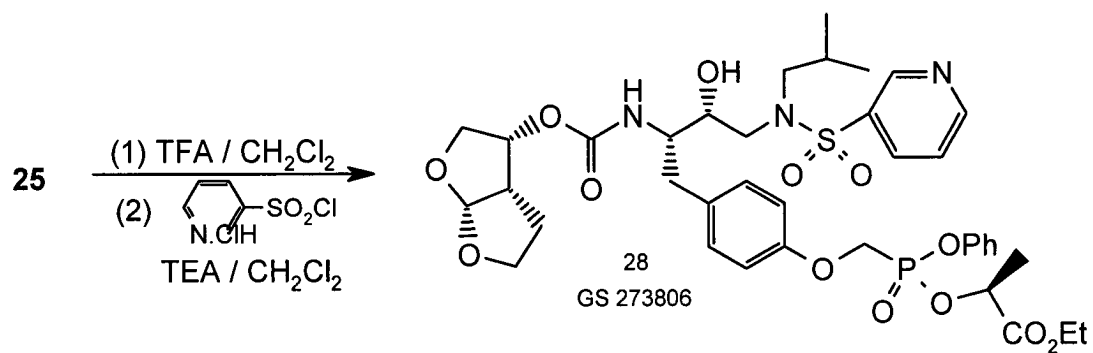
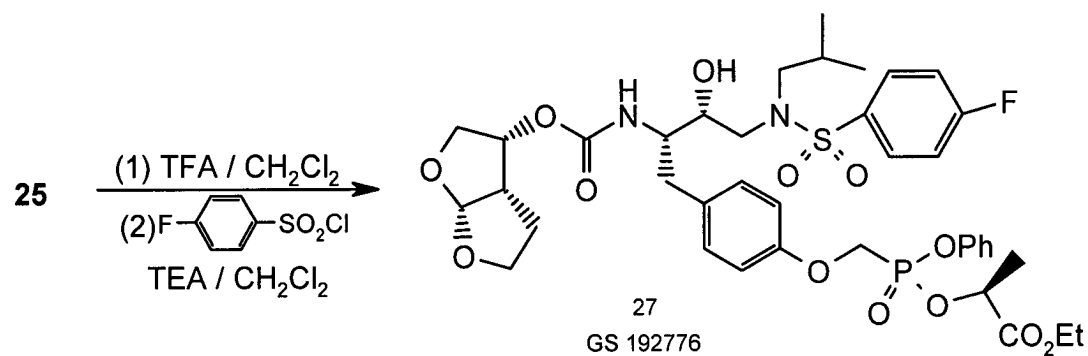
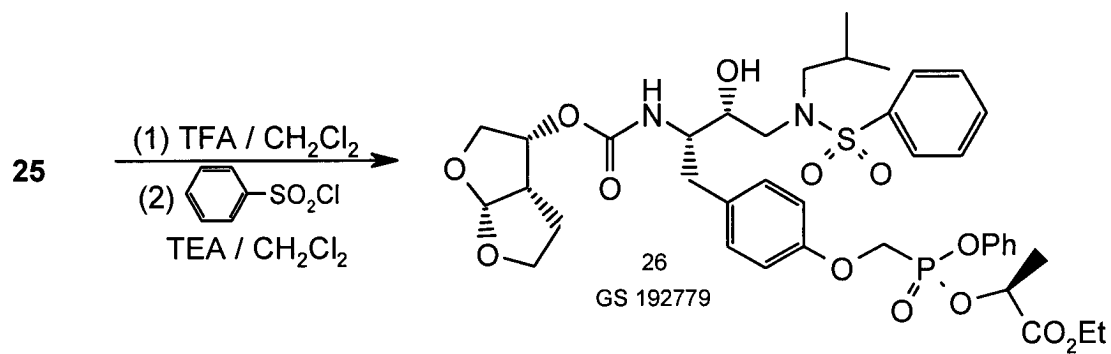
[0908] Phosphonsäuren 20 und 21: Verbindung 19 (93 mg, 0.14 mmol) wurde in CH₃CN (2 ml) gelöst. N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA, 0.28 g, 1.4 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde am Rückfluss 1 h erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol und Chloroform coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um ein halbfestes Material zu ergeben, das in EtOAc (2 ml) gelöst wurde. Morpholin (60 µl, 0.9 mmol), AcOH (32 µl, 0.56 mmol), und NaBH₃CN (17 mg, 0.28 mmol) wurden zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit H₂O gequench, 2 h gerührt, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit HPLC gereinigt, um die Phosphonsäure 20 (10 mg, GS 278118) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.7 (s, 2H), 4.15 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.82-3.7 (m, 5H), 3.43 (dd, 1H), 3.11-2.89 (m, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.6-1.35 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CD₃OD) δ 17.3.

[0909] Phosphonsäure 21 (15 mg, GS 278117) als ein weißer Feststoff: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.8-7.7 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.20 (dd, 2H), 3.98-3.68 (m, 9H), 3.3-2.92 (m, 11 H), 2.6 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 16.2.

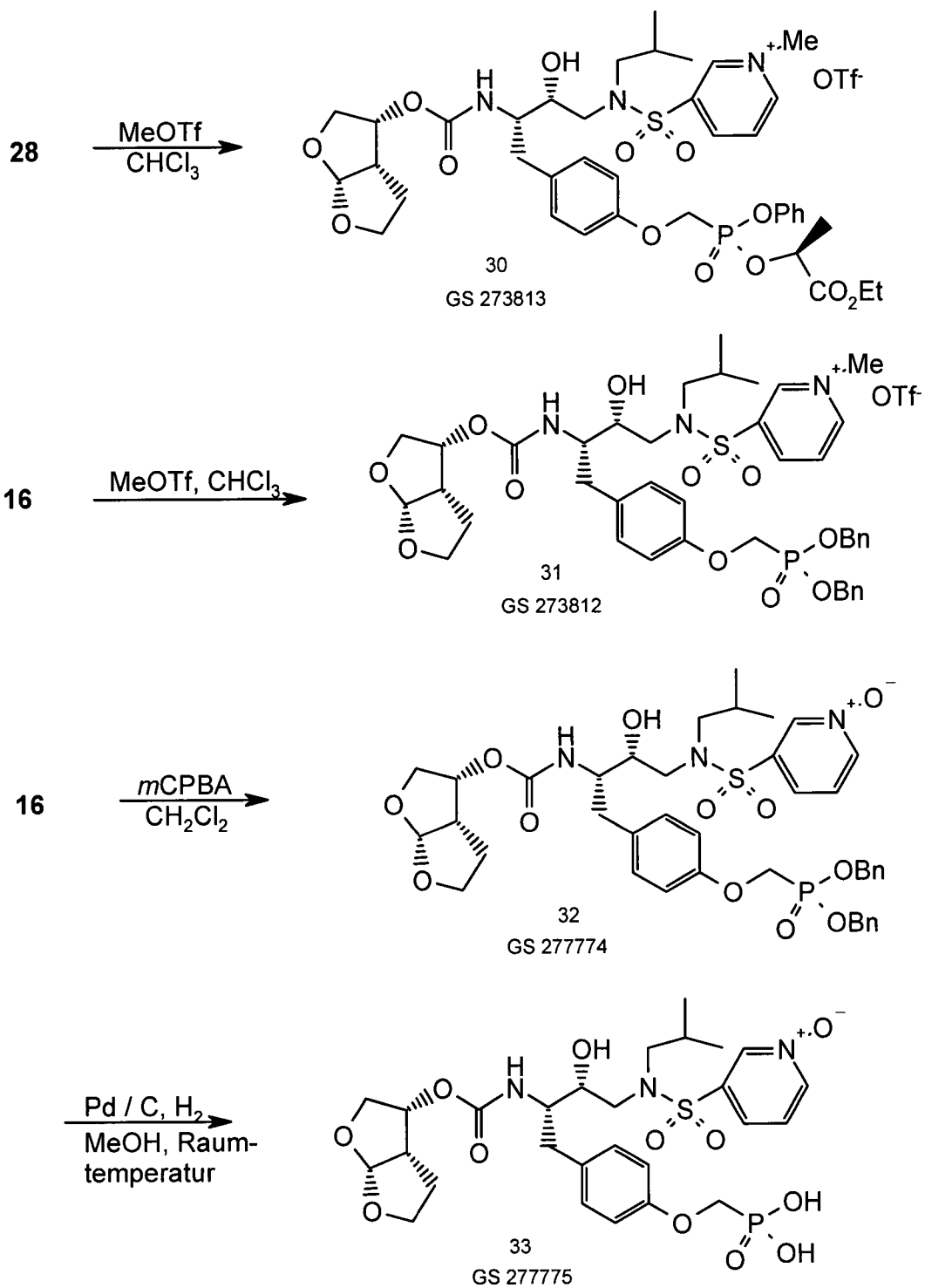
Schema 6



Schema 7

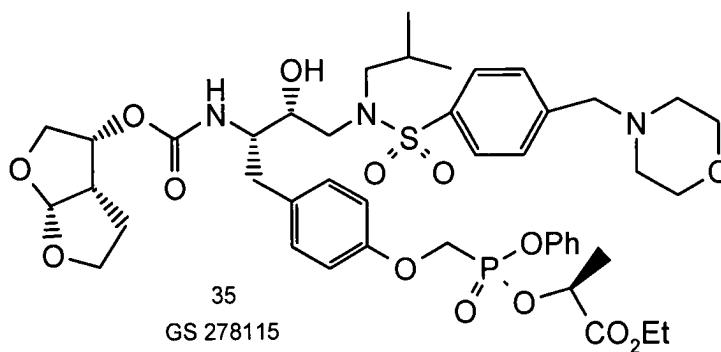
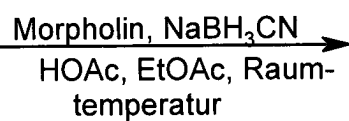
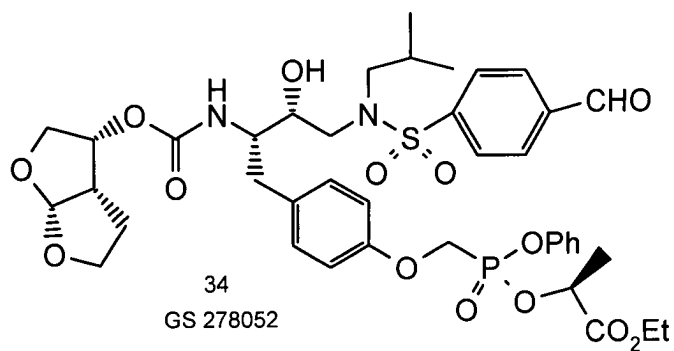
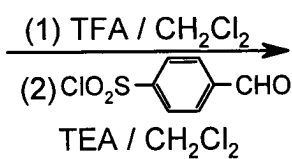


Schema 8

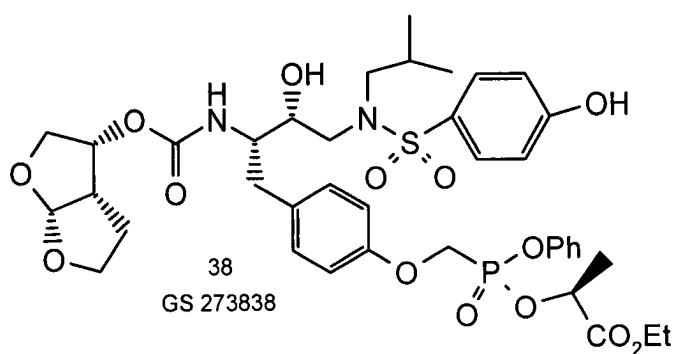
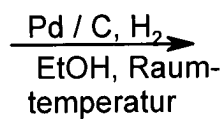
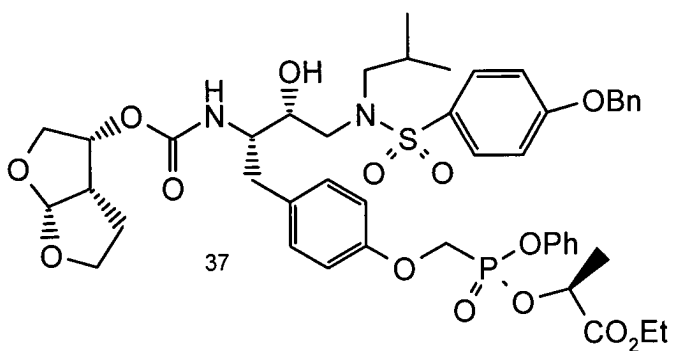
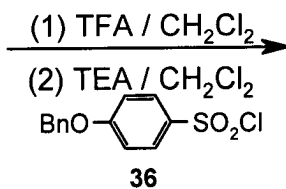


Schema 9

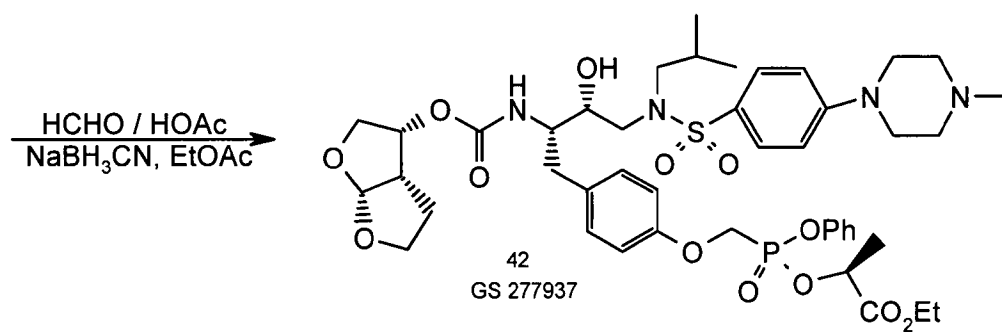
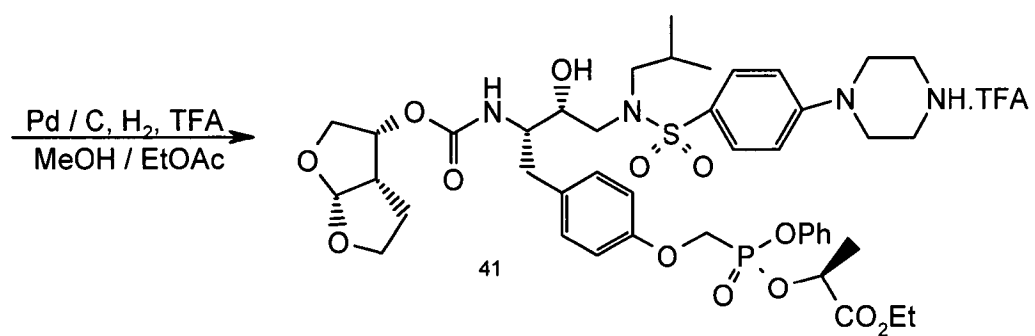
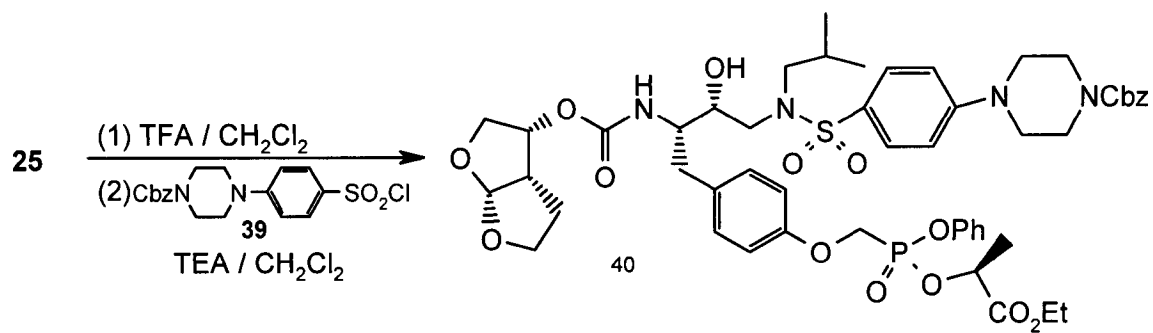
25



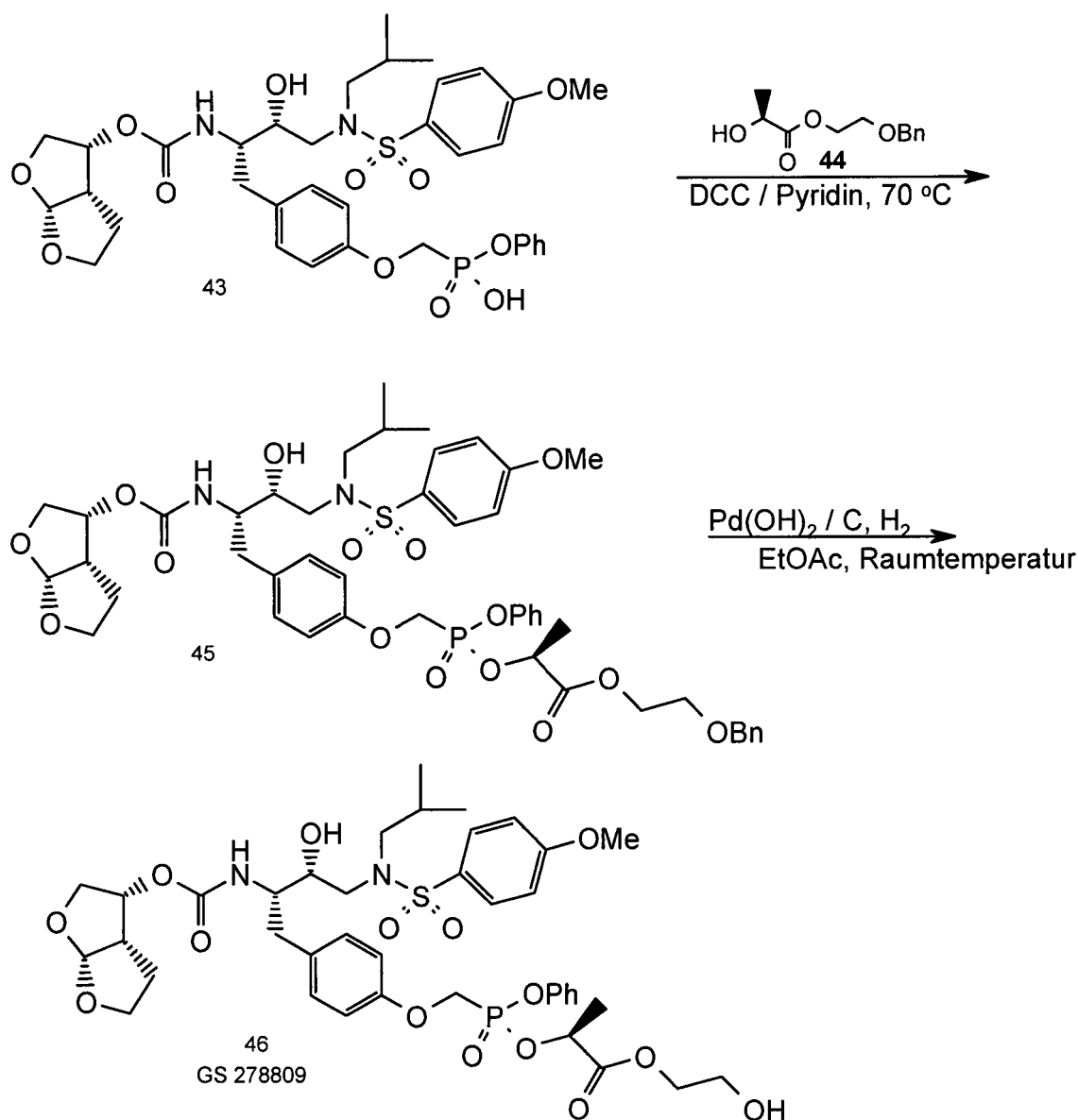
25



Schema 10



Schema 11



Beispiel 21

[0910] Phosphonsäure 22: Zu einer Lösung von Dibenzylphosphonat 6 (5.00 g, 6.39 mmol) in EtOH (100 ml) wurde 10% Pd/C (1.4 g) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und unter Vakuum getrocknet, um die Phosphonsäure (3.66 g, 95%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 22

[0911] Diphenylphosphonat 23: Eine Lösung von 22 (3.65 g, 6.06 mmol) und Phenol (5.70 g, 60.6 mmol) in Pyridin (30 ml) wurde auf 70 °C erwärmt, und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (5.00 g, 24.24 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 70 °C 2 h gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt. EtOAc wurde zugegeben und das Nebenprodukt 1,3-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und in CH_3CN (20 ml) bei 0 °C gelöst. Die Mischung wurde mit DOWEX 50W \times 8-400 Ionenaustauscherharz behandelt und 30 min bei 0 °C gerührt. Das Harz wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Diphenylphosphonat (2.74 g, 60%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 23

[0912] Monophosphonsäure 24: Zu einer Lösung von 23 (2.74 g, 3.63 mmol) in CH_3CN (40 ml) wurde bei 0 °C

1 N NaOH (9.07 ml, 9.07 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C 1 h gerührt. DOWEX 50W × 8-400 Ionenaustauscherharz wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 30 min bei 0°C gerührt. Das Harz wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde mit Toluol coevaporiert. Das Rohprodukt wurde mit EtOAc/Hexan (1/2) trituriert, um die Monophosphonsäure (2.34 g, 95%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 24

[0913] Monophospholactat 25: Eine Lösung von 24 (2.00 g, 2.95 mmol) und Ethyl-(S)-(-)-lactat (1.34 ml, 11.80 mmol) in Pyridin (20 ml) wurde auf 70°C erwärmt, und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (2.43 g, 11.80 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 70°C 2 gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc suspendiert, und 1,3-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Produkt wurde zwischen EtOAc und 0.2N HCl verteilt. Die EtOAc-Schicht wurde mit 0.2N HCl, H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Monophospholactat (1.38 g, 60%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 25

[0914] Monophospholactat 26: Eine Lösung von 25 (0.37 g, 0.48 mmol) in CH₂Cl₂ (0.80 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.40 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.27 ml, 1.92 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit Benzolsulfonylchlorid (84 mg, 0.48 mmol). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH₂Cl₂ und 0,2N HCl verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Monophospholactat (0.33 g, 85%, GS 192779, 1:1 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.78 (dd, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.38-7.18 (m, 7H), 6.93 (dd, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.18-4.93 (m, 3H), 4.56-4.4 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.1-3.7 (m, 6H), 3.17 (m, 1H), 3.02-2.8 (m, 6H), 1.84 (m, 1H), 1.82-1.5 (m, 5H), 1.27 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.4, 15.3.

Beispiel 26

[0915] Monophospholactat 27: Eine Lösung von 25 (0.50 g, 0.64 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.5 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH₂Cl₂ (4 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.36 ml, 2,56 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid (0.13 g, 0.64 mmol). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH₂Cl₂ und 0,2N HCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Monophospholactat (0.44 g, 81%, GS 192776, 3:2 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80 (m, 2H), 7.38-7.15 (m, 9H), 6.92 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.2-4.9 (m, 3H), 4.57-4.4 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.1-3.7 (m, 6H), 3.6 (breit, s, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.02-2.75 (m, 6H), 1.85 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 5H), 1.26 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.3, 15.2.

Beispiel 27

[0916] Monophospholactat 28: Eine Lösung von 25 (0.50 g, 0.64 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.5 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.45 ml, 3,20 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit dem Chlorwasserstoffsaltz des 3-Pyridinylsulfonylchlorids (0.14 g, 0.65 mmol). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach

30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und H_2O verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (4% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.41 g, 79%, GS 273806, 1:1 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 9.0 (s, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.38-7.15 (m, 7H), 6.92 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.18-4.95 (m, 3H), 4.6-4.41 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 6H), 3.23-2.8 (m, 7H), 1.88 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 5H), 1.26 (m, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 17.3, 15.3.

Beispiel 28

[0917] Monophospholactat 29: Eine Lösung von Verbindung 28 (0.82 g, 1.00 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) wurde bei 0°C mit mCPBA (1.25 Äquivalente) behandelt. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und über weitere 6 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Mischung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (10% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.59 g, 70%, GS 273851, 1:1 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.63 (dd, 1H), 8.3 (dd, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38-7.13 (m, 7H), 6.92 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.2-5.05 (m, 2H), 4.57-4.4 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.0-3.73 (m, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.0 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.7-1.49 (m, 5H), 1.26 (m, 3H), 0.91 (m, 6H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 17.3, 15.3.

Beispiel 29

[0918] Monophospholactat 30: Eine Lösung von Verbindung 28 (71 mg, 0.087 mmol) in CHCl_3 (1 ml) wurde mit MeOTf (18 mg, 0.11 mmol) behandelt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und mit Toluol (2 \times) und CHCl_3 (2 \times) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Monophospholactat (81 mg, 95%, GS 273813, 1:1 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 9.0 (dd, 1H), 8.76 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 7.35-7.1 (m, 7H), 6.89 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.25-5.0 (m, 3H), 4.6-4.41 (m, 5H), 4.2 (m, 2H), 3.92-3.72 (m, 6H), 3.28 (m, 2H), 3.04-2.85 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.62-1.5 (m, 5H), 1.25 (m, 3H), 0.97 (m, 6H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 17.4, 15.4.

Beispiel 30

[0919] Dibenzylphosphonat 31: Eine Lösung von Verbindung 16 (0.15 g, 0.18 mmol) in CHCl_3 (2 ml) wurde mit MeOTf (37 mg, 0.23 mmol) behandelt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und mit Toluol (2 \times) und CHCl_3 (2 \times) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Dibenzylphosphonat (0.17 g, 95%, GS 273812) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 9.0 (dd, 1H), 8.73 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.35 (m, 10H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.61 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.2-4.96 (m, 6H), 4.54 (s, 3H), 4.2 (dd, 2H), 3.92-3.69 (m, 6H), 3.3 (m, 2H), 3.04-2.6 (m, 5H), 1.97 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 0.98 (m, 6H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 20.4.

Beispiel 31

[0920] Dibenzylphosphonat 32: Eine Lösung von Verbindung 16 (0.15 g, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) wurde bei 0°C mit mCPBA (1.25 Äquivalente) behandelt. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und danach über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen 10% 2-Propanol/ CH_2Cl_2 und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (10% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Dibenzylphosphonat (0.11 g, 70%, GS 277774) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.64 (m, 1H), 8.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (m, 11 H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.22-5.02 (m, 6H), 4.21 (dd, 2H), 3.99-3.65 (m, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.03-2.73 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 0.91 (m, 6H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 20.3.

Beispiel 32

[0921] Phosphonsäure 33: Zu einer Lösung von Dibenzylphosphonat 32 (0.1 g, 0.12 mmol) in MeOH (4 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und

mittels HPLC gereinigt, um die Phosphonsäure (17 mg, GS 277775) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.08 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.93-3.69 (m, 6H), 3.4-2.9 (m, 7H), 2.5 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.6-1.35 (m, 2H), 0.92 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 15.8.

Beispiel 33

[0922] Monophospholactat 34: Eine Lösung von 25 (2.50 g, 3.21 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (2.5 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Zimmertemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (30 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (1.79 ml, 12.84 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Formylbenzol-sulfonylchlorid (0.72 g, 3.53 mmol). Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und 5% HCl verteilt. Die organische Phase wurde mit H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (2.11 g, 77%, GS 278052, 1:1 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38-7.15 (m, 7H), 6.94 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 5.18-4.91 (m, 3H), 4.57-4.4 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.0-3.69 (m, 6H), 3.57 (breit, s, 1H), 3.19-2.8 (m, 7H), 1.87 (m, 1H), 1.69-1.48 (m, 5H), 1.25 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.3, 15.2.

Beispiel 34

[0923] Monophospholactat 35: Eine Lösung von 34 (0.60 g, 0.71 mmol) und Morpholin (0.31 ml, 3.54 mmol) in EtOAc (8 ml) wurde mit HOAc (0.16 ml, 2.83 mmol) und NaBH_3CN (89 mg, 1.42 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Das Produkt wurde zwischen EtOAc und H_2O verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (6% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.46 g, 70%, GS 278115, 1:1 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.15 (m, 7H), 6.92 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.2-5.0 (m, 2H), 4.57-4.4 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.97-3.57 (m, 12H), 3.2-2.78 (m, 7H), 2.46 (breit, s, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.64-1.5 (m, 5H), 1.25 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.3, 15.3.

Beispiel 35

[0924] Monophospholactat 37: Eine Lösung von 25 (0.50 g, 0.64 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (1 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Zimmertemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.45 ml, 3.20 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Benzyloxybenzol-sulfonylchlorid (0.18 g, 0.64 mmol, hergestellt nach Toja, E. et al. Eur. J. Med. Chem. 1991, 26, 403). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und 0,1N HCl verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (4% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.51 g, 85%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 36

[0925] Monophospholactat 38: Zu einer Lösung von 37 (0.48 g, 0.52 mmol) in EtOH (15 ml) wurde 10% Pd/C (0.10 g) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingengt, und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (5% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.38 g, 88%, GS 273838, 1:1 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.86 (dd, 1H), 7.42-7.25 (m, 9H), 6.91 (m, 4H), 5.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.76-4.31 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.12-3.75 (m, 6H), 3.63 (breit, s, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.25 (m, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H),

0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 17.1, 15.7.

Beispiel 37

[0926] Monophospholactat 40: Eine Lösung von 25 (0.75 g, 0.96 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (1 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Zimmertemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (4 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.67 ml, 4.80 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-(4'-Benzyloxycarbonylpiperazinyl)benzolsulfonylchlorid (0.48 g, 1.22 mmol, hergestellt nach Toja, E. et al. *Arzneim. Forsch.* 1994, 44, 501). Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und danach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen 10% 2-Propanol/ CH_2Cl_2 und 0.1 N HCl verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.63 g, 60%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 38

[0927] Monophospholactat 41: Zu einer Lösung von 40 (0.62 g, 0.60 mmol) in MeOH (8 ml) und EtOAc (2 ml) wurde 10% Pd/C (0.20 g) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde mit 1,2 Äquivalenten TFA behandelt, mit CHCl_3 coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Monophospholactat (0.55 g, 90%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 39

[0928] Monophospholactat 42: Eine Lösung von 41 (0.54 g, 0.53 mmol) und Formaldehyd (0.16 ml, 5.30 mmol) in EtOAc (10 ml) wurde mit HOAc (0.30 ml, 5.30 mmol) und NaBH_3CN (0.33 g, 5.30 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Produkt wurde zwischen EtOAc und H_2O verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (6% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (97.2 mg, 20%, GS 277937, 1:1 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38-7.17 (m, 7H), 6.95-6.88 (m, 4H), 5.67 (m, 1H), 5.2-4.96 (m, 2H), 4.57-4.4 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.97-3.64 (m, 8H), 3.49-3.37 (m, 4H), 3.05-2.78 (m, 12H), 1.88-1.62 (m, 3H), 1.58 (m, 3H), 1.25 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 17.3, 15.3.

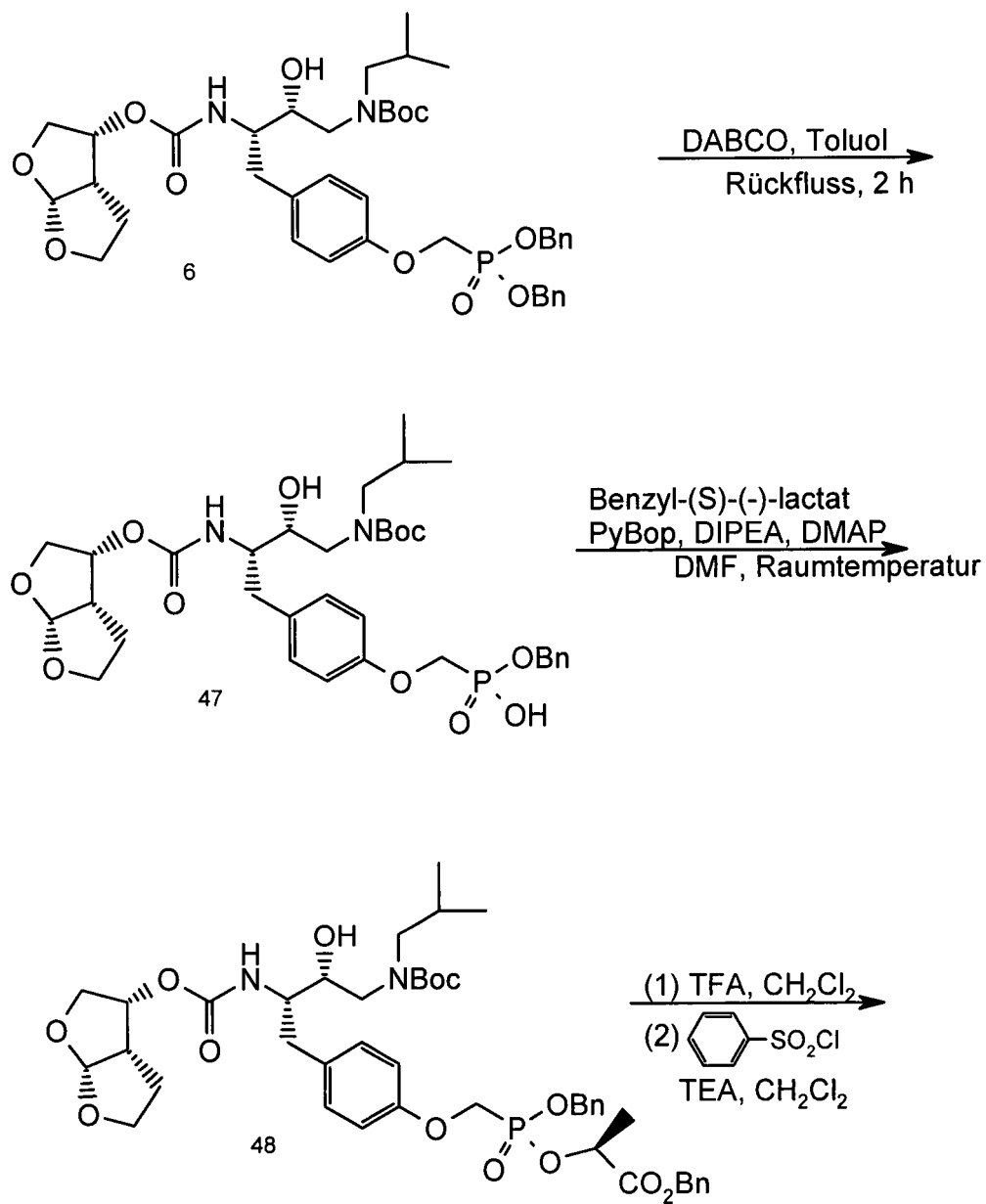
Beispiel 40

[0929] Monophospholactat 45: Eine Lösung von 43 (0.12 g, 0.16 mmol) und Lactat 44 (0.22 g, 1.02 mmol) in Pyridin (1 ml) wurde auf 70°C erwärmt und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (0.17 g, 0.83 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 70°C 4 h gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und 1,3-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Produkt wurde zwischen EtOAc und 0.2 N HCl verteilt. Die EtOAc-Schicht wurde mit 0.2 N HCl, H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (45 mg, 26%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

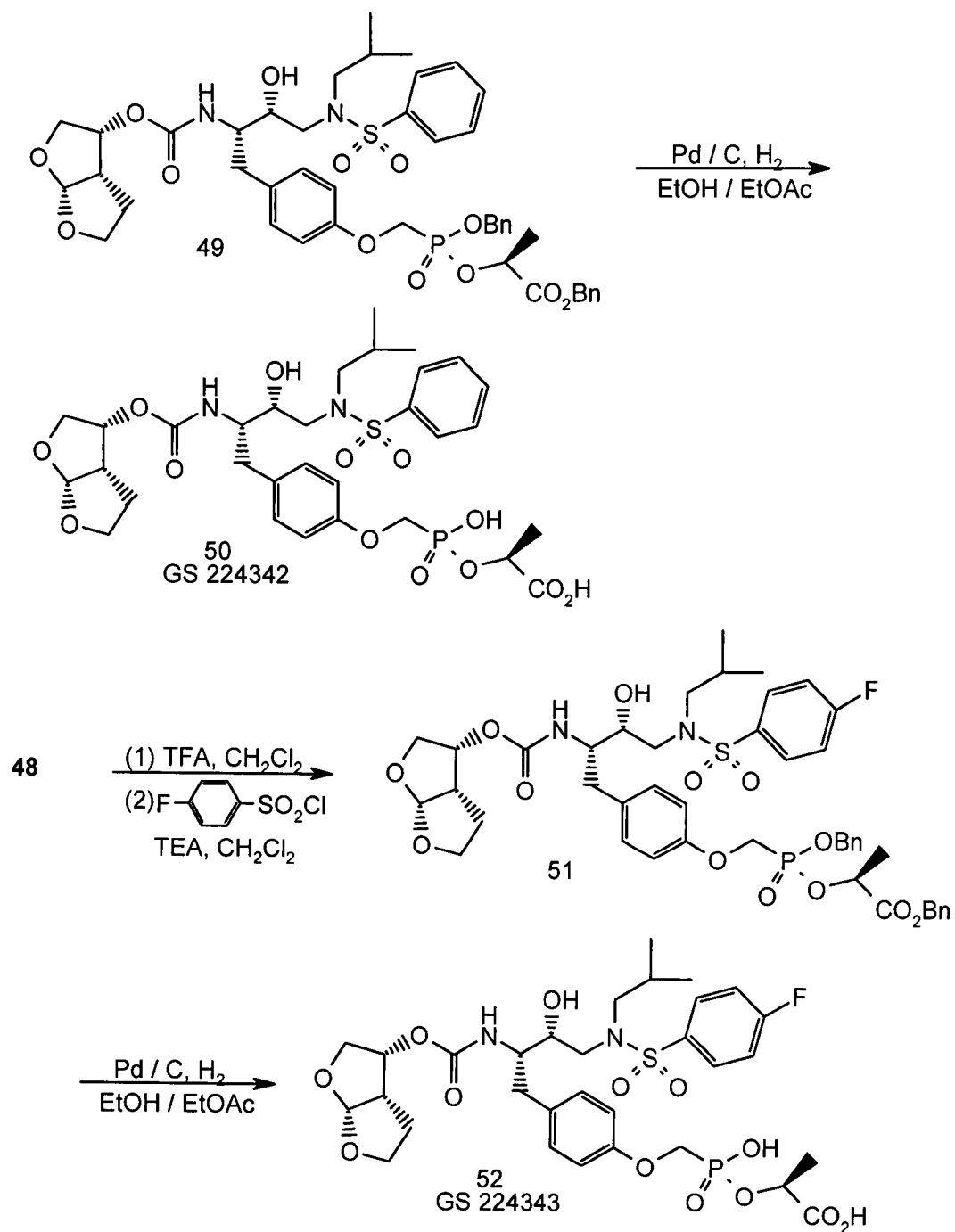
Beispiel 41

[0930] Alkohol 46: Zu einer Lösung von 45 (40 mg, 0.042 mmol) in EtOAc (2 ml) wurde 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, und das Produkt wurde unter Vakuum getrocknet, um den Alkohol (33 mg, 90%, GS 278809, 3/2 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39-7.15 (m, 7H), 7.02-6.88 (m, 4H), 5.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.13-5.02 (m, 2H), 4.54-4.10 (m, 4H), 4.00-3.69 (m, 11H), 3.14 (m, 1H), 3.02-2.77 (m, 6H), 1.85-1.6 (m, 6H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 17.4, 15.9.

Schema 12

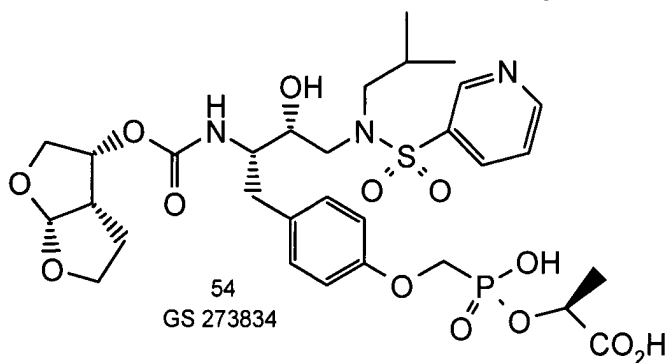
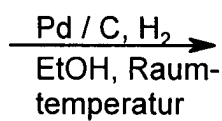
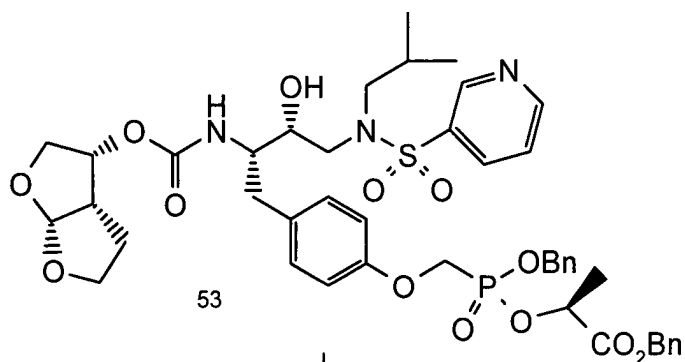
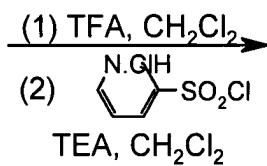


Schema 13

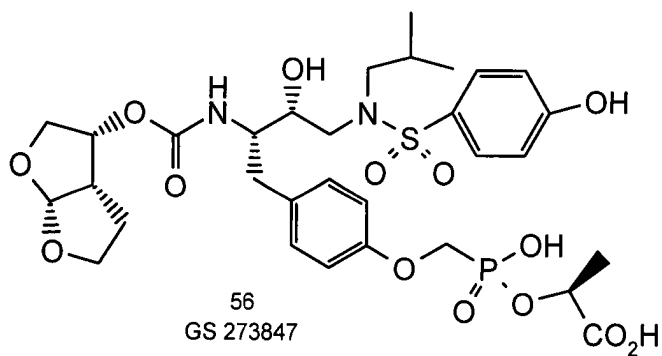
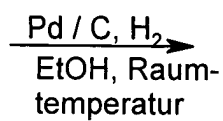
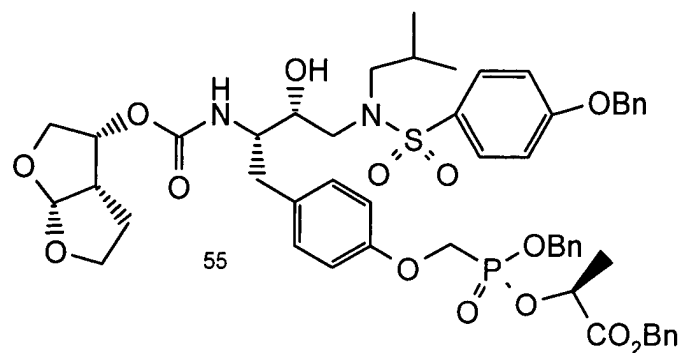
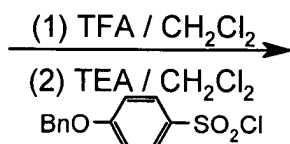


Schema 14

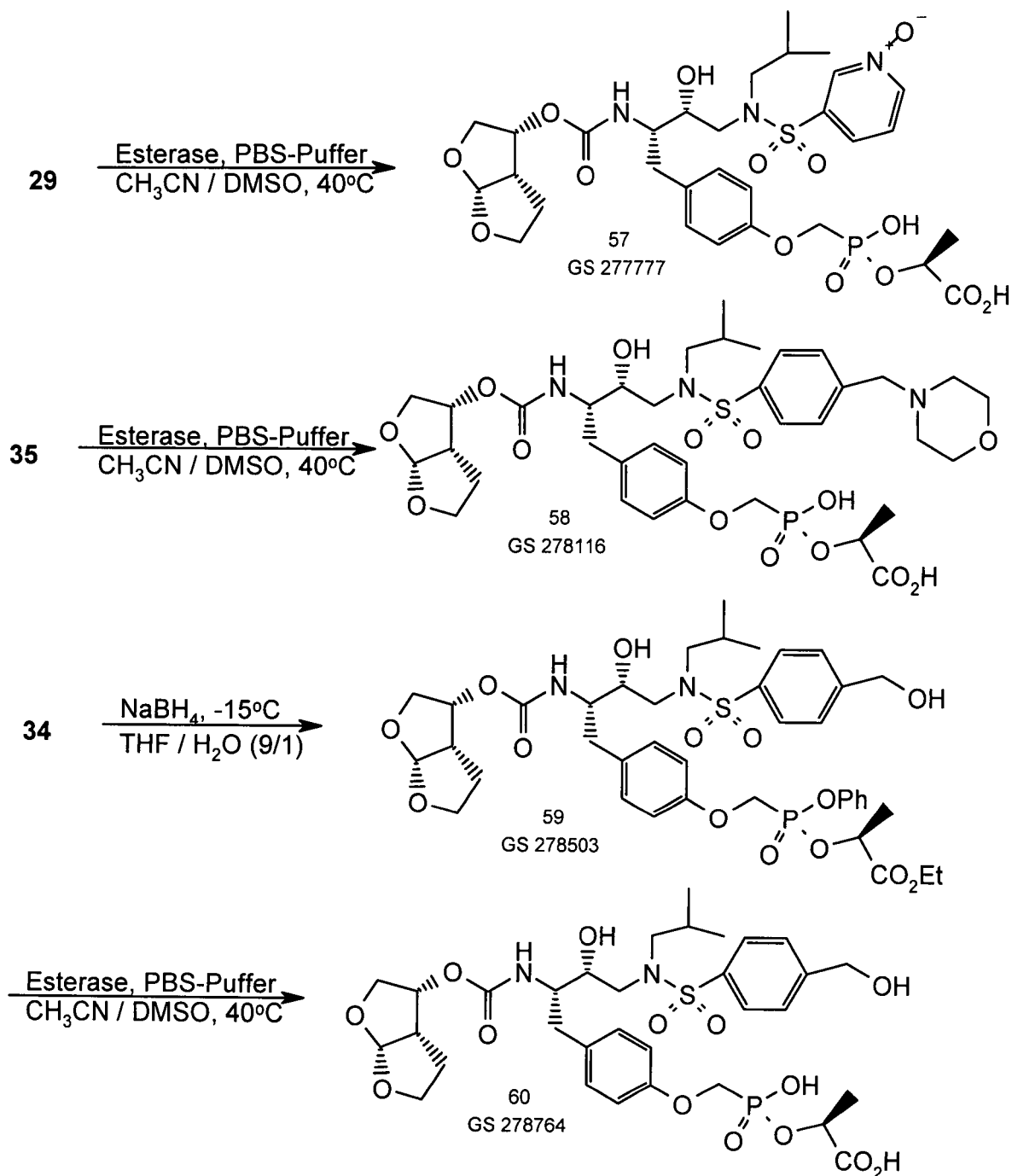
48



48



Schema 15



Beispiel 42

[0931] Monobenzylphosphonat 47: Eine Lösung von 6 (2.00 g, 2.55 mmol) und DABCO (0.29 g, 2.55 mmol) in Toluol (10 ml) wurde am Rückfluss 2 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0.2 N HCl verteilt. Die EtOAc-Schicht wurde mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedunstet. Das Rohprodukt wurde unter Vakuum getrocknet, um das Monobenzylphosphonat (1.68 g, 95%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 43

[0932] Monophospholactat 48: Zu einer Lösung von 47 (2.5 g, 3.61 mmol) und Benzyl-(S)-(-)-lactat (0.87 ml, 5.42 mmol) in DMF (12 ml) wurden PyBop (2.82 g, 5.42 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (2.51 ml, 14.44 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt und eingedunstet. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 0.2 N HCl verteilt. Die EtOAc-Schicht wurde mit Wasser und gesättigter

NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (1.58 g, 51%) als einen weißen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 44

[0933] Monophospholactat 49: Eine Lösung von 48 (0.30 g, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.3 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Zimmertemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.20 ml, 1.40 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit Benzolsulfonylchlorid (62 mg, 0.35 mmol). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und 0.1 N HCl verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.17 g, 53%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 45

[0934] Metabolit X 50: Zu einer Lösung von 49 (80 mg, 0.09 mmol) in EtOH (6 ml) und EtOAc (2 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 8 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Celitebett filtriert. Das Filtrat wurde eingengt, mit CHCl_3 coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um den Metaboliten X (61 mg, 95%, GS 224342) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.27 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.95-3.68 (m, 6H), 3.45 (dd, 1H), 3.18-2.84 (m, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.6-1.38 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD), δ 18.0.

Beispiel 46

[0935] Monophospholactat 51: Eine Lösung von 48 (0.28 g, 0.33 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.3 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Zimmertemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.18 ml, 1.32 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid (64 mg, 0.33 mmol). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und 0.1 N HCl verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.16 g, 52%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 47

[0936] Metabolit X 52: Zu einer Lösung von 51 (80 mg, 0.09 mmol) in EtOH (6 ml) und EtOAc (2 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 8 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Celitebett filtriert. Das Filtrat wurde eingengt, mit CHCl_3 coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um den Metaboliten X (61 mg, 95%, GS 224343) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.9 (dd, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (dd, 2H), 6.90 (dd, 2H), 5.59 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.28 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.95-3.72 (m, 6H), 3.44 (dd, 1H), 3.15-2.85 (m, 6H), 2.5 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 18.2.

Beispiel 48

[0937] Monophospholactat 53: Eine Lösung von 48 (0.20 g, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.3 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Zimmertemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum

getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.16 ml, 1.20 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit dem Chlorwasserstoffsalt des 3-Pyridinsulfonylchlorids (50 mg, 0.24 mmol). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und H_2O verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (4% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.11 g, 53%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 49

[0938] Metabolit X 54: Zu einer Lösung von 53 (70 mg, 0.09 mmol) in EtOH (5 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Celitebett filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, mit CHCl_3 coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um den Metaboliten X (53 mg, 95%, GS 273834) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.9 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.97-3.70 (m, 6H), 3.44 (dd, 1H), 3.17-2.85 (m, 6H), 2.5 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 5H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 17.8.

Beispiel 50

[0939] Monophospholactat 55: Eine Lösung von 48 (0.15 g, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure behandelt (0.5 ml). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Zimmertemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 ×) und Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um das Ammoniumtriflat-Salz zu erhalten, welches in CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Triethylamin (0.16 ml, 1.17 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Umsetzung mit 4-Benzyloxybenzolsulfonylchlorid (50 mg, 0.18 mmol). Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und 0.1 N HCl verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.11 g, 63%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 51

[0940] Metabolit X 56: Zu einer Lösung von 55 (70 mg, 0.07 mmol) in EtOH (4 ml) wurde 10% Pd/C (20 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Celitebett filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, mit CHCl_3 coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um den Metaboliten X (46 mg, 90%, GS 273847) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.91 (m, 4H), 5.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.97-3.74 (m, 6H), 3.4 (dd, 1H), 3.17-2.8 (m, 6H), 2.5 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.6-1.38 (m, 5H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 17.9.

Beispiel 52

[0941] Metabolit X 57: Zu einer Suspension von 29 (40 mg, 0.05 mmol) in CH_3CN (1 ml), DMSO (0.5 ml), und 1.0 M PBS-Puffer (5 ml) wurde Esterase gegeben (200 μl). Die Suspension wurde 48 h bei 40°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, in MeOH suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und mittels HPLC gereinigt, um den Metaboliten X (20 mg, 57%, GS 277777) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.9 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.97-3.68 (m, 6H), 3.45 (dd, 1H), 3.15-2.87 (m, 6H), 2.46 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.6-1.38 (m, 5H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 17.2.

Beispiel 53

[0942] Metabolit X 58: Zu einer Suspension von 35 (60 mg, 0.07 mmol) in CH_3CN (1 ml), DMSO (0.5 ml), und 1.0 M PBS-Puffer (5 ml) wurde Esterase gegeben (400 μl). Die Suspension wurde 3 Tage bei 40°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, in MeOH suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und mittels HPLC gereinigt, um den Metaboliten X (20 mg, 38%, GS 278116) als einen weißen Feststoff zu ergeben:

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.74 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.97-3.65 (m, 12H), 3.15-2.9 (m, 8H), 2.75 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (m, 6H).

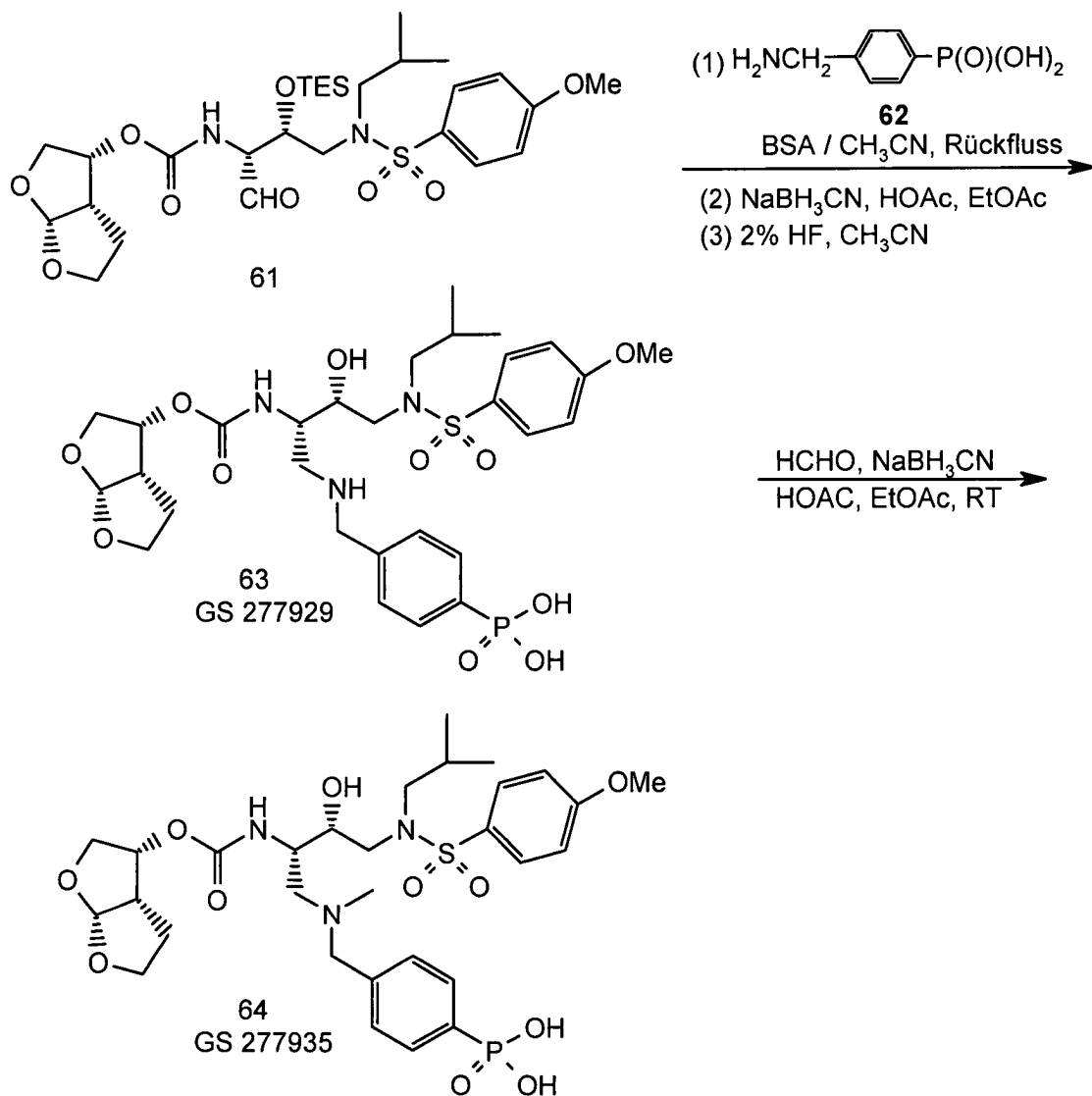
Beispiel 54

[0943] Monophospholactat 59: Eine Lösung von 34 (2.10 g, 2.48 mmol) in THF (72 ml) und H_2O (8 ml) wurde bei -15°C mit NaBH_4 (0.24 g, 6.20 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 10 min bei -15°C gerührt. Die Reaktion wurde mit 5%-iger wässriger NaHSO_3 -Lösung gequenchet und mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 \times). Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (5% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (1.89 g, 90%, GS 278053, 1:1 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.38-7.19 (m, 7H), 6.92 (m, 2H), 5.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.54 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.04-3.68 (m, 6H), 3.06-2.62 (m, 7H), 1.8 (m, 3H), 1.62-1.5 (dd, 3H), 1.25 (m, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.4, 15.4.

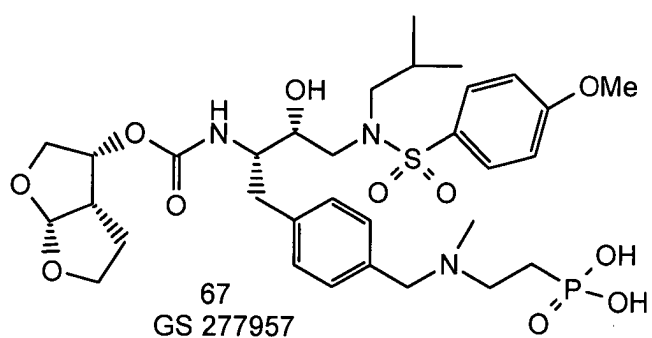
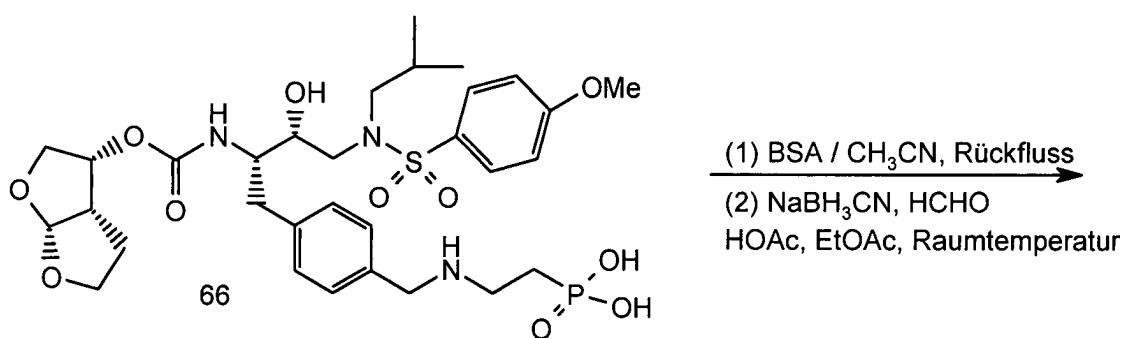
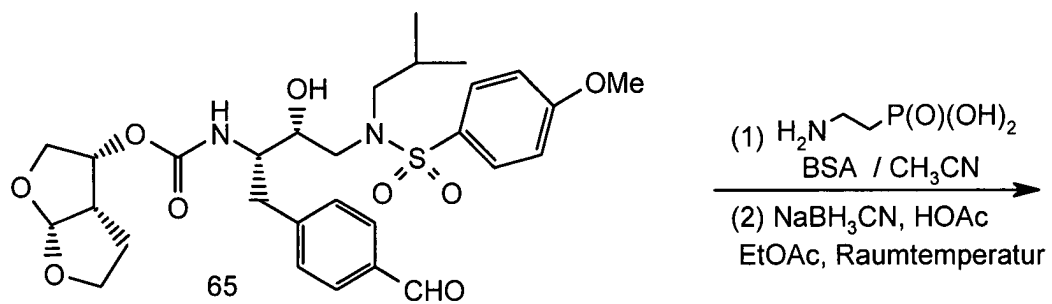
Beispiel 55

[0944] Metabolit X 60: zu einer Suspension von 59 (70 mg, 0.08 mmol) in CH_3CN (1 ml), DMSO (0.5 ml), und 1.0 M PBS-Puffer (5 ml) wurde Esterase gegeben (600 μl). Die Suspension wurde 36 h bei 40°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, in MeOH suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und mittels HPLC gereinigt, um den Metaboliten X (22 mg, 36%, GS 278764) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.78 (dd, 2H), 7.54 (dd, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 5.57 (d, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.65 (m, 4H), 4.2 (m, 2H), 3.9-3.53 (m, 6H), 3.06-2.82 (m, 6H), 2.5 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.62-1.35 (m, 3H), 0.94 (m, 6H).

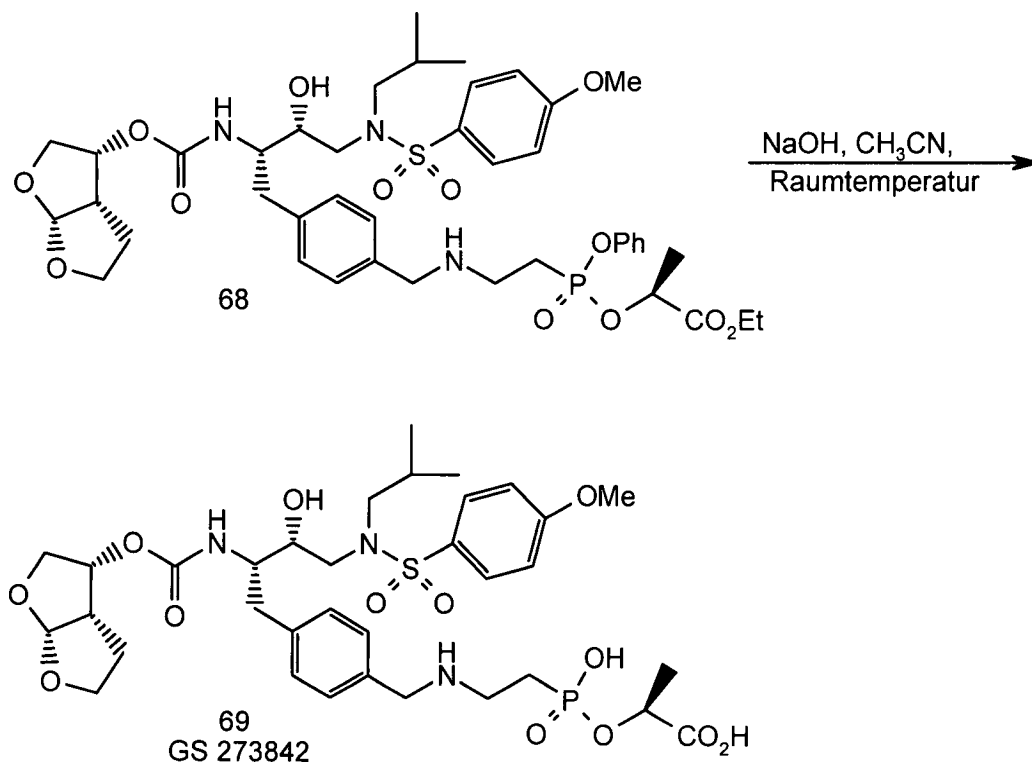
Schema 16



Schema 17



Schema 18



Beispiel 56

[0945] Phosphonsäure 63: Verbindung 62 (0.30 g, 1.12 mmol) wurde in CH_3CN (5 ml) gelöst. N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA, 2.2 ml, 8.96 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde am Rückfluss 2 h erhitzt und auf Raumtemperatur gekühlt. Der Rückstand wurde mit Toluol und Chloroform coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, um ein dickes Öl zu liefern, das in EtOAc (4 ml) gelöst wurde und auf 0°C gekühlt wurde. Aldehyd 61 (0.20 g, 0.33 mmol), AcOH (0.18 ml, 3.30 mmol), und NaBH_3CN (0.20 g, 3.30 mmol) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht gekühlt. Die Reaktion wurde mit H_2O gequencht, 30 min gerührt, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde in CH_3CN (13 ml) gelöst, und 48% wässrige HF (0.5 ml) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt und eingengt. Das Rohprodukt wurde mit HPLC gereinigt, um die Phosphonsäure (70 mg, 32%, GS 277929) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.92 (dd, 2H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.63 (dd, 2H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.68 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.05-3.89 (m, 8H), 3.75 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.23-3.0 (m, 3H), 2.88-2.7 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 14.5.

Beispiel 57

[0946] Phosphonsäure 64: Eine Lösung von 63 (50 mg, 0.07 mmol) und Formaldehyd (60 mg, 0.70 mmol) in EtOAc (2 ml) wurde mit HOAc (43 μl , 0.70 mmol) und NaBH_3CN (47 mg, 0.7 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 26 h gerührt. Die Reaktion wurde mit H_2O gequencht, 20 min gerührt und eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC gereinigt, um die Phosphonsäure (15 mg, 29%, GS 277935) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.93 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.05-3.89 (m, 8H), 3.75 (m, 2H), 3.09-2.71 (m, 6H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 5H), 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 14.0.

Beispiel 58

[0947] Phosphonsäure 66: 2-AminoethylPhosphonsäure (2.60 g, 21.66 mmol) wurde in CH_3CN (40 ml) gelöst. N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA, 40 ml) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde am Rückfluss 2 h erhitzt und auf Raumtemperatur gekühlt und eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol und Chloroform coevaporiert und im Vakuum getrocknet, um ein dickes Öl zu liefern, welches in EtOAc (40 ml) gelöst wurde. Aldehyd 65 (1.33 g, 2.25 mmol), AcOH (1.30 ml, 22.5 mmol) und NaBH_3CN (1.42 g, 22.5 mmol) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit

H₂O gequench, 1 h gerührt, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und filtriert. Das Rohprodukt wurde mit HPLC gereinigt, um die Phosphonsäure (1.00 g, 63%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

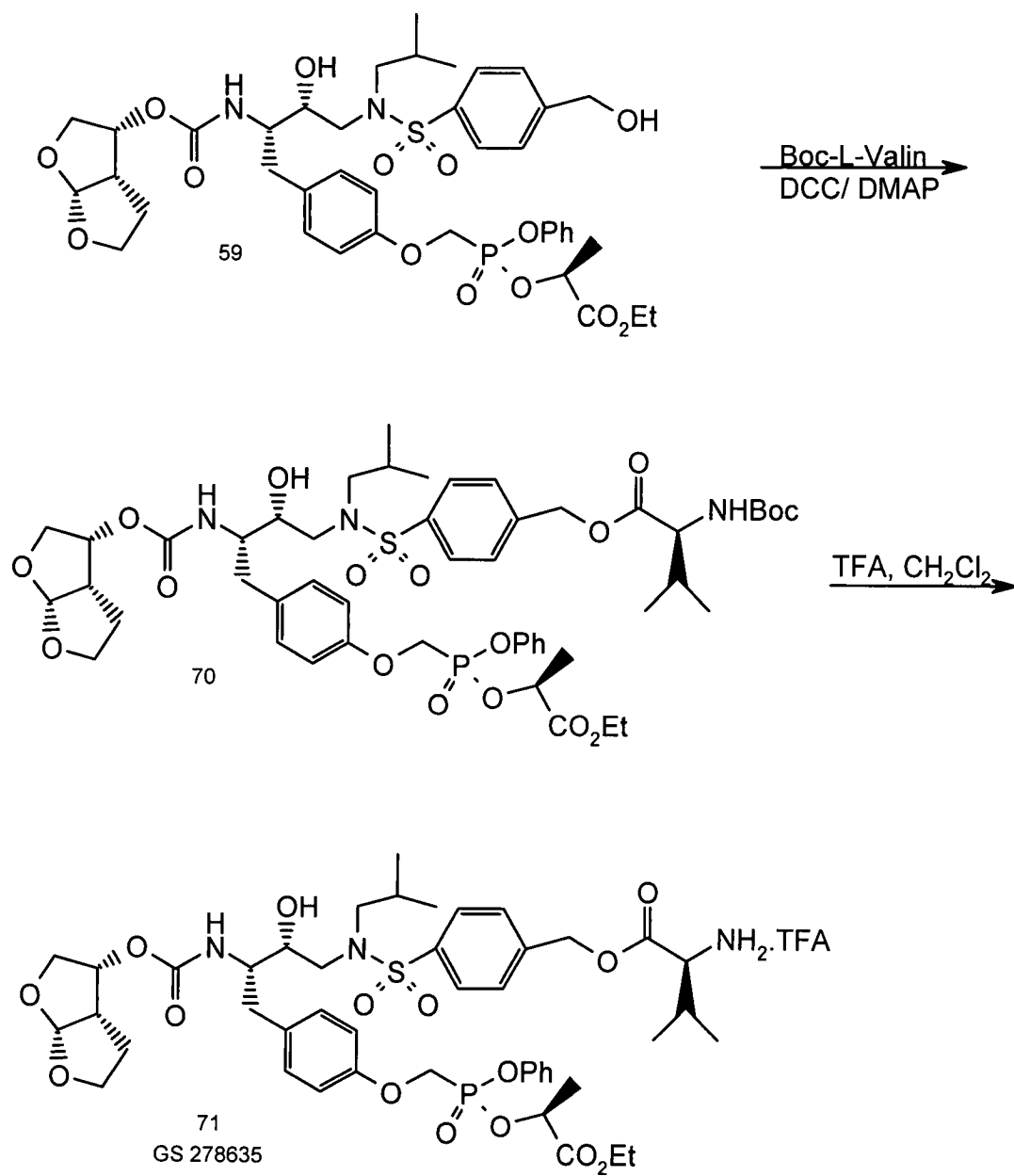
Beispiel 59

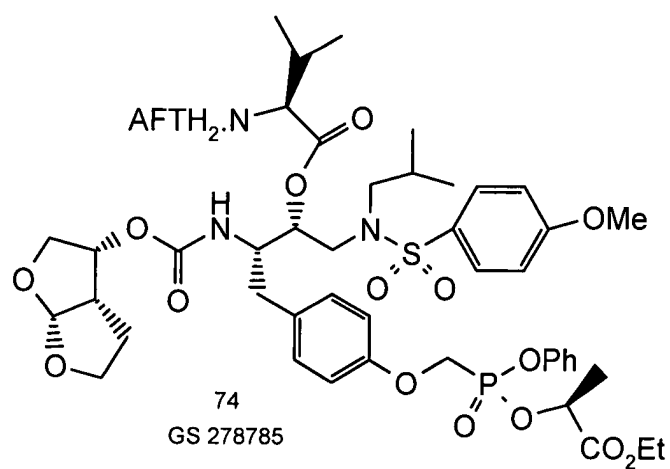
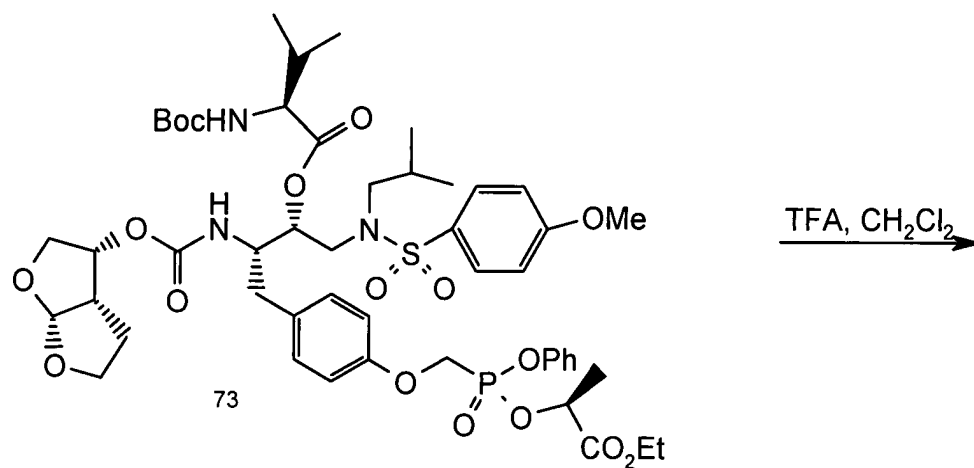
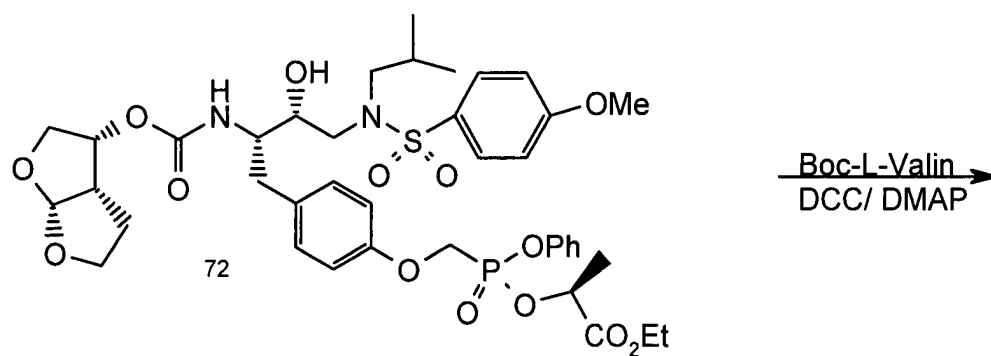
[0948] Phosphonsäure 67: Phosphonsäure 66 (0.13 g, 0.19 mmol) wurde in CH₃CN (4 ml) gelöst. N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA, 0.45 ml, 1.90 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde am Rückfluss 2 h erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol und Chloroform coevaporiert und im Vakuum getrocknet, um ein dickes Öl zu liefern, welches in EtOAc (3 ml) gelöst wurde. Formaldehyd (0.15 ml, 1.90 mmol), AcOH (0.11 ml, 1.90 mmol) und NaBH₃CN (63 mg, 1.90 mmol) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit H₂O gequench, 6 h gerührt, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und filtriert. Das Rohprodukt wurde mit HPLC gereinigt, um die Phosphonsäure (40 mg, 30%, GS 277957) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.6 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.95-3.65 (m, 9H), 3.5-3.05 (m, 6H), 2.91-2.6 (m, 7H), 2.0 (m, 3H), 1.5 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CD₃OD) δ 19.7.

Beispiel 60

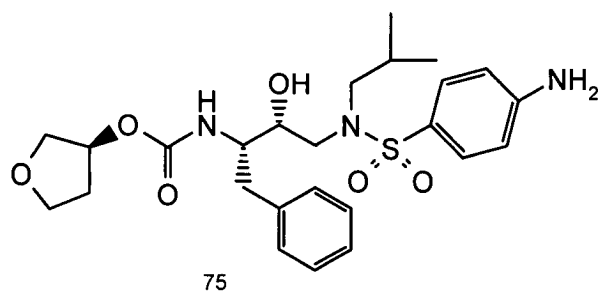
[0949] Metabolit X 69: Monophospholactat 68 (1.4 g, 1.60 mmol) wurde in CH₃CN (20 ml) und H₂O (20 ml) gelöst. 1.0N NaOH (3.20 ml, 3.20 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1.5 h gerührt und auf 0°C gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N HCl (1.6 ml, 3.20 mmol) auf pH = 1–2 angesäuert. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit HPLC gereinigt, um den Metaboliten X (0.60 g, 49%, GS 273842) als einen weißen Feststoff zu ergeben: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.1 (breit, s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.8 (m, 5H), 3.6 (m, 4H), 3.36 (m, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.79 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.0 (m, 3H), 1.5-1.3 (m, 5H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (DMSO-d₆) δ 21.9.

Schema 19

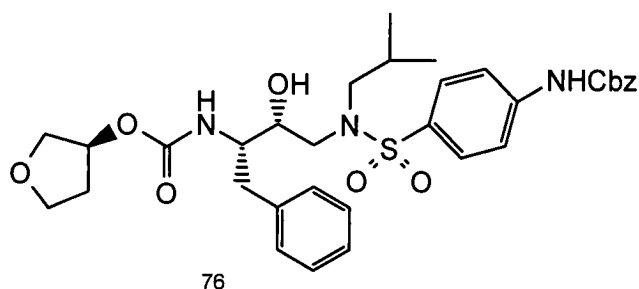




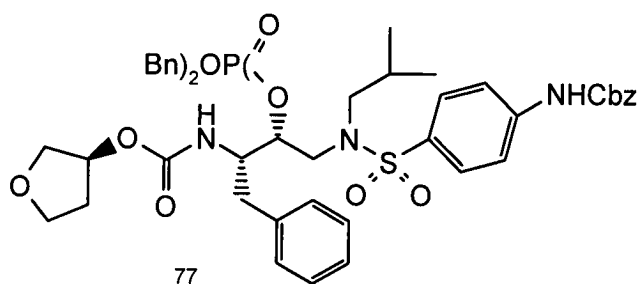
Schema 21



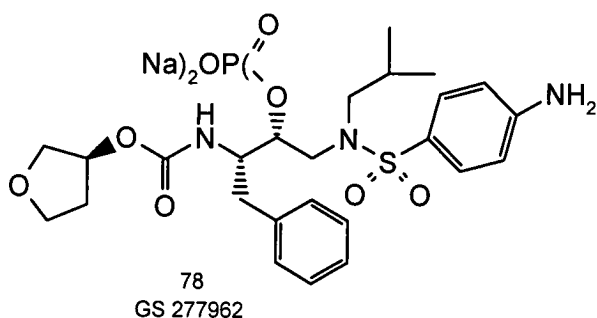
(1) BSA, CH₃CN, Rückfluss
 (2) CbzCl, Pyridin
 CH₂Cl₂, 0°C bis Raumtemperatur



(1) Dibenzyl-diisopropylphosphoramidit
 1H-Tetrazol, Raumtemperatur
 (2) *m*CPBA, CH₂Cl₂



(1) Pd / C, H₂
 EtOH / EtOAc
 (2) NaHCO₃, H₂O



Beispiel 61

[0950] Monophospholactat 70: Eine Lösung von 59 (1.48 g, 1.74 mmol) und Boc-L-Valin (0.38 g, 1.74 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) wurde bei 0°C mit 1,3-Dicyclohexyl-carbodiimid (0.45 g, 2.18 mmol) und 4-Dimethylamino-pyridin (26 mg, 0.21 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C 1 h gerührt und danach über 2 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Produkt wurde zwischen CH₂Cl₂ und 0.2 N HCl verteilt. Die organische Schicht wurde mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie an Silicagel (4% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Monophospholactat (1.65 g, 90%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 62

[0951] Monophospholactat 71: Eine Lösung von 70 (1.65 g, 1.57 mmol) in CH₂Cl₂ (8 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure (4 ml) behandelt. Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie an Silicagel (10% 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, um das Monophospholactat (1.42 g, 85%, GS 278635, 2/3 diastereomeres Gemisch) als einen wei-

ßen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.4-7.1 (m, 7H), 6.89 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.33-5.06 (m, 4H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.96-3.7 (m, 7H), 3.15-2.73 (m, 7H), 2.38 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.63-1.5 (m, 4H), 1.24 (m, 3H), 1.19 (m, 6H), 0.91 (d, 3H), 0.88 (d, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.3, 15.4.

Beispiel 63

[0952] Monophospholactat 73: Eine Lösung von 72 (0.43 g, 0.50 mmol) und Boc-L-Valin (0.11 g, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (6 ml) wurde mit 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (0.13 g, 0.63 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (62 mg, 0.5 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und 0.2 N HCl verteilt. Die organische Schicht wurde mit H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie an Silicagel (2% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.45 g, 85%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 64

[0953] Monophospholactat 74: Eine Lösung von 73 (0.44 g, 0.42 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) wurde bei 0°C mit Trifluoressigsäure (0.5 ml) behandelt. Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach über weitere 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie an Silicagel (10% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Monophospholactat (0.40 g, 90%, GS 278785, 1:1 diastereomeres Gemisch) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34-7.2 (m, 7H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.16 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.2-5.0 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.2 (m, 3H), 4.0-3.4 (m, 9H), 3.3 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 5H), 2.5 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.6-1.5 (m, 5H), 1.25 (m, 3H), 1.15 (m, 6H), 0.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.3, 15.5.

Beispiel 65

[0954] Cbz-Amid 76: Verbindung 75 (0.35 g, 0.69 mmol) wurde in CH_3CN (6 ml) gelöst. N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA, 0.67 ml, 2.76 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde am Rückfluss 1 h erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol und Chloroform coevaporiert und im Vakuum getrocknet, um ein dickes Öl zu liefern, welches in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Pyridin (0.17 ml, 2.07 mmol) und Benzylchlorformiat (0.12 ml, 0.83 mmol) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C 1 h gerührt und danach über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde mit MeOH (5 ml) und 10% HCl (20 ml) bei 0°C gequench und 1 h gerührt. Das Produkt wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das CBz-Amid (0.40 g, 90%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 66

[0955] Dibenzylphosphonat 77: Eine Lösung von 76 (0.39 g, 0.61 mmol) und 1H-tetrazol (54 mg, 0.92 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) wurde mit Dibenzylidiisopropylphosphoramidit (0.32 g, 0.92 mmol) behandelt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, mit mCPBA behandelt, 1 h bei 0°C gerührt und danach über 1 h auf Raumtemperatur gebracht. Die Reaktionsmischung wurde in ein Gemisch aus Na_2SO_3 und NaHCO_3 gegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde mit H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie an Silicagel (3% 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, um das Dibenzylphosphonat (0.42 g, 76%) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

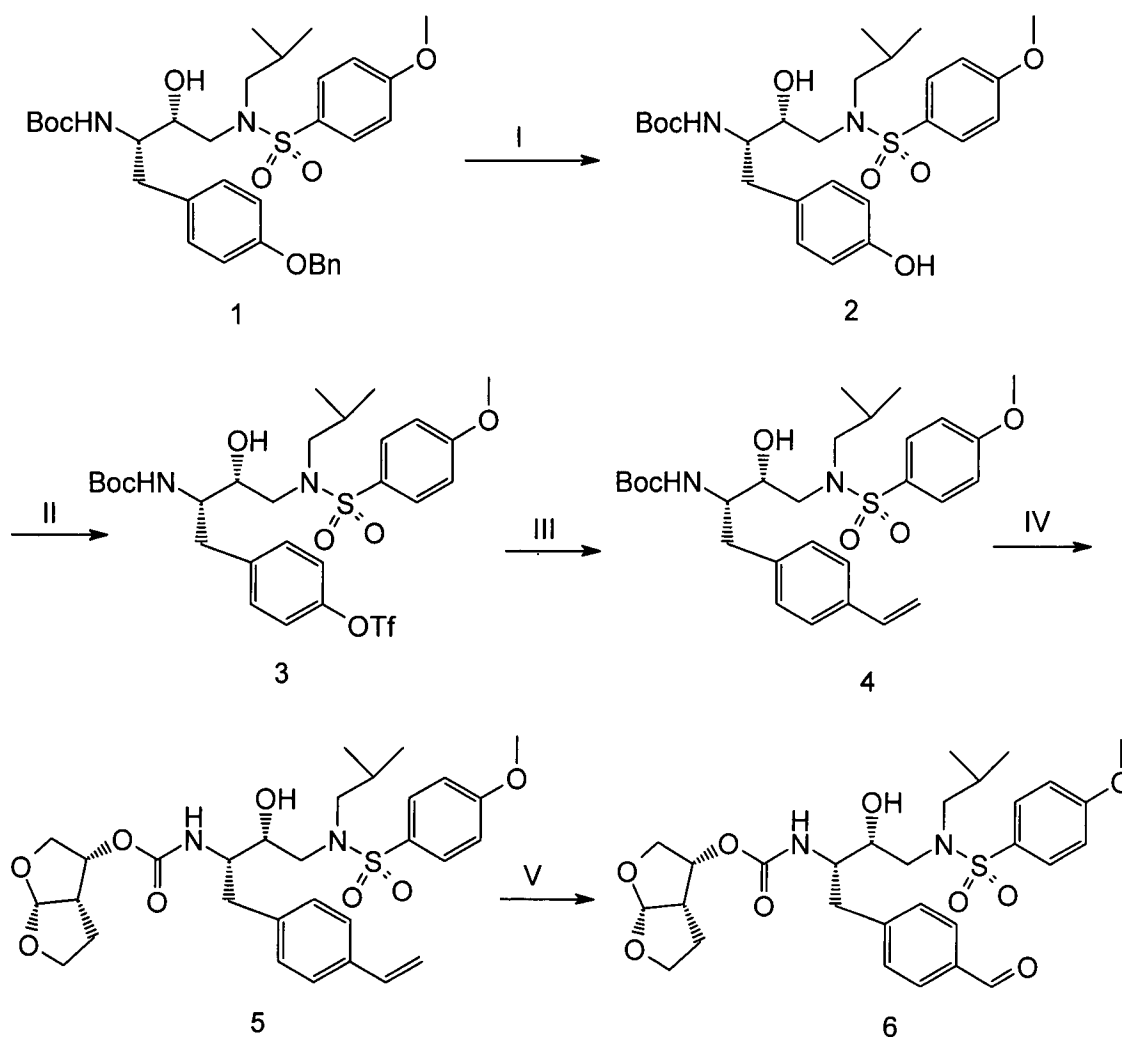
Beispiel 67

[0956] Di-Natriumsalz der Phosphonsäure 78: Zu einer Lösung von 77 (0.18 g, 0.20 mmol) in EtOH (20 ml) und EtOAc (4 ml) wurde 10% Pd/C (40 mg) gegeben. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um die Phosphonsäure (0.11 g, 95%) zu erhalten, die in H_2O (4 ml) gelöst und mit NaHCO_3 (32 mg, 0.38 mmol) behandelt wurde. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt und über Nacht lyophilisiert, um das Di-Natriumsalz der Phosphonsäure (0.12 g, 99%, GS 277962) als einen weißen Feststoff zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 7.55 (dd, 2H), 7.2 (m, 5H), 7.77 (dd, 2H), 4.65

(m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.78-2.6 (m, 12H), 1.88-1.6 (m, 3H), 0.75 (m, 6H).

Beispielsektion N

Schema 1



I. $\text{H}_2/10\%\text{Pd-C}/\text{EtOAc-EtOH}$; II. $\text{Tf}_2\text{NPh}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$; III. $\text{Bu}_3\text{SnCH=CH}_2/\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{LiCl}/\text{DMF}/90^\circ\text{C}$; IV.a. $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; b. Bisfurancarboxonat/ $i\text{-Pr}_2\text{NEt}/\text{DMAP}$; V. $\text{NaIO}_4/\text{OsO}_4/\text{EtOAc-H}_2\text{O}$

Beispiel 1

[0957] Verbindung 1 wurde mit den Verfahren aus den hier aufgeführten Beispielen hergestellt.

Beispiel 2

[0958] Verbindung 2: Zu einer Lösung von Verbindung 1 (47.3 g) in EtOH/EtOAc (1000 ml/500 ml) wurde 10% Pd-C (5 g) gegeben. Die Mischung wurde 19 Stunden hydriert. Celite wurde zugegeben, und die Mischung wurde 10 Minuten gerührt. Die Mischung wurde durch eine Celiteschicht filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Einengen ergab die Verbindung 2 (42.1 g).

Beispiel 3

[0959] Verbindung 3: Zu einer Lösung von Verbindung 2 (42.3 g, 81 mmol) in CH_2Cl_2 (833 ml) wurde N-Phenyltrifluormethansulfonimid (31.8 g, 89 mmol) gegeben, gefolgt von Cäsiumcarbonat (28.9 g, 89 mmol). Die Mischung wurde 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt und Ethylacetat wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (3 \times) und Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 13:1$) ergab

Verbindung 3 (49.5 g) als ein weißes Pulver.

Beispiel 4

[0960] Verbindung 4: Zu einer Lösung von Verbindung 3 (25.2, 38.5 mmol) in DMF (240 ml) wurde Lithiumchlorid (11.45 g, 270 mmol) gegeben, gefolgt von Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium(II) (540 mg, 0.77 mmol). Die Mischung wurde 3 Minuten unter Hochvakuum gerührt und mit Stickstoff angereichert. Zu dieser Lösung wurde Tributylvinylzinn (11.25 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 90°C 6 Stunden erwärmt und auf 25°C gekühlt. Wasser wurde der Reaktionsmischung zugefügt, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert (3×). Die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser (6×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Einengen ergab ein Öl. Das Öl wurde mit Dichlormethan (40 ml) verdünnt und Wasser (0.693 ml, 38.5 mmol) und DBU (5.76 ml, 38.5 mmol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde 5 Minuten gerührt und einer Flash-Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 2.5:1) unterworfen. Verbindung 4 wurde als ein weißer Feststoff erhalten (18.4 g).

Beispiel 5

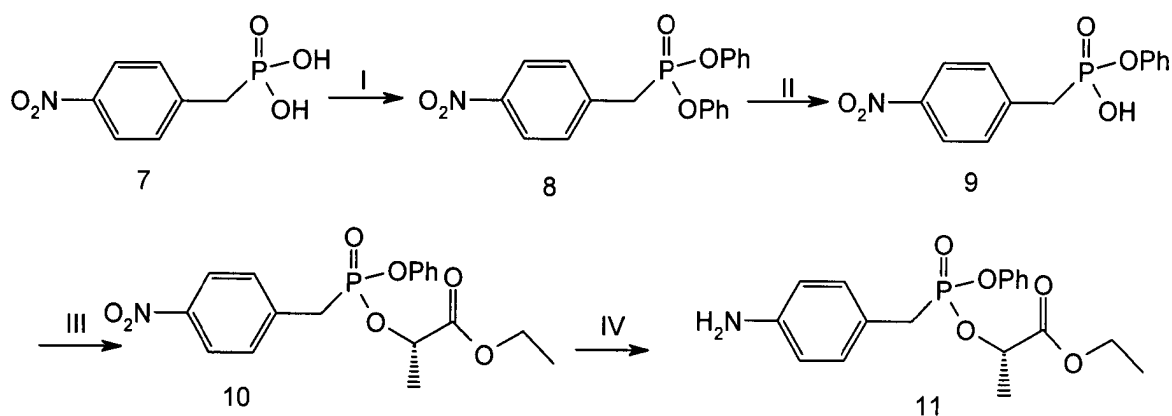
[0961] Verbindung 5: Zu einer Lösung von Verbindung 4 (18.4 g, 34.5 mmol) in CH₂Cl₂ (70 ml) wurde bei 0°C Trifluoressigsäure (35 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei 0°C 2 Stunden gerührt, und Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck abgezogen. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gequenchet und mit Ethylacetat extrahiert (3×). Die vereinigte organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung (1×), Wasser (2×), und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Einengen ergab ein Öl. Zu einer Lösung des oben erwähnten Feststoffs in Acetonitril (220 ml) wurde bei 0°C Bisfuran碳酸 (10.09 g, 34.2 mmol) gegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (12.0 ml, 69.1 mmol) und DMAP (843 mg, 6.9 mmol). Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 12 Stunden gerührt. Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und danach mit Wasser (2×), 5% Salzsäure (2×), Wasser (2×), 1N Natriumhydroxid (2×), Wasser (2×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 1:1) ergab Verbindung 5 (13.5 g).

Beispiel 6

[0962] Verbindung 6: Zu einer Lösung von Verbindung 5 (13.5 g, 23 mmol) in Ethylacetat (135 ml) wurde Wasser (135 ml) gegeben, gefolgt von 2.5% Osmiumtetroxid/tert-Butanol (17 ml).

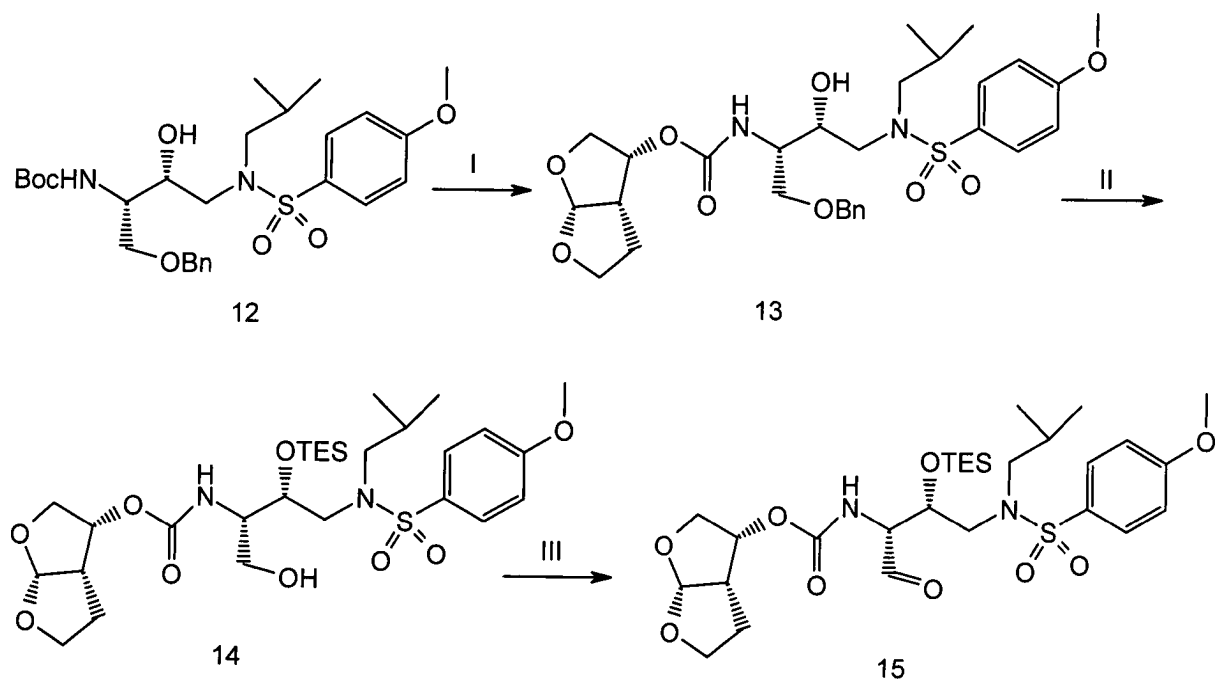
[0963] Natriumperiodat (11.5 g) wurde portionsweise über 2 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde 90 min gerührt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 1:2) ergab Verbindung 6 als ein weißes Pulver (12 g): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.98 (1 H, s), 7.82 (2 H, m), 7.75 (2 H, m), 7.43 (2 H, m), 6.99 (2 H, m), 5.64 (1 H, m), 5.02 (2 H, m), 4.0-3.8 (9 H, m), 3.2-2.7 (7 H, m), 1.9-1.4 (3 H, m), 0.94 (6 H, m).

Schema 2



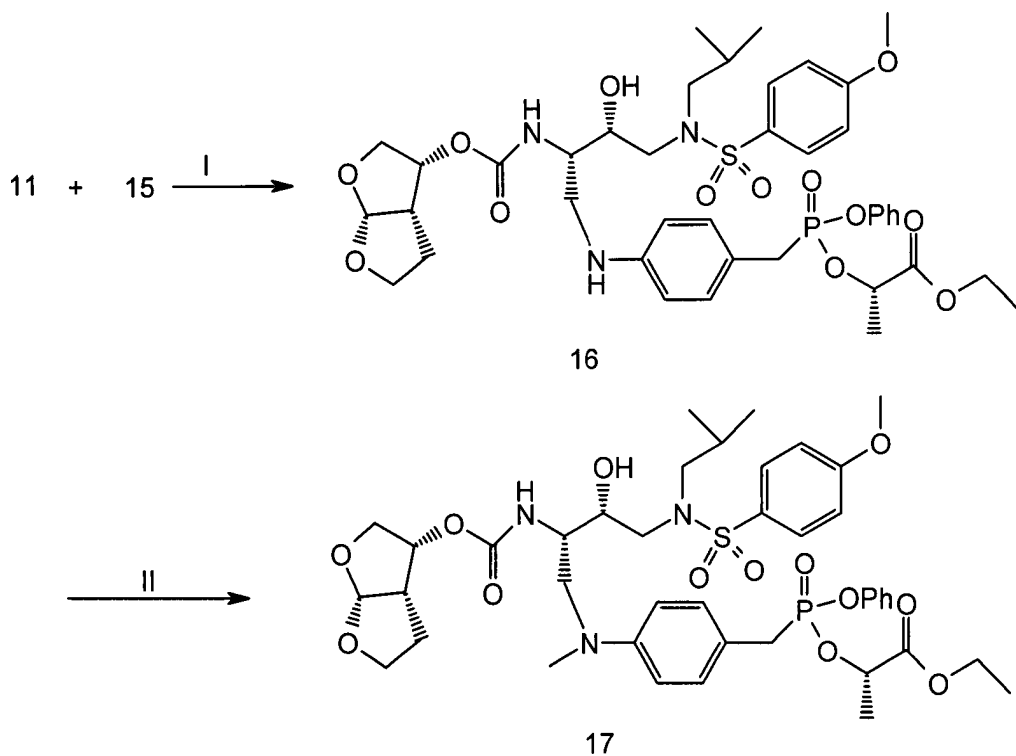
I. a. SOCl₂/Toluol/60°C; b. PhOH/Pyridin; II. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl; III. b. SOCl₂/Toluol/60°C; c. Ethylacetat/Pyridin; IV. H₂/10% Pd-C/EtOAc

Schema 3



I. a. TFA/CH₂Cl₂; b. Bisfurancarboxat/*i*-Pr₂NEt/DMAP; II. a. Et₃SiCl/Imidazol/DMF; b. H₂/20% Pd(OH)₂-C/*i*PrOH; III. Des-Martin-Reagens/CH₂Cl₂

Schema 4



I. a. NaBH₃CN/HOAc/EtOAc; b. 2% HF/CH₃CN; II. HCHO/NaBH₃CN/HOAc/EtOAc

Beispiel 8

[0964] Verbindung 8: Zu der Suspension von Verbindung 7 (15.8 g, 72.5 mmol) in Toluol (140 ml) wurde DMF (1.9 ml) gegeben, gefolgt von Thionylchlorid (53 ml, 725 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei 60°C 5 Stunden erwärmt und bei verringertem Druck eingeeengt. Die Mischung wurde mit Toluol (2×), EtOAc, und CH₂Cl₂ (2×) coevaporiert, um einen braunen Feststoff zu liefern. Zu der Lösung des braunen Feststoffs in CH₂Cl₂ wurde bei 0°C Phenol (27.2 g, 290 mmol) gegeben, gefolgt von der langsamen Zugabe von Pyridin (35 ml, 435 mmol). Man ließ die Reaktionsmischung auf 25°C erwärmen und rührte 14 Stunden. Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck abgezogen. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Einengen gab ein dunkles Öl, welches mit Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 4/1 zu 1/1) gereinigt wurde, um Verbindung 8 (12.5 g) zu erhalten.

Beispiel 9

[0965] Verbindung 9: Zu einer Lösung von Verbindung 8 (2.21 g, 6 mmol) in THF (30 ml) wurden 12 ml einer 1.0 N NaOH-Lösung gegeben. Die Mischung wurde bei 25°C 2 Stunden gerührt, und THF wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt, und Essigsäure (343 ml, 6 mmol) wurde zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc gewaschen (3×) und danach mit konzentrierter HCl bis zu pH = 1 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3×). Die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser (1×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Einengen unter verringertem Druck gab Verbindung 9 als einen Feststoff (1.1 g).

Beispiel 10

[0966] Verbindung 10: Zu einer Suspension von Verbindung 9 (380 mg, 1.3 mmol) in Toluol (2.5 ml) wurde Thionylchlorid (1 ml, 13 mmol) gegeben, gefolgt von DMF (1 Tropfen). Die Mischung wurde bei 60°C 2 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel und Reagens wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Toluol (2×) und CH₂Cl₂ coevaporiert, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Zu der Lösung dieses Feststoffs in CH₂Cl₂ (5 ml) wurde bei -20°C Ethyllactat (294 µL, 2.6 mmol) gegeben, gefolgt von Pyridin (420 µL, 5.2 mmol). Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um einen gelben Feststoff zu erhalten, der mit Flash-Säulenchromatographie gereinigt wurde, um Verbindung 10 (427 mg) zu erzeugen.

Beispiel 11

[0967] Verbindung 11: Zu einer Lösung von Verbindung 10 (480 mg) in EtOAc (20 ml) wurde 10% Pd-C (80 mg) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 6 Stunden hydriert. Die Mischung wurde mit Celite 5 Minuten gerührt und durch ein Celitebett filtriert. Einengen unter verringertem Druck gab Verbindung 11 (460 mg).

Beispiel 12

[0968] Verbindung 12 wurde mit den Methoden hergestellt, die bei den Beispielen hier verwendet wurden.

Beispiel 13

[0969] Verbindung 13: Zu einer Lösung von Verbindung 12 (536 mg, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde Trifluoressigsäure gegeben (2 ml). Die Mischung wurde 2 Stunden gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Die Flüssigkeit wurde mit CH₂Cl₂ (3×) und EtOAc (3×) coevaporiert, um einen braunen Feststoff zu erhalten. Zu der Lösung dieses braunen Feststoffs in Acetonitril (6.5 ml) wurde bei 0°C Bisfurancarboxonat (295 mg, 1.0 mmol) gegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (350 µL, 2.0 mmol) und DMAP (24 mg). Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 12 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt und in der Reihenfolge mit Wasser (2×), 0.5 N HCl (2×), Wasser (2×), 0.5 N NaOH-Lösung (2×), Wasser (2×), und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 1/1) ergab Verbindung 13 (540 mg).

Beispiel 14

[0970] Verbindung 14: Zu einer Lösung von Verbindung 13 (400 mg, 0.67 mmol) in DMF (3 ml) wurde Imidazol (143 mg, 2.10 mmol) gegeben, gefolgt von Triethylchlorsilan (224 µL, 1.34 mmol). Die Mischung wurde 12

Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (5×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 2/1) ergab einen weißen Feststoff (427 mg). Zu der Lösung dieses Feststoffs in Isopropanol (18 ml) wurde 20% Palladium(II)hydroxid auf Kohle (120 mg) gegeben. Die Mischung wurde 12 Stunden hydriert. Die Mischung wurde mit Celite 5 Minuten gerührt und durch ein Celitebett filtriert. Einengen unter verringertem Druck gab Verbindung 14 (360 mg).

Beispiel 15

[0971] Verbindung 15: Zu einer Lösung von Verbindung 14 (101 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde Dess-Martin-Periodinan (136 mg, 0.36 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde gerührt. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 2/1) ergab Verbindung 15 (98 mg).

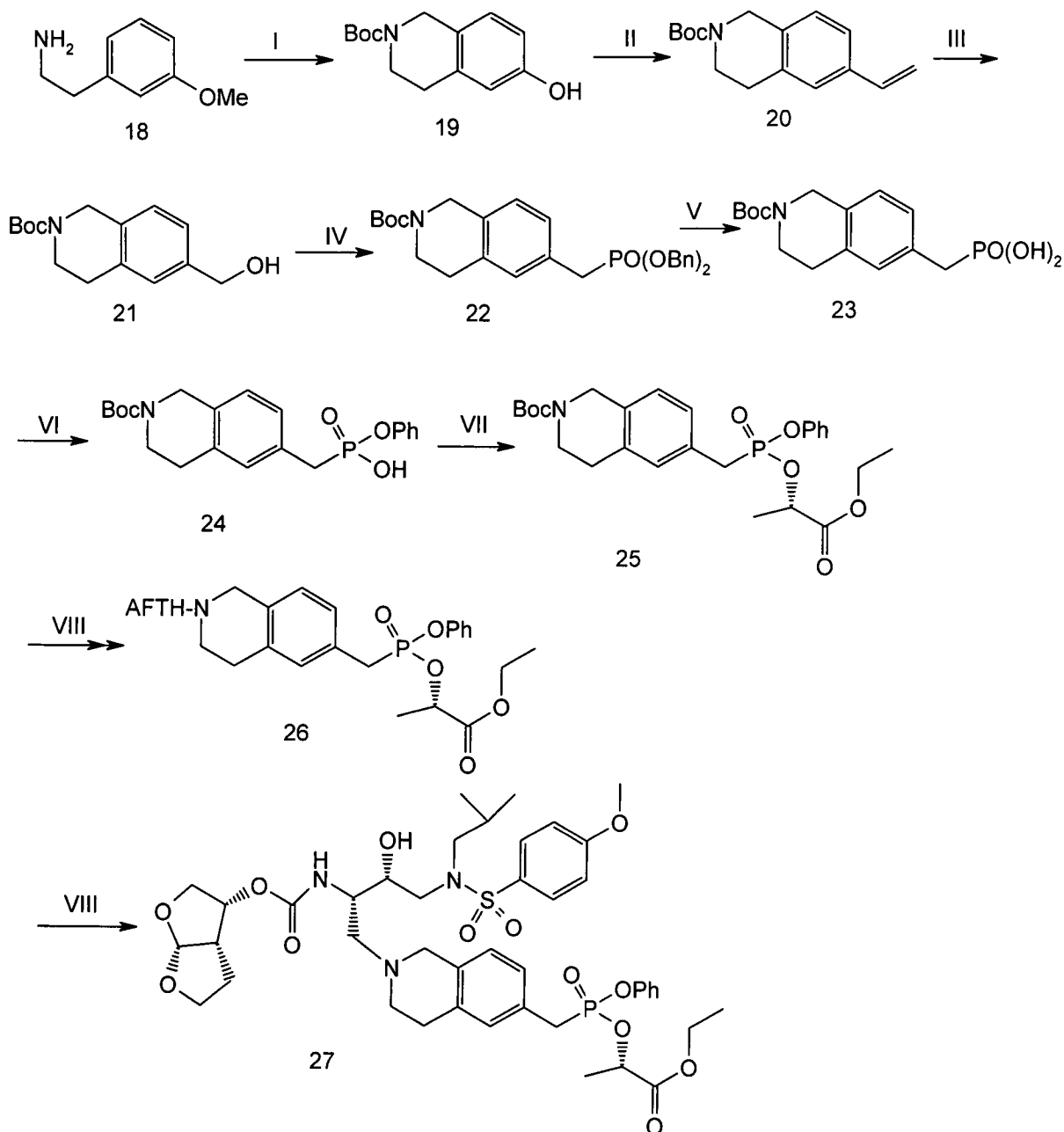
Beispiel 16

[0972] Verbindung 16: Zu einer Lösung von Verbindung 15 (50 mg, 0.08 mmol) in EtOAc (0.5 ml) wurde Verbindung 11 (150 mg, 0.41 mmol) gegeben. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt, Essigsäure (19 µL, 0.32 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von Cyanoborhydrid (10 mg, 0.16 mmol). Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 14 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab ein Öl. Zu der Lösung dieses Öls in Acetonitril (2.5 ml) wurde 48% $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0.1 ml) gegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ = 100/3) ergab Verbindung 16 (50 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.15-7.05 (7 H, m), 7.30 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 6.64 (2 H, m), 5.73 (1 H, m), 5.45 (1 H, m), 5.13 (1 H, m), 4.93 (1 H, m), 4.22-3.75 (11 H, m), 3.4 (4 H, m), 3.35-2.80 (5 H, m), 2.1-1.8 (3 H, m), 1.40-1.25 (6 H, m), 0.94 (6 H, m).

Beispiel 17

[0973] Verbindung 17: Zu einer Lösung von Verbindung 16 (30 mg, 0.04 mmol) in EtOAc (0.8 ml) wurde 37% Formaldehyd (26 µL, 0.4 mmol) gegeben. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt, Essigsäure (20 µL, 0.4 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von Cyanoborhydrid (22 mg, 0.4 mmol). Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 14 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ = 100/3) ergab Verbindung 17 (22 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (2 H, m), 7.3-6.9 (9 H, m), 6.79 (2 H, m), 5.68 (1 H, m), 5.2 (1 H, m), 5.10 (1 H, m), 4.95 (1 H, m), 4.22 (2 H, m), 4.2-3.7 (21 H, m), 2.0-1.7 (3 H, m), 1.4-1.2 (6 H, m), 0.93 (6 H, m).

Schema 5



I. a. HCHO/100 °C; b. HCl/100 °C; c. HBr/120 °C; d. Boc₂O/Na₂CO₃; 11. a. Tf₂NPh/Cs₂CO₃; b. Bu₃SnCH=CH₂/LiCl/PdCl₂(PPh₃)₂/90 °C; III. a. NaIO₄/OsO₄; b. NaBH₄; IV. a. CBr₄/PPh₃; b. (BnO)₂POH/Cs₂CO₃; V. H₂/10% Pd-C; VI. a. PhOH/DCC; b. NaOH; C. HCl; VII. Ethyllactat/BOP; VIII. TFA/CH₂Cl₂; VIII. Verbindung 15/NaBH₃CN/HOAc.

Beispiel 18

[0974] Verbindung 18: Verbindung 18 wurde bei Aldrich erworben.

Beispiel 19

[0975] Verbindung 19: Zu Verbindung 18 (12.25 g, 81.1 mmol) wurde langsam 37%-iges Formaldehyd (6.15 ml, 82.7 mmol) gegeben. Die Mischung wurde bei 100 °C 1 Stunde erwärmt. Die Mischung wurde auf 25 °C gekühlt, mit Benzol verdünnt und mit Wasser (2×) gewaschen. Einengen unter verringertem Druck ergab ein gelbes Öl. Zu diesem Öl wurde 20% HCl (16 ml) gegeben, und die Mischung wurde bei 100 °C 12 Stunden erwärmt. Die Mischung wurde mit 40% KOH-Lösung 0 °C alkalisiert und mit EtOAc extrahiert (3×). Die vereinigte

organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab ein Öl. Zu diesem Öl wurde 48%-iger HBr (320 ml) gegeben, und die Mischung wurde bei 120°C 3 Stunden erhitzt. Wasser wurde bei 100°C unter verringertem Druck entfernt, um einen braunen Feststoff zu erhalten. Zu der Lösung dieses Feststoffs in Wasser/Dioxan (200 ml/200ml) wurde bei 0°C Natriumcarbonat (25.7 g, 243 mmol) langsam zugegeben, gefolgt von Di-tert-butyldicarbonat (19.4 g, 89 mmol). Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 12 Stunden gerührt. Dioxan wurde unter verringertem Druck entfernt, und Rückstand wurde mit EtOAc extrahiert (3×). Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 4/1 zu 3/1) ergab Verbindung 19 als einen weißen Feststoff (13.6 g).

Beispiel 20

[0976] Verbindung 20: Zu einer Lösung von Verbindung 19 (2.49 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) wurde N-Phenyltrifluormethansulfonimid (3.93 g, 11 mmol) gegeben, gefolgt von Cäsiumcarbonat (3.58 g, 11 mmol). Die Mischung wurde 48 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, und Ethylacetat wurde zugegeben. Reaktionsmischung wurde mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 6/1) ergab einen weißen Feststoff (3.3 g). Zu der Lösung dieses Feststoffs (2.7 g, 7.1 mmol) in DMF (40 ml) wurde Lithiumchlorid (2.11 g, 49.7 mmol) gegeben, gefolgt von Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium(II) (100 mg, 0.14 mmol). Die Mischung wurde 3 Minuten im Hochvakuum gerührt und mit Stickstoff gespült. Zu dieser Lösung wurde Tributylvinylzinn (2.07 ml, 7.1 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 90°C 3 Stunden erwärmt und auf 25°C gekühlt. Wasser wurde der Reaktion zugegeben, und die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert (3×). Die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser (6×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab ein Öl. Das Öl wurde mit CH_2Cl_2 (5 ml) verdünnt, Wasser (128 µL, 7.1 mmol) und DBU (1 ml, 7.1 mmol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde 5 Minuten gerührt und einer Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 9/1) unterworfen. Verbindung 20 wurde als weißer Feststoff erhalten (1.43 g).

Beispiel 21

[0977] Verbindung 21: Zu einer Lösung von Verbindung 20 (1.36 g, 5.25 mmol) in Ethylacetat (16 ml) wurde Wasser (16 ml) gegeben, gefolgt von 2.5% Osmiumtetroxid/tert-Butanol (2.63 ml). Natriumperiodat (2.44 g) wurde portionsweise innerhalb von 2 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde 45 Minuten gerührt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.

[0978] Einengen ergab einen braunen Feststoff. Zu der Lösung dieses Feststoffs in Methanol (100 ml) wurde bei 0°C Natriumborhydrid gegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt und mit gesättigtem NH_4Cl (40 ml) gequencht. Methanol wurde unter verringertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit EtOAc extrahiert (3×). Die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 2/1) ergab Verbindung 21 (1.0 g).

Beispiel 22

[0979] Verbindung 22: Zu einer Lösung von Verbindung 21 (657 mg, 2.57 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde eine Lösung von Tetrabromkohlenstoff (1.276 g, 3.86 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) gegeben. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von Triphenylphosphin (673 mg, 2.57 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 9/1) ergab das Bromid-Zwischenprodukt (549 mg). Zu der Lösung dieses Bromids (548 mg, 1.69 mmol) in Acetonitril (4.8 ml) wurde Dibenzylphosphit (0.48 ml, 2.19 mmol) gegeben, gefolgt von Cäsiumcarbonat (828 mg, 2.54 mmol). Die Mischung wurde 48 Stunden gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die Mischung wurde mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 3:1 zu 100% EtOAc) ergab Verbindung 22 (863 mg).

Beispiel 23

[0980] Verbindung 23: Zu einer Lösung von Verbindung 22 (840 mg) in Ethanol (80 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle (200 mg) gegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden hydriert. Die Mischung wurde mit Celite 5 Minuten gerührt und durch ein Celitebett filtriert. Einengen unter verringertem Druck ergab Verbindung 23 (504 mg).

Beispiel 24

[0981] Verbindung 24: Zu einer Lösung von Verbindung 23 (504 mg, 1.54 mmol) in Pyridin (10.5 ml) wurde Phenol (1.45 g, 15.4 mmol) gegeben, gefolgt von DCC (1.28 g, 6.2 mmol). Die Mischung wurde bei 65°C 3 Stunden erwärmt, und Pyridin wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc (5 ml) verdünnt, filtriert und mit EtOAc (2 × 5 ml) gewaschen. Einengen ergab ein Öl, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 /Isopropanol = 100/3) gereinigt wurde, um das Diphenylphosphonat-Zwischenprodukt (340 mg) zu erhalten. Zu einer Lösung dieser Verbindung (341 mg, 0.71 mmol) in THF (1 ml) wurden 0.85 ml einer 1.0 N NaOH-Lösung gegeben. Die Mischung wurde bei 25°C 3 Stunden gerührt, und THF wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt, mit EtOAc (3×) gewaschen und danach mit konzentrierter HCl bis pH = 1 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser (1×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen unter verringertem Druck ergab Verbindung 24 als einen Feststoff (270 mg).

Beispiel 25:

[0982] Verbindung 25: Zu einer Lösung von Verbindung 24 (230 mg, 0.57 mmol) in DMF (2 ml) wurde Ethyl(s)-lactat (130 μL , 1.14 mmol) gegeben, gefolgt von Diisopropylethylamin (400 μL , 2.28 mmol) und Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (504 mg, 1.14 mmol). Die Mischung wurde 14 h gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser (5×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 /Isopropanol = 100/3) ergab Verbindung 25 (220 mg).

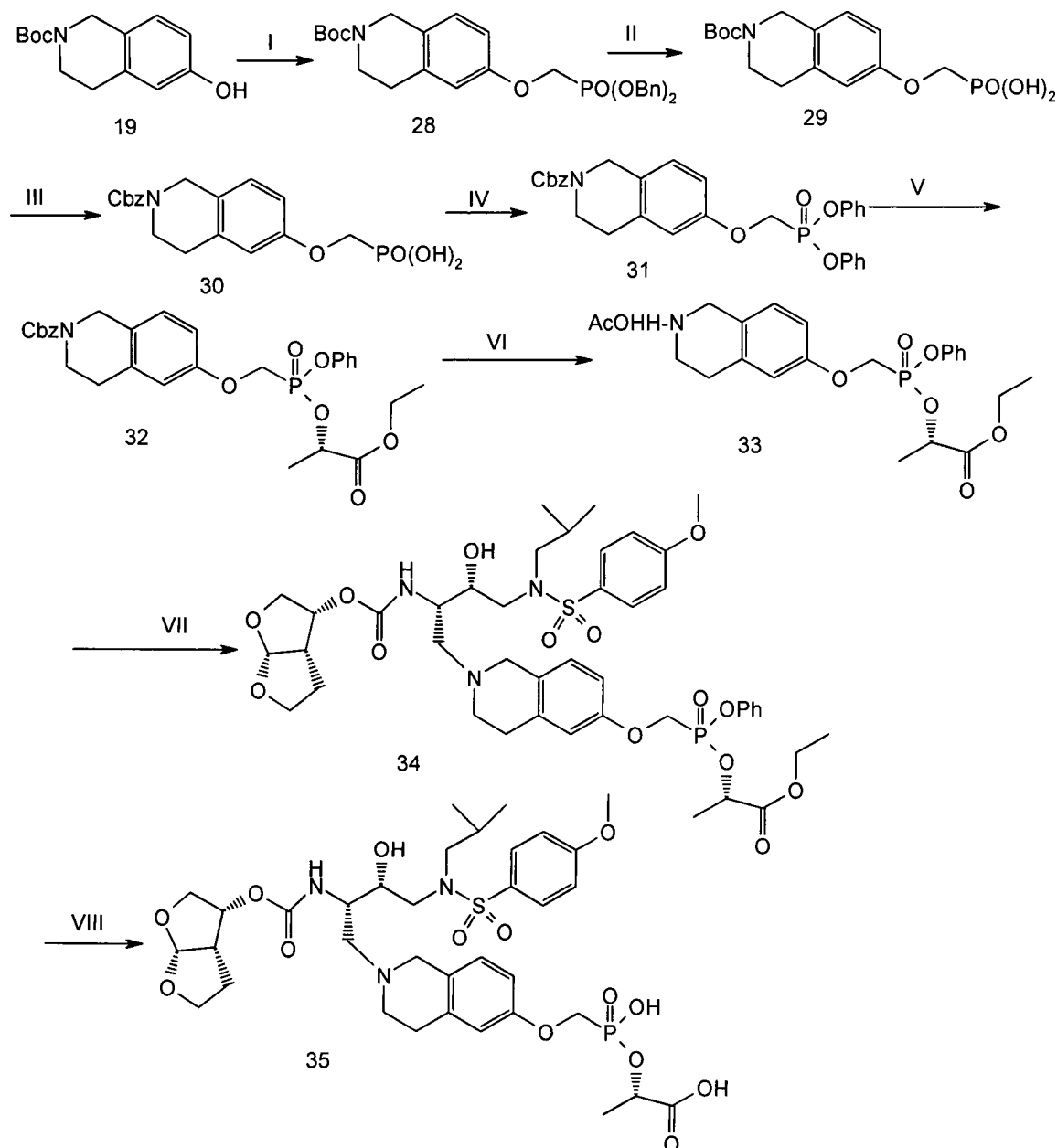
Beispiel 26

[0983] Verbindung 26: Zu einer Lösung von Verbindung 25 (220 mg) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde Trifluoressigsäure gegeben (1 ml). Die Mischung wurde 2 h gerührt und unter verringertem Druck eingengt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab Verbindung 26 (170 mg).

Beispiel 27

[0984] Verbindung 27: Zu einer Lösung von Verbindung 15 (258 mg, 0.42 mmol) in EtOAc (2.6 ml) wurde Verbindung 26 (170 mg, 0.42 mmol) gegeben, gefolgt von Essigsäure (75 μL , 1.26 mmol). Die Mischung wurde 5 Minuten gerührt, und Natriumcyanoborhydrid (53 mg, 0.84 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 14 h gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, Wasser (3×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 /Isopropanol = 100/4 zu 100/6) ergab das Zwischenprodukt (440 mg). Zu der Lösung dieser Verbindung (440 mg) in Acetonitril (10 ml) wurde 48% $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0.4 ml) gegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden gerührt, und Acetonitril wurde unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 /iPrOH = 100/5) ergab Verbindung 27 (120 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (2 H, m), 7.27 (2 H, m), 7.15 (5 H, m), 6.95 (3 H, m), 5.73 (1 H, m), 5.6-5.4 (1 H, m), 5.16 (1 H, m), 4.96 (1 H, m), 4.22-3.60 (13 H, m), 3.42 (2 H, m), 3.4-2.6 (11 H, m), 2.1-3.8 (3 H, m), 1.39 (3 H, m), 1.24 (3 H, m), 0.84 (6 H, m).

Schema 6



I. $\text{TfOCH}_2\text{PO}(\text{OBn})_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ II. $\text{H}_2/10\% \text{ Pd-C}$; III. a. $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; b. CbzCl/NaOH ; IV. a. $\text{SOCl}_2/60^\circ\text{C}$; b. $\text{PhOH}/\text{Pyridin}$; V. a. NaOH/THF ; b. HCl ; c. $\text{SOCl}_2/60^\circ\text{C}$; d. $\text{Ethyl(s)lactat}/\text{Pyridin}$; VI. $\text{H}_2/10\% \text{ Pd-C}/\text{HOAc}$; VII. a. Verbindung 15/ $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$; b. $2\% \text{ HF}/\text{CH}_3\text{CN}$; VIII. Esterase/ $1.0 \text{ PBS-Puffer}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMSO}$

Beispiel 28

[0985] Verbindung 28: Zu einer Lösung von Verbindung 19 (7.5 g, 30 mmol) in Acetonitril (420 ml) wurde Dibenzyltriflat (17.8 g, 42 mmol) gegeben, gefolgt von Cäsiumcarbonat (29.4 g, 90 mmol). Die Mischung wurde 2.5 Stunden gerührt und filtriert. Acetonitril wurde unter verringertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt. Die Mischung wurde mit Wasser ($3\times$) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 2/1 zu 1/1) ergab Verbindung 28 (14.3 g).

Beispiel 29

[0986] Verbindung 29: Zu einer Lösung von Verbindung 28 (14.3 g) in Ethanol (500 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle (1.45 g) gegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden hydriert. Die Mischung wurde mit Celite 5 Minuten

gerührt und durch ein Celitebett filtriert. Einengen unter verringertem Druck ergab Verbindung 29 (9.1 g).

Beispiel 30

[0987] Verbindung 30: Zu einer Lösung von Verbindung 29 (9.1 g) in CH_2Cl_2 (60 ml) wurde Trifluoressigsäure (30 ml) gegeben. Die Mischung wurde 4 h gerührt und unter verringertem Druck eingengt. Die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 (3×) und Toluol coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Der weiße Feststoff wurde in 2.0 N NaOH-Lösung (45 ml, 90 mmol) gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde langsam eine Lösung von Benzylchlorformiat (6.4 ml, 45 mmol) in Toluol (7 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 6 Stunden gerührt. 2.0 N Natriumhydroxid wurde dieser Lösung bis zu pH = 11 zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Ethylether extrahiert (3×), und auf 0°C gekühlt. Zu dieser wässrigen Phase wurde bei 0°C konzentrierte HCl bis zu pH = 1 zugefügt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab Verbindung 30 (11.3 g) als einen weißen Feststoff.

Beispiel 31

[0988] Verbindung 31: Zu der Suspension von Verbindung 30 (11.3 g, 30 mmol) in Toluol (150 ml) wurde Thionylchlorid (13 ml, 180 mmol) gegeben, gefolgt von DMF (ein paar Tropfen). Die Reaktionsmischung wurde bei 65°C 4.5 Stunden erwärmt und unter verringertem Druck coevaporiert. Die Mischung wurde mit Toluol (2×) coevaporiert, um einen braunen Feststoff zu erhalten. Zu der Lösung des braunen Feststoffs in CH_2Cl_2 (120 ml) wurde bei 0°C Phenol (11.28 g, 120 mmol) gegeben, gefolgt von der langsamen Zugabe von Pyridin (14.6 ml, 180 mmol). Man ließ die Reaktionsmischung auf 25°C erwärmen und rührte 14 h. Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab ein dunkles Öl, das mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt wurde (Hexan/EtOAc = 3/1 zu 1/1), um Verbindung 31 (9.8 g) zu erhalten.

Beispiel 32

[0989] Verbindung 32: Zu einer Lösung von Verbindung 31 (9.8 g, 18.5 mmol) in THF (26 ml) wurde 20.3 ml einer 1.0 N NaOH-Lösung gegeben. Die Mischung wurde bei 25°C 2.5 Stunden gerührt, und THF wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc gewaschen (3×). Die wässrige Phase wurde auf 0°C gekühlt und mit konzentrierter HCl bis pH = 1 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3×). Die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser (1×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen unter verringertem Druck ergab einen Feststoff (8.2 g). Zu einer Suspension dieses Feststoffs (4.5 g, 10 mmol) in Toluol (50 ml) wurde Thionylchlorid (4.4 ml, 60 mmol) gegeben, gefolgt von DMF (0.2 ml). Die Mischung wurde bei 70°C 3.5 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel und Reagens wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Toluol coevaporiert (2×), um einen weißen Feststoff zu ergeben. Zu der Lösung dieses Feststoffs in CH_2Cl_2 (40 ml) wurde bei 0°C Ethyl(s)-lactat (2.3 ml, 20 mmol) gegeben, gefolgt von Pyridin (3.2 ml, 40 mmol). Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 2/1 zu 1/1) ergab Verbindung 32 (4.1 g).

Beispiel 33

[0990] Verbindung 33: Zu einer Lösung von Verbindung 32 (3.8 g, 6.9 mmol) in EtOAc/EtOH (30 ml/30 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle (380 mg) gegeben, gefolgt von Essigsäure (400 µl, 6.9 mmol). Die Mischung wurde 3 Stunden hydriert. Die Mischung wurde mit Celite 5 min gerührt und durch ein Celitebett filtriert. Einengen unter verringertem Druck ergab Verbindung 33 (3.5g).

Beispiel 34

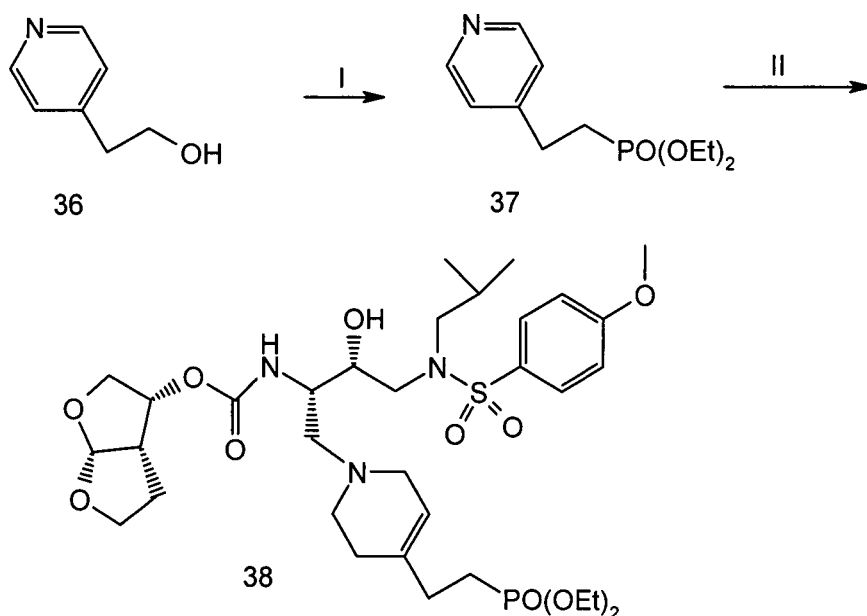
[0991] Verbindung 34: Zu einer Lösung von Verbindung 15 (1.70 g, 2.76 mmol) in EtOAc (17 ml) wurde Verbindung 33 (3.50 g, 6.9 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 5 Minuten gerührt, auf 0°C gekühlt, und Natriumcyanoborhydrid (347 mg, 5.52 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 6 h gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser (3×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ = 100/6) ergab das Zwischenprodukt (3.4 g). Zu der Lösung dieser Verbindung (3.4 g) in Acetonitril (100 ml) wurde 48%

HF/CH₃CN (4 ml) gegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden gerührt, und Acetonitril wurde unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit gesättigtem Natriumcarbonat, Wasser (3×), und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/iPrOH = 100/5) ergab Verbindung 34 (920 mg): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (2 H, m), 7.38-7.19 (5 H, m), 6.92 (3 H, m), 6.75 (2 H, m), 5.73 (1 H, m), 5.57-5.35 (1 H, m), 5.16 (2 H, m), 4.5 (2 H, m), 4.2-3.6 (13 H, m), 3.25-2.50 (11 H, m), 2.0-1.8 (3 H, m), 1.5 (3 H, m), 1.23 (3 H, m), 0.89 (6 H, m).

Beispiel 35

[0992] Verbindung 35: Zu einer Lösung von Verbindung 34 (40 mg) in CH₃CN/DMSO (1 ml/0.5 ml) wurde 1.0 M PBS-Puffer (5 ml) gegeben, gefolgt von Esterase (200 µL). Die Mischung wurde bei 40°C 48 erwärmt. Die Mischung wurde durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt, um Verbindung 35 (11 mg) zu ergeben.

Schema 7



I. a. SOCl₂/Toluol/60 °C; b. P(OEt)₃/Toluol/120 °C;
II. a. Verbindung 14/Tf₂O; b. NaBH₄/EtOH/HOAc; c. 2% HF/CH₃CN

Beispiel 36

[0993] Verbindung 36: Verbindung 36 wurde von Aldrich erworben.

Beispiel 37

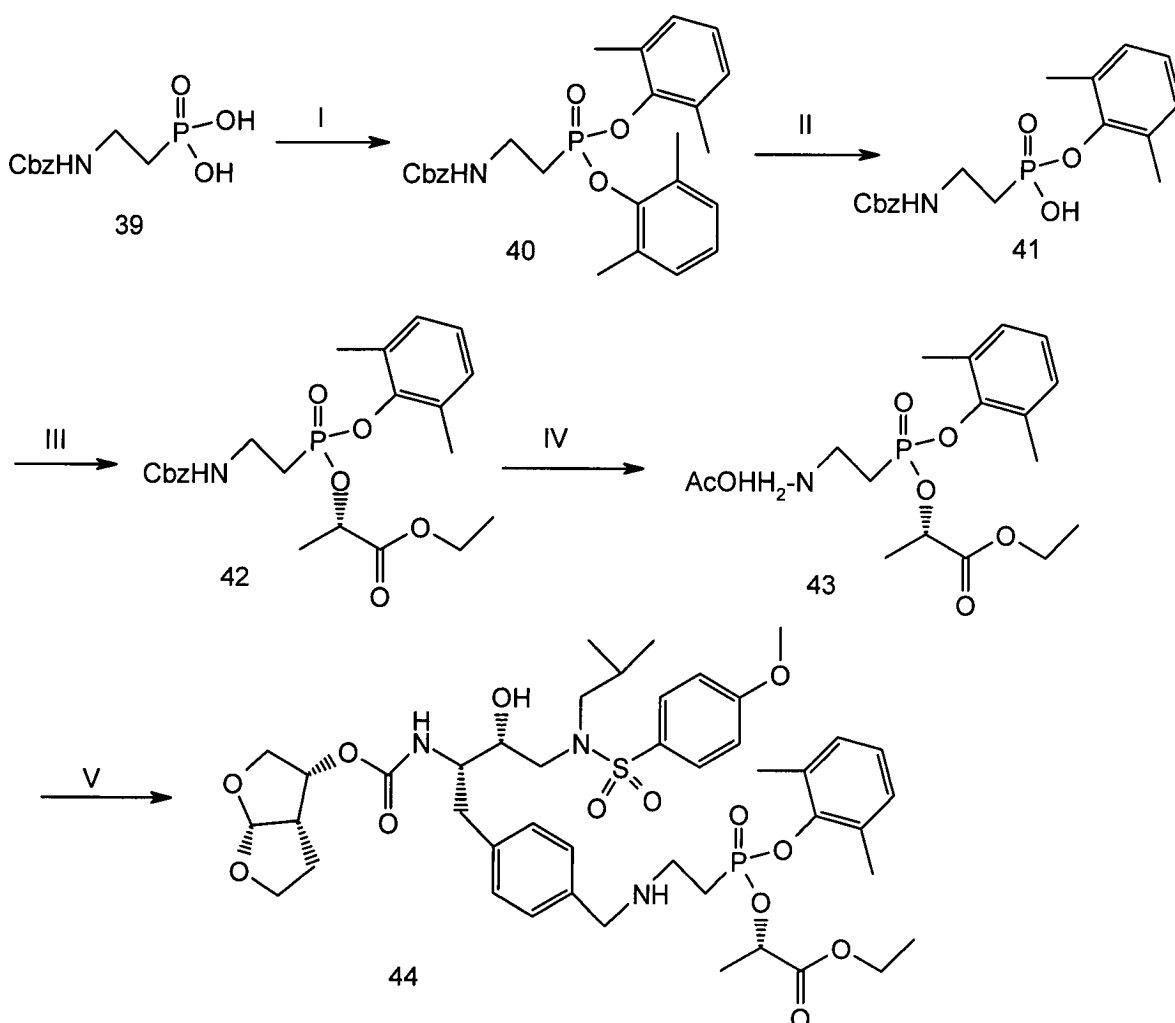
[0994] Verbindung 37: Zu einer Lösung von Verbindung 36 (5.0 g, 40 mmol) in Chloroform (50 ml) wurde langsam Thionylchlorid (12 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei 60°C 2.5 Stunden erwärmt. Die Mischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um einen gelben Feststoff zu ergeben. Zu der Suspension dieses Feststoffs (5.2 g, 37 mmol) in Toluol (250 ml) wurde Triethylphosphit (19 ml, 370 mmol) gegeben. Die Mischung wurde bei 120°C 4 Stunden erhitzt und unter verringertem Druck eingeeengt, um einen braunen Feststoff zu ergeben. Der Feststoff wurde in EtOAc gelöst und mit 1.0 N NaOH alkalisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (2×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/iPrOH = 9/1) ergab Verbindung 37 (4.8 g).

Beispiel 38

[0995] Verbindung 38: Zu einer Lösung von Verbindung 14 (100 mg, 0.16 mmol) und Verbindung 37 (232 mg, 0.74 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) wurde bei -40 °C langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (40 µL, 0.24 mmol) gegeben. Die Mischung wurde langsam auf 25°C erwärmt und 12 Stunden gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt und mit EtOH/EtOAc (2 ml/0.4 ml) verdünnt. Zu dieser Lösung wurde bei 0°C portionsweise Natrium-

borhydrid (91 mg) gegeben. Die Mischung wurde bei 0°C 3 Stunden gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die Mischung wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 100/5$ zu $100/10$) ergab das Zwischenprodukt (33 mg). Zu der Lösung dieses Zwischenprodukts in Acetonitril (2.5 ml) wurde 48% $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0.1 ml) gegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Lösung wurde mit 0.5 N Natriumhydroxid, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Umkehrphasen-HPLC ergab Verbindung 38 (12 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (2 H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.02 (2 H, d, $J = 8.9$ Hz), 5.70 (1 H, m), 5.45 (1 H, m), 5.05 (1 H, m), 4.2-3.4 (19 H, m), 3.4-2.8 (5 H, m), 2.45-2.20 (4 H, m), 2.15-1.81 (5 H, m), 1.33 (6 H, m), 0.89 (6 H, m).

Schema 8



I. a. $\text{SOCl}_2/\text{Toluol}/60^\circ\text{C}$; b. $\text{ArOH}/\text{Pyridin}$; II. a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ; III. b. $\text{SOCl}_2/\text{Toluol}/60^\circ\text{C}$; c. $\text{Ethyllactat}/\text{Pyridin}$; IV. $\text{H}_2/10\%\text{Pd-C}/\text{EtOAc}/\text{HOAc}$; V. a. Verbindung 6/ MgSO_4 ; b. $\text{HOAc}/\text{NaCNBH}_3$

Beispiel 39

[0996] Verbindung 39 wurde mit den Verfahren der vorhergehenden Beispiele hergestellt.

Beispiel 40

[0997] Verbindung 40: Zu der Suspension von Verbindung 39 (4.25 g, 16.4 mmol) in Toluol (60 ml) wurde Thionylchlorid (7.2 ml, 99 mmol) gegeben, gefolgt von DMF (ein paar Tropfen). Die Reaktionsmischung wurde bei 65°C 5 Stunden erwärmt und unter verringertem Druck evaporiert. Die Mischung wurde mit Toluol (2 \times) coevaporiert, um einen braunen Feststoff zu erhalten. Zu der Lösung des braunen Feststoffs in CH_2Cl_2 (60 ml) wurde bei 0°C 2,6-Dimethylphenol (8.1 g, 66 mmol) gegeben, gefolgt von der langsamen Zugabe von Pyridin (8 ml, 99 mmol). Man ließ die Reaktionsmischung auf 25°C erwärmen und rührte 4 Stunden. Lösungsmittel wurden

unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 3/1 zu 1/1) lieferte Verbindung 40 (1.38 g).

Beispiel 41

[0998] Verbindung 41: Zu einer Lösung von Verbindung 40 (1.38 g, 1.96 mmol) in THF (6 ml) wurde 3.55 ml einer 1.0 N NaOH-Lösung gegeben. Die Mischung wurde bei 25°C 24 Stunden gerührt, und THF wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt, und mit EtOAc gewaschen (3×). Die wässrige Phase wurde auf 0°C gekühlt und mit konzentrierter HCl bis pH = 1 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3×). Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser (1×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen unter verringertem Druck ergab Verbindung 41 als einen weißen Feststoff (860 mg).

Beispiel 42

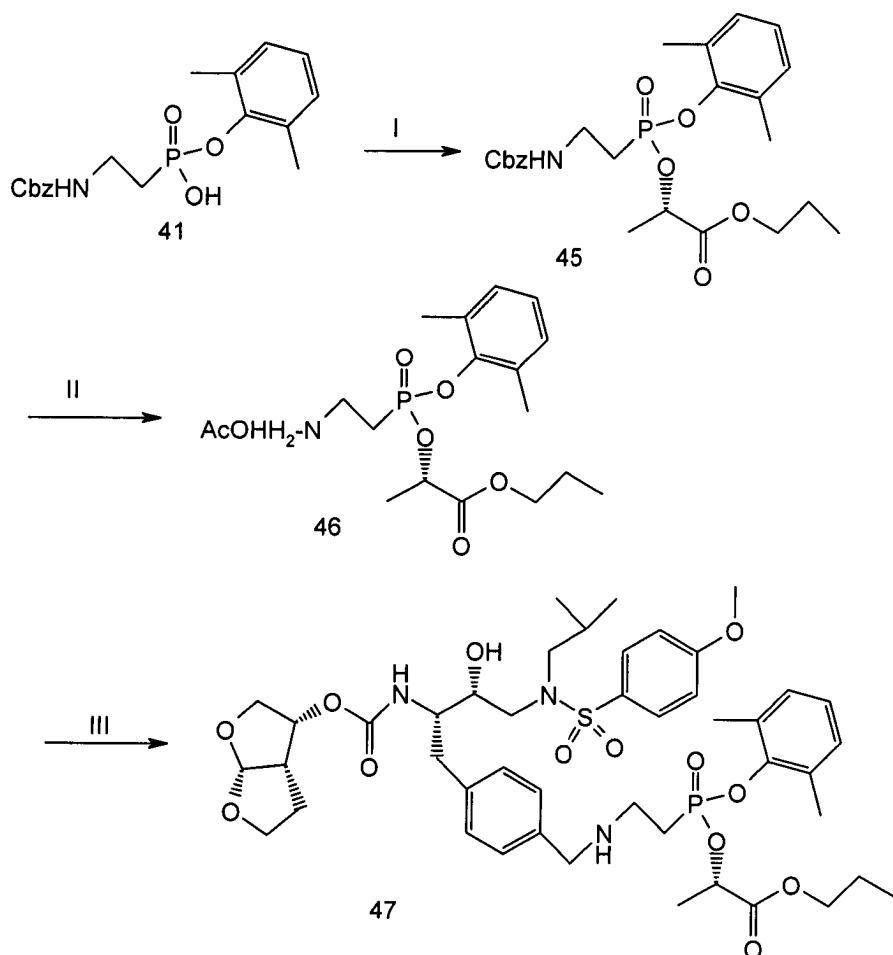
[0999] Verbindung 42: Zu einer Suspension von Verbindung 41 (1.00 g, 2.75 mmol) in Toluol (15 ml) wurde Thionylchlorid (1.20 ml, 16.5 mmol) gegeben, gefolgt von DMF (3 Tropfen). Die Mischung wurde bei 65°C 5 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel und Reagens wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Toluol (2×) coevaporiert, um einen braunen Feststoff zu erhalten. Zu der Lösung dieser Feststoffe in CH_2Cl_2 (11 ml) wurde bei 0°C Ethyl(s)-lactat (1.25, 11 mmol) gegeben, gefolgt von Pyridin (1.33 ml, 16.6 mmol). Die Mischung wurde auf 25°C und 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingeeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 1.5/1 zu 1/1) ergab Verbindung 42 (470 mg).

Beispiel 43

[1000] Verbindung 43: Zu einer Lösung von Verbindung 42 (470 mg) in EtOH (10 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle (90 mg) gegeben, gefolgt von Essigsäure (150 μL). Die Mischung wurde 6 Stunden hydriert. Die Mischung wurde 5 min mit Celite gerührt und durch ein Celitebett filtriert. Einengen unter verringertem Druck ergab Verbindung 43 (400 mg).

Beispiel 44

[1001] Verbindung 44: Zu einer Lösung von Verbindung 6 (551 mg, 0.93 mmol) in 1,2-Dichlorethan (4 ml) wurde Verbindung 43 (400 mg, 1.0 mmol) gegeben, gefolgt von MgSO_4 (1 g). Die Mischung wurde 3 Stunden gerührt, und Essigsäure (148 μL) und Natriumcyanoborhydrid (117 mg, 1.86 mmol) wurden nacheinander zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser (3×) und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (EtOAc zu EtOAc/EtOH = 9/1) ergab Verbindung 44. Verbindung 44 wurde in CH_2Cl_2 (25 ml) gelöst, und Trifluoressigsäure (100 μL) wurde zugegeben. Die Mischung wurde eingeeengt, um Verbindung 44 als TFA-Salz zu erhalten (560 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2 H, m), 7.39 (2 H, m), 7.20 (2 H, m), 7.03 (5 H, m), 5.68 (1 H, m), 5.43 (1 H, m), 5.01 (1 H, m), 4.79 (1 H, m), 4.35-4.20 (4 H, m), 4.18-3.4 (11 H, m), 3.2-2.6 (9 H, m), 2.30 (6 H, m), 1.82 (1 H, m), 1.70 (2 H, m), 1.40-1.18 (6 H, m), 0.91 (6 H, m). Schema 9



I. b. SOCl_2 /Toluol/60 °C; c. Propyl(s)-lactat/Pyridin;
 II. H_2 /10%Pd-C/EtOAc/HOAc;
 III. a. Verbindung 6/ MgSO_4 ; b. HOAc/ NaCNBH_3

Beispiel 45

[1002] Verbindung 45: Zu einer Suspension von Verbindung 41 (863 mg, 2.4 mmol) in Toluol (13 ml) wurde Thionylchlorid (1.0ml, 14.3 mmol) gegeben, gefolgt von DMF (3 drops). Die Mischung wurde bei 65°C 5 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel und Reagens wurden unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit Toluol coevaporiert (2×), um einen braunen Feststoff zu erhalten. Zu der Lösung diese Feststoffe in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde bei 0°C Propyl(s)-lactat (1.2ml, 9.6 mmol) gegeben, gefolgt von Triethylamin (2.0 ml, 14.4 mmol). Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck eingedunstet und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 1.5/1 zu 1/1) ergab Verbindung 45 (800 mg).

Beispiel 46

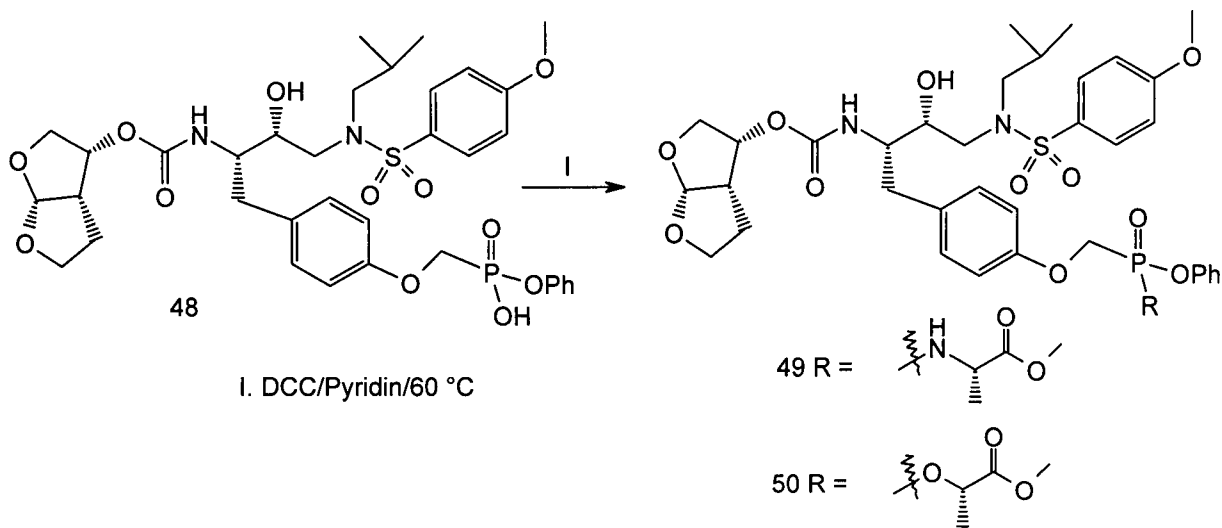
[1003] sVerbindung 46: Zu einer Lösung von Verbindung 45 (785 mg) in EtOH (17 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle (150 mg) gegeben, gefolgt von Essigsäure (250 μL). Die Mischung wurde 16 Stunden hydriert. Die Mischung wurde mit Celite 5 min gerührt und durch ein Celitebett filtriert. Einengen unter verringertem Druck ergab Verbindung 46 (700 mg).

Beispiel 47

[1004] Verbindung 47: Zu einer Lösung von Verbindung 6 (550 mg, 0.93 mmol) in 1,2-Dichlorethan (4 ml) wurde Verbindung 43 (404 mg, 1.0 mmol) gegeben, gefolgt von MgSO_4 (1 g). Die Mischung wurde 3 Stunden gerührt, und Essigsäure (148 μL) und Natriumcyanoborhydrid (117 mg, 1.86 mmol) wurden nacheinander zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser (3×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säu-

lenchromatographie (EtOAc zu EtOAc/EtOH = 9/1) ergab Verbindung 47. Verbindung 47 wurde in CH_2Cl_2 (25 ml) gelöst, und Trifluoressigsäure (100 μL) wurde zugegeben. Die Mischung wurde eingengt, um Verbindung 47 als ein TFA-Salz zu ergeben (650 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2 H, m), 7.41 (2 H, m), 7.25-7.1 (2 H, m), 7.02 (5 H, m), 5.65 (1 H, m), 5.50 (1 H, m), 5.0-4.75 (2 H, m), 4.25-4.05 (4 H, m), 4.0-3.4 (11 H, m), 3.2-2.6 (9 H, m), 2.31 (6 H, m), 1.82-1.51 (3 H, m), 1.45-1.2 (5 H, m), 0.93 (9 H, m).

Schema 10



Beispiel 48

[1005] Verbindung 48 wurde mit den Verfahren der vorhergehenden Beispiele hergestellt.

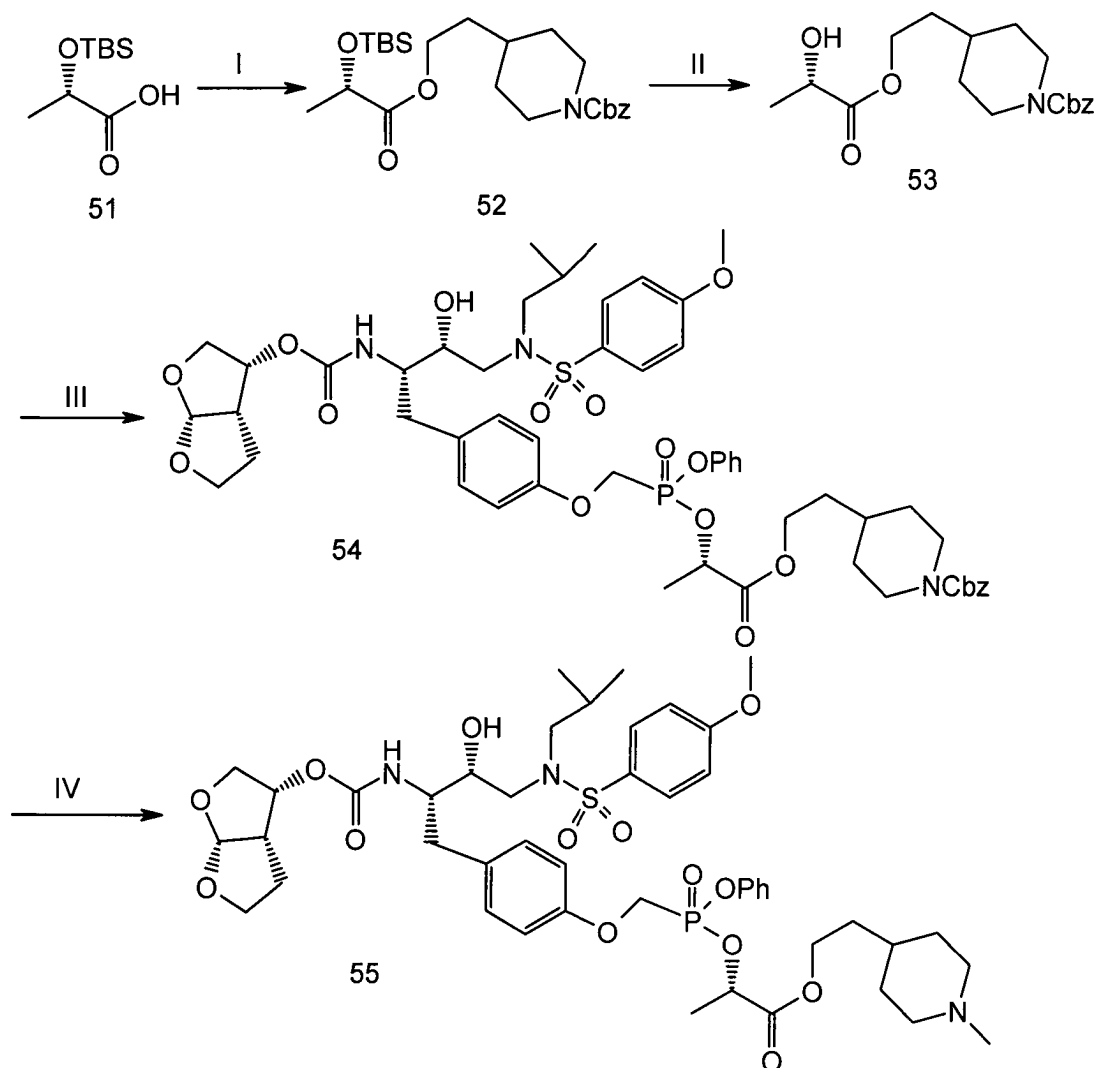
Beispiel 49

[1006] Verbindung 49: Zu einer Lösung von Verbindung 48 (100 mg, 0.13 mmol) in Pyridin (0.75 ml) wurde L-Alanin-methylesterhydrochlorid (73 mg, 0.52 mmol) gegeben, gefolgt von DCC (161 mg, 0.78 mmol). Die Mischung wurde bei 60°C 1 Stunde erwärmt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit 0.2 N HCl, Wasser, 5% Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ = 100/5) ergab Verbindung 49 (46 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (2 H, m), 7.38-7.18 (7 H, m), 7.03 (2 H, m), 6.89 (2 H, m), 5.68 (1 H, m), 5.05 (1 H, m), 4.95 (1 H, m), 4.30 (3 H, m), 4.0-3.6 (12 H, m), 3.2-2.8 (7 H, m), 1.84-1.60 (3 H, m), 1.38 (3 H, m), 0.93 (6 H, m).

Beispiel 50

[1007] Verbindung 50: Zu einer Lösung von Verbindung 48 (100 mg, 0.13 mmol) in Pyridin (0.75 ml) wurde Methyl(s)-lactat (41 mg, 0.39 mmol) gegeben, gefolgt von DCC (81 mg, 0.39 mmol). Die Mischung wurde bei 60°C 2 Stunden erwärmt, und Pyridin unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc (5 ml) verdünnt und filtriert. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ = 100/5) ergab Verbindung 50 (83 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2 H, m), 7.38-7.14 (7 H, m), 7.02 (2 H, m), 6.93 (2 H, m), 5.67 (1 H, m), 5.18 (1 H, m), 5.04 (1 H, m), 4.92 (1 H, m), 4.5 (2 H, m), 4.0-3.68 (12 H, m), 3.2-2.75 (7 H, m), 1.82 (1 H, m), 1.75-1.50 (5 H, m), 0.93 (6 H, m).

Schema 11



I. Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat/ROH/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; II. 15% HF/ CH_3CN ; III. Verbindung 48/DCC/Pyridin/ 60°C ; IV. a. H_2 /10%Pd-C; b. NaBH_3CN /HCHO/HOAc

Beispiel 51

[1008] Verbindung 51: Zu einer Lösung von Benzyl(s)-lactat (4.0 g, 20 mmol) in DMF (40 ml) wurde Imidazol (2.7 g, 20 mmol) gegeben, gefolgt von tert-Butyldimethylsilylchlorid (3.3 g, 22 mmol). Die Mischung wurde 14 Stunden gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1.0 N HCl-Lösung (2×), Wasser (2×) und Kochsalzlösung (1×) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab das Lactat-Zwischenprodukt (6.0 g). Zu einer Lösung dieses Zwischenprodukts in EtOAc (200 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle gegeben (700 mg). Die Mischung wurde 2 Stunden hydriert. Die Mischung wurde 5 min mit Celite gerührt und durch ein Celitebett filtriert. Einengen ergab Verbindung 51 (3.8 g).

Beispiel 52

[1009] Verbindung 52: Zu einer Lösung von Verbindung 51 (1.55 g, 7.6 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde 4-Benzoyloxycarbonylpiperidinethanol (2.00 g, 7.6 mmol) gegeben, gefolgt von Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (4.74 g, 9.1 mmol) und Diisopropylethylamin (1.58 ml, 9.1 mmol). Die Mischung wurde 14 Stunden gerührt, und Dichlormethan wurde entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 10/1) ergab Verbindung 52 (1.50 g).

Beispiel 53

[1010] Verbindung 53: Zu einer Lösung von Verbindung 52 (1.50 g) in CH_3CN wurde 58% $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$ (5 ml) gegeben. Die Mischung wurde 30 min gerührt, und Acetonitril wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 1/1) ergab Verbindung 53 (1.00 g).

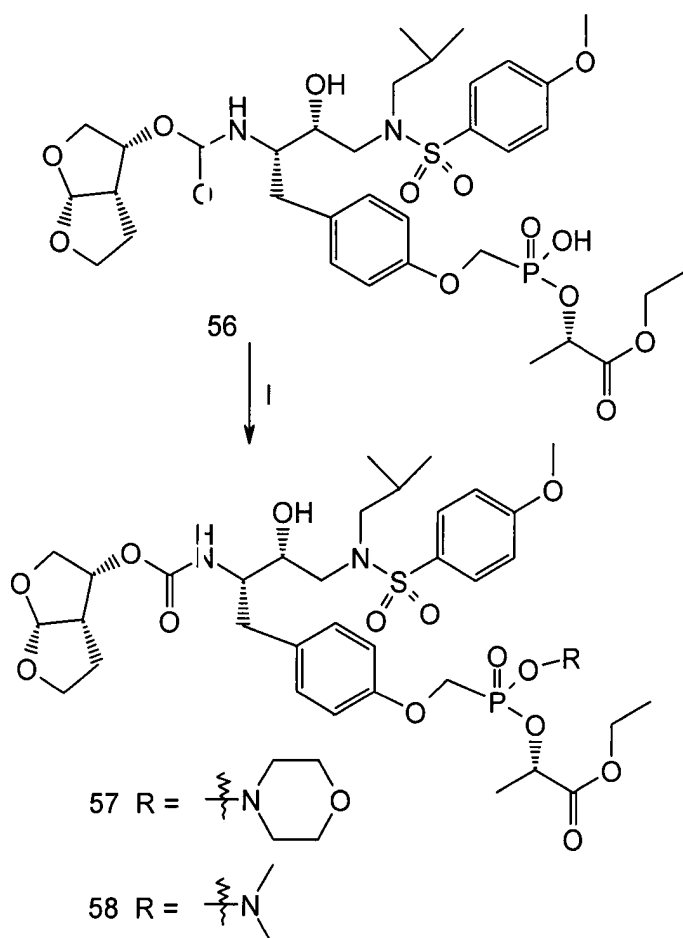
Beispiel 54

[1011] Verbindung 54: Zu einer Lösung von Verbindung 48 (769 mg, 1.0 mmol) in Pyridin (6.0 ml) wurde Verbindung 53 (1.0 g, 3.0 mmol) gegeben, gefolgt von DCC (618 mg, 3.0 mmol). Die Mischung wurde bei 60°C 2 Stunden erwärmt, und Pyridin wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc (5 ml) verdünnt und filtriert. Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ = 100/4) ergab Verbindung 54 (630 mg).

Beispiel 55

[1012] Verbindung 55: Zu einer Lösung von Verbindung 54 (630 mg, 0.58 mmol) in EtOAc (30 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle (63 mg) gegeben, gefolgt von Essigsäure (80 μL). Die Mischung wurde 2 Stunden hydriert. Die Mischung wurde 5 min mit Celite gerührt und durch ein Celitebett filtriert. Einengen ergab das Zwischenprodukt. Zu einer Lösung dieses Zwischenprodukts in EtOAc (10 ml) wurde 37% Formaldehyd (88 μL , 1.18 mmol) gegeben, gefolgt von Essigsäure (101 μL , 1.77 mmol). Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt, und Natriumcyanoborhydrid (74 mg, 1.18 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bei 25°C 80 min gerührt und mit EtOAc verdünnt. Die Mischung wurde mit Wasser und gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab Verbindung 55 als einen weißen Feststoff (530 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (2 H, m), 7.40-7.15 (7 H, m), 7.03 (2 H, m), 6.92 (2 H, m), 5.66 (1 H, m), 5.20-5.00 (3 H, m), 4.58-4.41 (2 H, m), 4.16 (2 H, m), 4.0-3.7 (9 H, m), 3.4-2.6 (14 H, m), 1.90-1.50 (13 H, m), 0.92 (6 H, m).

Schema 12



I. R₂NOH/DCC/Pyridin

Beispiel 56

[1013] Verbindung 56 wurde mit den Verfahren der vorhergehenden Beispiele hergestellt.

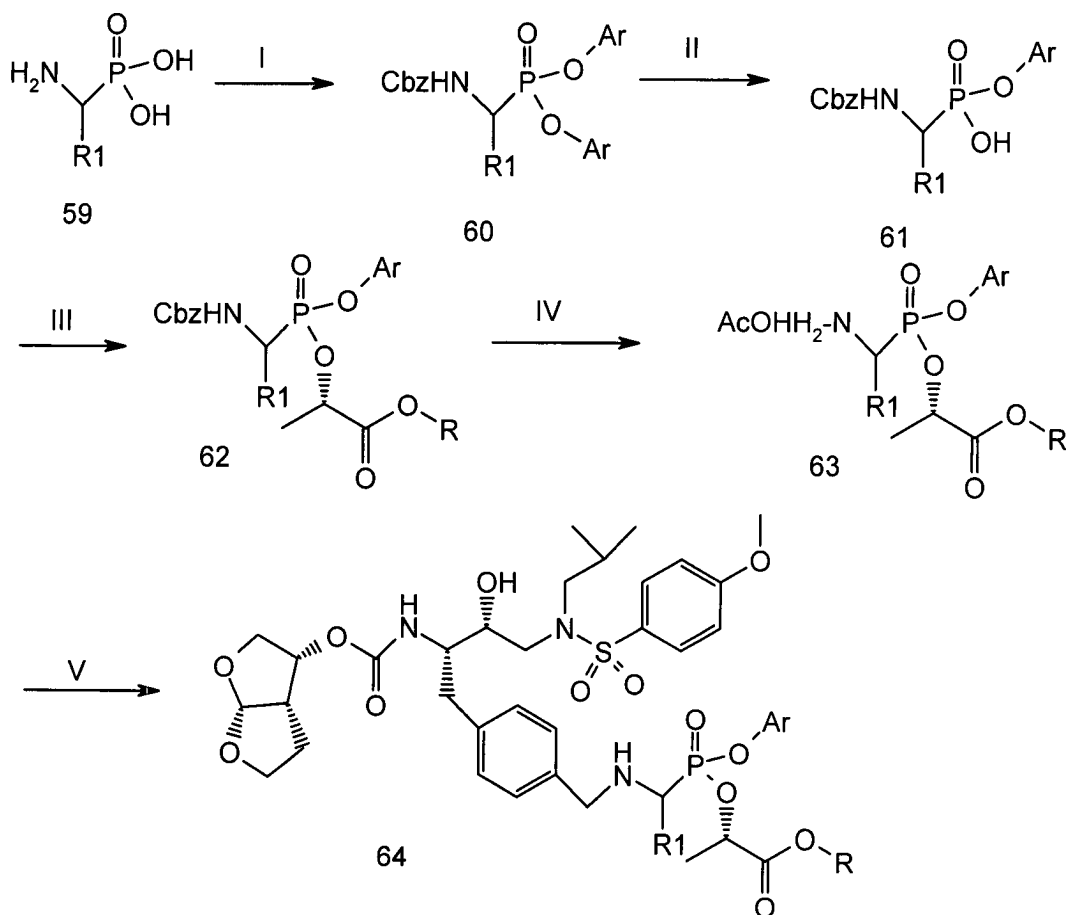
Beispiel 57

[1014] Verbindung 57: Zu einer Lösung von Verbindung 56 (100 mg, 0.12 mmol) in Pyridin (0.6 ml) wurde N-Hydroxymorpholin (50 mg, 0.48 mmol) gegeben, gefolgt von DCC (99 mg, 0.48 mmol). Die Mischung wurde 14 Stunden gerührt, und Pyridin wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt und filtriert. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/iPrOH = 100(5) ergab Verbindung 57 (53 mg): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.6Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.90 (2H, m), 5.67 (1 H, m), 5.18 (1 H, m), 5.05 (1 H, m), 4.95 (1 H, m), 4.58-4.38 (2 H, m), 4.21 (2 H, m), 4.02-3.80 (13 H, m), 3.55-3.38 (2 H, m), 3.2-2.78 (9 H, m), 1.9-1.8 (1 H, m), 1.8-0.95 (5 H, m), 1.29 (3 H, m), 0.93 (6 H, m).

Beispiel 58

[1015] Verbindung 58: Zu einer Lösung von Verbindung 56 (100 mg, 0.12 mmol) in Pyridin (0.6 ml) wurde N,N-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (47 mg, 0.48 mmol) gegeben, gefolgt von DCC (99 mg, 0.48 mmol). Die Mischung wurde 6 Stunden gerührt, und Pyridin wurde unter verringertem Druck entfernt. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt und filtriert. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/iPrOH = 100(5) ergab Verbindung 58 (35 mg). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (2 H, m), 5.65 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 5.15 (1 H, m), 4.98 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.18 (2 H, m), 4.0-3.6 (9 H, m), 3.2-2.7 (13 H, m), 1.92-1.45 (6 H, m), 1.25 (3 H, m), 0.90 (6 H, m).

Schema 13

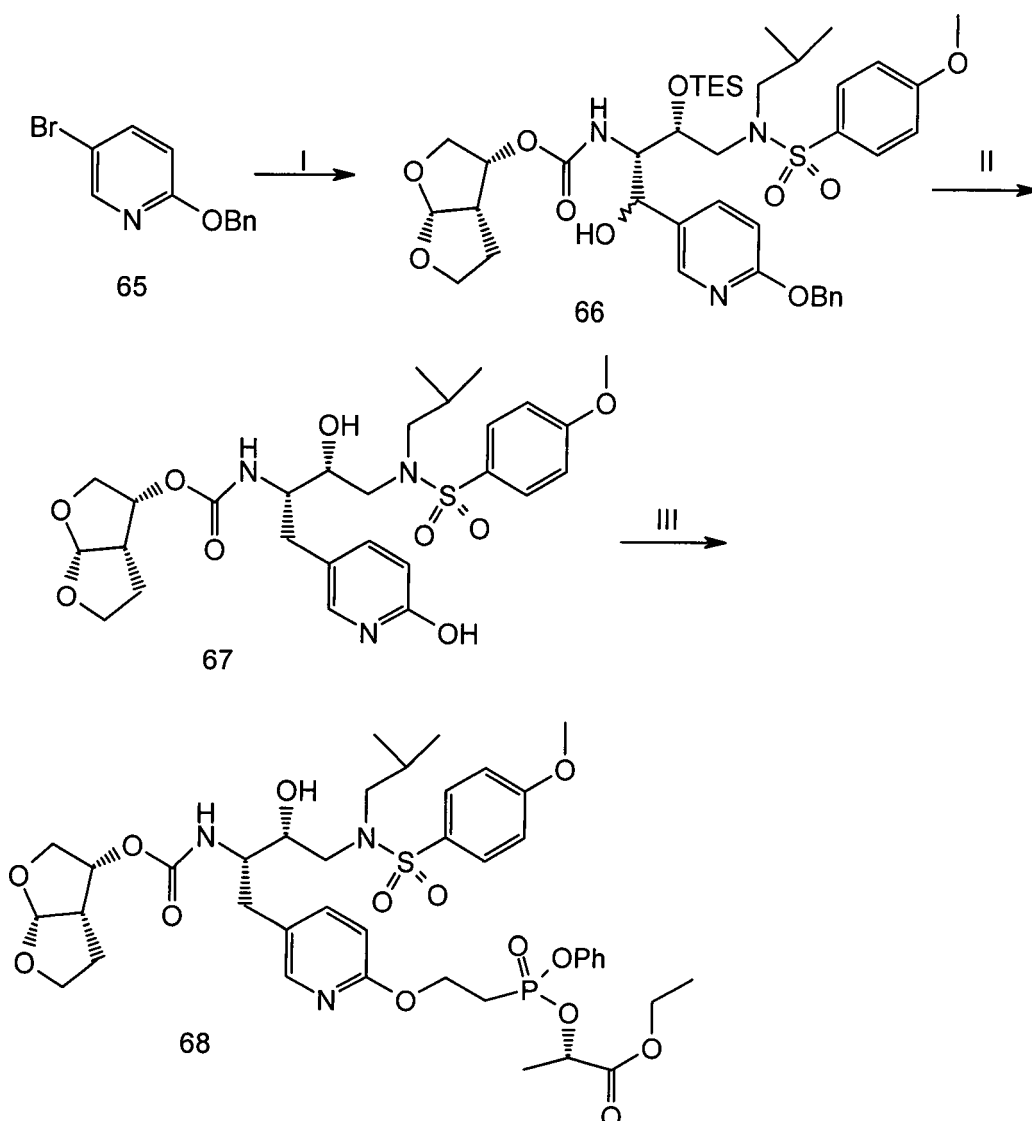


R = Me, Et, Pr, i-Pr; R₁ = H, Me, Et, i-Pr; Ar = Phenyl, 2, 6-Dimethylphenyl

I. a. CbzCl/NaOH; b. SOCl₂/toluol/60 °C; c. ArOH/Pyridin; II. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl; III. a. SOCl₂/Toluol/60 °C; b. Alkyl-lactat/Pyridin; IV. H₂/10%Pd-C/EtOAc/HOAc; V. a. Verbindung 6/MgSO₄; b. HOAc/NaCNBH₃

[1016] Die Aminomethyl-phosphonsäure 59 ist als Benzylcarbamat geschützt. Die Phosphonsäure wird mit Thionylchlorid behandelt, um das Dichloridat zu bilden, welches mit Phenol oder 2,6-Dimethylphenol zu Verbindung 60 reagiert. Verbindung 60 wird mit Natriumhydroxid hydrolysiert, gefolgt von der Acidifizierung, um die Monosäure 61 zu erhalten. Die Monosäure 61 wird mit Thionylchlorid behandelt, um das Monochloridat herzustellen, welches mit verschiedenen Alkyl(s)-lactaten reagiert, um Verbindung 62 zu bilden. Verbindung 62 wird mit 10%Pd-C in Gegenwart von Essigsäure hydriert, um Verbindung 63 zu ergeben. Verbindung 63 reagiert mit dem Aldehyd 6 in Gegenwart von MgSO₄, um ein Imin zu bilden, das mit Natriumcyanoborhydrid reduziert wird, um Verbindung 64 herzustellen.

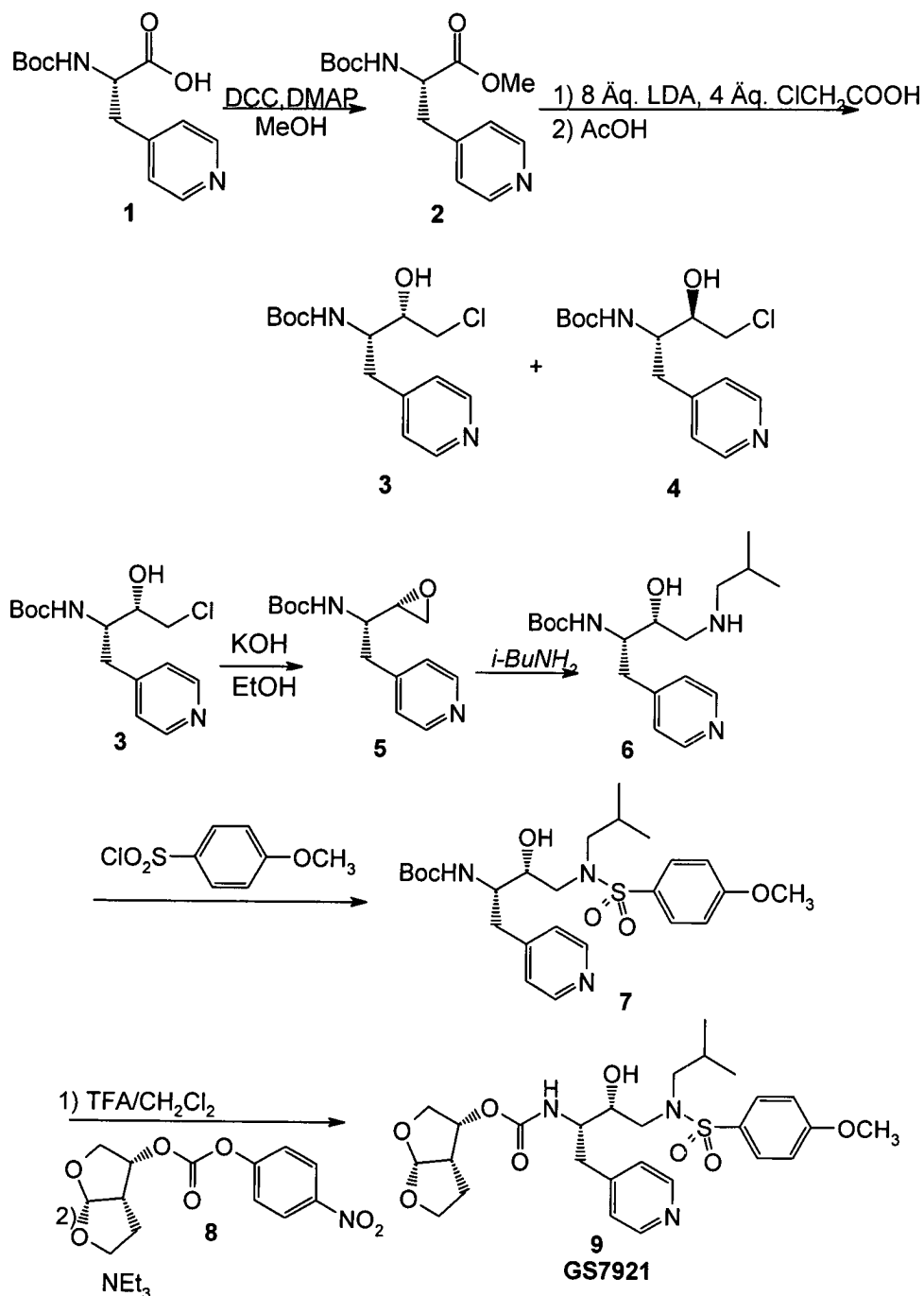
Schema 14



I. a. n-BuLi; b. Verbindung 15; II. H₂/10%Pd-C/HOAc; IV. PPh₃/DEAD

[1017] Verbindung 65 wird durch Alkylierung aus 2-Hydroxy-5-brompyridin hergestellt (J. Med. Chem. 1992, 35, 3525). Verbindung 65 wird mit n-Butyllithium behandelt, um Aryllithium zu bilden, das mit dem Aldehyd 15 zu Verbindung 66 reagiert (J. Med. Chem. 1994, 37, 3492). Verbindung 66 wird mit 10%Pd-C in Gegenwart von Essigsäure hydriert, um Verbindung 67 zu ergeben (J. Med. Chem. 2000, 43, 721). Verbindung 68 wird aus Verbindung 67 mit dem korrespondierenden Alkohol unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion hergestellt (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 2747.)

Schema 1



Beispiel 1

[1018] Methyl-2-(S)-(dimethylethoxycarbonylamino)-3-(4-pyridyl)propanoat (**2**): Eine Lösung von N-tert-Butoxycarbonyl-4-pyridylalanin (**1**, 9.854 g, 37 mmol, Peptech), 4-Dimethylaminopyridin (4.52 g, 37 mmol, Aldrich), und Dicyclohexylcarbodiimid (15.30 g, 74.2 mmol, Aldrich) in Methanol (300 ml) wurde bei 0°C 2 h und bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Nachdem die Feststoffe durch Filtration entfernt worden waren, wurde das Filtrat unter verringertem Druck eingeeengt. Weiterer Dicyclohexylharnstoff wurde durch wiederholtes Triturieren des konzentrierten Rückstandes in EtOAc, gefolgt von Filtration, entfernt. Der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert, um den Methylester **2** (9.088 g, 88%) zu erhalten: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.53 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.09 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.04 (br, 1H), 4.64 (br, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H, J = 13.5 und 5.7 Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 13.5 und 6.3 Hz), 1.42 (s, 9H); MS (ESI) 281 (M + H).

Beispiel 2

[1019] 1-Chlor-3-(S)-(dimethylethoxycarbonylamino)-4-(4-pyridyl)-2-(S)-butanol (3): Eine Lösung von Diisopropylamin (37.3 ml, 266 mmol, Aldrich) in THF (135 ml) wurde bei -78°C gerührt, wobei eine Lösung von n-Butyllithium (102 ml einer 2.3M Lösung und 18 ml einer 1.4M Lösung, 260 mmol, Aldrich) in Hexan zugegeben wurde. Nach 10 min wurde das Kältebad entfernt und die Lösung wurde 10 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wurde erneut auf -78°C gekühlt und gerührt, wobei eine Lösung von Chloressigsäure (12.255 g, 130 mmol, Aldrich) in THF (50 ml) über 20 min zugegeben wurde. Nachdem die Lösung 15 min gerührt worden war, wurde diese Dianion-Lösung bei 0°C während 15 min in eine gerührte Lösung des Methyl-esters 2 (9.087 g, 32.4 mmol) in THF (100 ml) überführt. Die entstandene gelbe Aufschlämmung wurde bei 0°C 10 min gerührt und auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von Essigsäure (29 ml, 507 mmol, Aldrich) in THF (29 ml) wurde zügig der Aufschlämmung zugegeben, und die Aufschlämmung wurde 30 min bei -78°C , 30 min bei 0°C und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Aufschlämmung wurde in gesättigter NaHCO_3 -Lösung (750 ml) und EtOAc (500 ml) gelöst. Die abgetrennte organische Schicht wurde mit EtOAc (300 ml \times 2) extrahiert und die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Wasser (750 ml \times 2) und gesättigter NaCl-Lösung (250 ml) gewaschen. Die entstandene Lösung wurde getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck eingengt.

[1020] Eine Lösung des Rückstands in THF (170 ml) und Wasser (19 ml) wurde bei 0°C gerührt, während NaBH_4 (3.375 g, 89.2 mmol, Aldrich) zugegeben wurde. Nach 30 min wurde die Lösung unter verringertem Druck eingengt und der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, mit wässrigem NaHSO_4 angesäuert und danach durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Die abgetrennte wässrige Fraktion wurde mit EtOAc (100 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Wasser (500 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert, um das Chlorhydrin 3 und 4 (4.587 g, 47%) als eine Mischung von zwei Diastereomeren (3–4:1) zu erhalten. Die erhaltene Mischung wurde aus EtOAc-Hexan zweimal umkristallisiert, um das reine erwünschte Diastereomer 3 (2.444 g, 25%) als gelbe Kristalle zu erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.53 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 4.58 (br, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.87 (br, 1H), 3.75–3.54 (m, 2H), 3.05 (dd, 1 H, $J = 13.8$ und 3.9 Hz), 2.90 (dd, 1 H, $J = 13.8$ und 8.4 Hz), 1.36 (s, 9H); MS (ESI) 301 (M + H).

Beispiel 3

[1021] Epoxid 5: Eine Lösung des Chlorhydrins 3 (1.171 g, 3.89 mmol) in Ethanol (39 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt, während 0.71 M KOH in Ethanol (6.6 ml) zugegeben wurden. Nach 1.5 h wurde die Mischung unter verringertem Druck eingengt, und der Rückstand wurde in EtOAc (60 ml) und Wasser (60 ml) gelöst. Die abgetrennte wässrige Fraktion wurde mit EtOAc (60 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und unter verringertem Druck eingengt, um das Epoxid zu erhalten (1.058 g, quantitativ): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.52 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.57 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 3.76 (br, 1H), 3.02–2.92 (m, 2H), 2.85–2.79 (m, 2H), 2.78–2.73 (m, 1H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI) 265 (M + H).

Beispiel 4

[1022] Hydroxylamin 6: Eine Lösung des oben erhaltenen Epoxids 5 und i-BuNH₂ (3.9 ml, 39.2 mmol, Aldrich) in 58 ml i-PrOH wurde bei 65°C 2 h gerührt, und die Lösung wurde unter verringertem Druck eingengt. Verbliebenes i-PrOH wurde entfernt, indem der Rückstand in Toluol gelöst und die Lösung zweimal eingengt wurde: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.51 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.70 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 3.86 (br, 1H), 3.46 (q, 1 H, $J = 5.8$ Hz), 3.06 (dd, 1 H, $J = 14.1$ und 3.9 Hz), 2.79 (dd, 1 H, $J = 14.1$ und 9.0 Hz), 2.76–2.63 (m, 3H), 2.43 (m, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.73 (m, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 1.36 (s, 9H), 0.93 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.92 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz); MS (ESI) 338 (M + H).

Beispiel 5

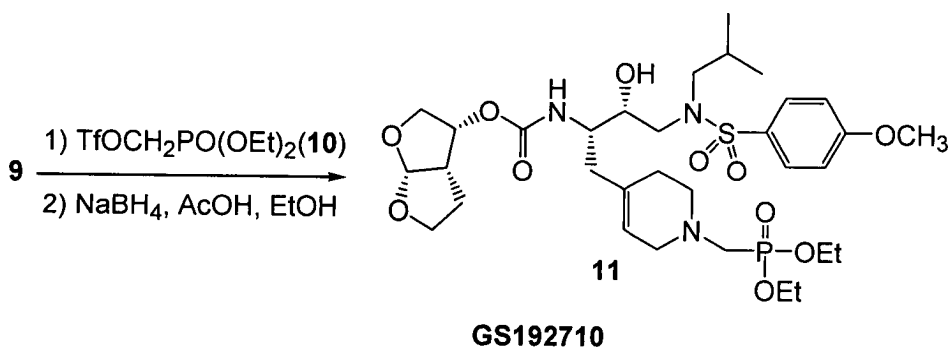
[1023] Sulfonamid 7: Eine Lösung des rohen 6 und p-Methoxybenzolsulfonylchlorid (890 mg, 4.31 mmol, Aldrich) in CH_2Cl_2 (24 ml) wurde bei 0°C 2 h und bei Raumtemperatur 13 h gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, und das Waschwasser wurde mit CH_2Cl_2 (60 ml) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Fraktionen getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck eingengt worden waren, wurde der Rückstand durch Chromatographie an Silicagel gereinigt, um das Sulfonamid 7 zu erhalten (1.484 g, 75%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.51 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 7.73 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz),

7.00 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.68 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 4.08 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (br, 2H), 3.09 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 3.06-2.80 (m, 4H), 1.85 (m, 1H, J = 7.0 Hz), 1.34 (s, 9H), 0.92 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.6 Hz); MS (ESI) 508 (M + H).

Beispiel 6

[1024] Bisfurancarbat 9: Eine Lösung des Sulfonamids 7 (1.484 g, 2.92 mmol) und Trifluoressigsäure (6.8 ml, 88.3 mmol, Aldrich) in CH_2Cl_2 (18 ml) wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Nachdem die Lösung unter verringertem Druck eingeeengt worden war, wurde der Rückstand in Acetonitril (10 ml) und Toluol (10 ml) gelöst und zweimal bis zur Trockene eingeeengt, um das rohe Amin als TFA-Salz zu ergeben. Eine Lösung des rohenamins, Dimethylaminopyridin (72 mg, 0.59 mmol, Aldrich), Diisopropylethylamin (2.55 ml, 14.6 mmol, Aldrich) in Acetonitril wurde bei 0°C gerührt, während Bisfurancarbat 8 (907 mg, 3.07 mmol, bezogen von Azar) portionsweise zugegeben wurde. Die Lösung wurde bei 0°C 1 h und bei Raumtemperatur 19 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc (60 ml) gelöst und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (60 ml) gewaschen. Nachdem die wässrige Phase mit EtOAc (60 ml) gewaschen worden war, wurden die vereinigten organischen Fraktionen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (60 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (60 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt, um das Carbat 9 zu erhalten (1.452 g, 88%): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.50 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.65 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 5.12 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 5.02 (q, 1H, J = 6.7 Hz), 4.01-3.77 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.18-2.76 (m, 7H), 1.95-1.77 (m, 1H), 1.77-1.56 (m, 2H), 1.56-1.41 (m, 1H), 0.94 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.90 (d, 3H, J = 6.9 Hz); MS (ESI) 564 (M + H).

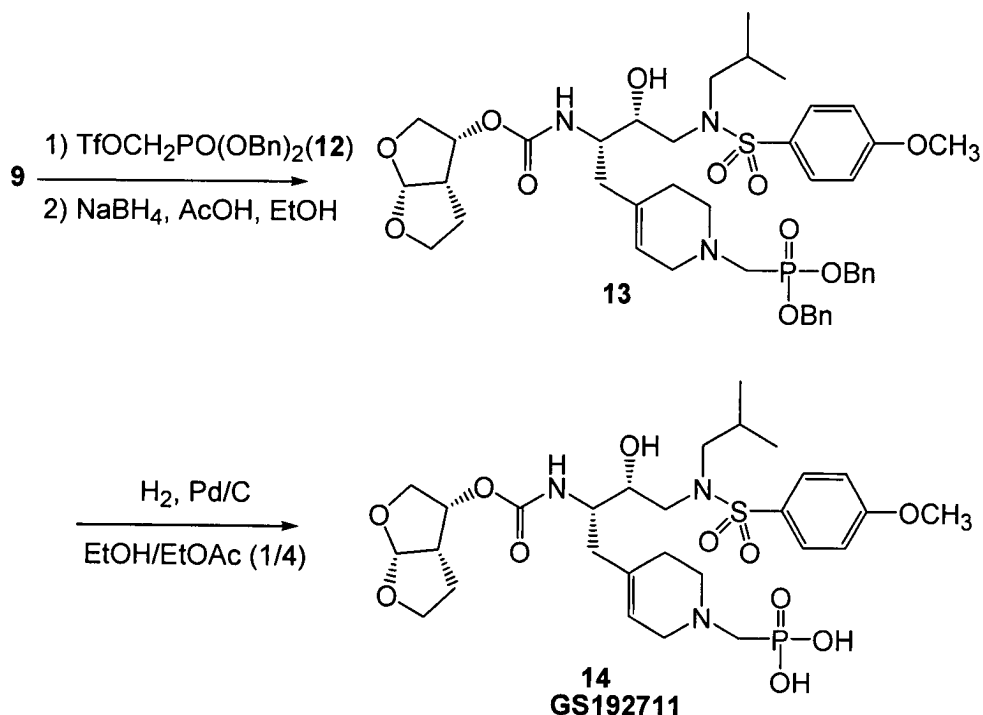
Schema 2



Beispiel 7

[1025] Tetrahydropyridin-diethylphosphonat 11: Eine Lösung des Pyridins 9 (10.4 mg, 0.018 mmol) und des Triflats 10 (8.1 mg, 0.027 mmol in Aceton- d_6 (0.75 ml)) wurde bei Raumtemperatur 9 h gelagert, und die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt: ^{31}P -NMR (Aceton- d_3) δ 14.7; MS (ESI) 714 (M^+). Das konzentrierte rohe Pyridiniumsalz wurde in Ethanol (2 ml) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt, während NaBH_4 (~10 mg, Aldrich) über 4 h verteilt zugegeben wurde. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von Essigsäure (0.6 ml, Aldrich) in Ethanol (3 ml) gegeben, bis der pH-Wert der Mischung bei 3~4 lag. Mehr NaBH_4 und Essigsäure wurden zugegeben, bis die Reaktion vollständig war. Die Mischung wurde vorsichtig unter verringertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde in gesättigter NaHCO_3 -Lösung gelöst (10 ml). Das Produkt wurde unter Verwendung von EtOAc (10 ml \times 3) extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt, um das Produkt 11 zu erhalten (8.5 mg, 64%): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.71 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 5.41 (br, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 5.00 (br, 1H), 4.14 (dq, 4H, J = 7.2 Hz), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.75 (dd, 1H, J = 9.6 und 6.6 Hz), 3.79-3.61 (m, 1H), 3.24-2.94 (m, 6H), 2.85 (d, 2H, J = 11.7 Hz), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.24-2.2.12 (m, 2H), 2.12-1.78 (m, 4H), 1.30 (t, 6H, J = 7.1 Hz), 0.94 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.91 (d, 3H, J = 6.3 Hz); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 24.6; MS (ESI) 740 (M + Na).

Schema 3



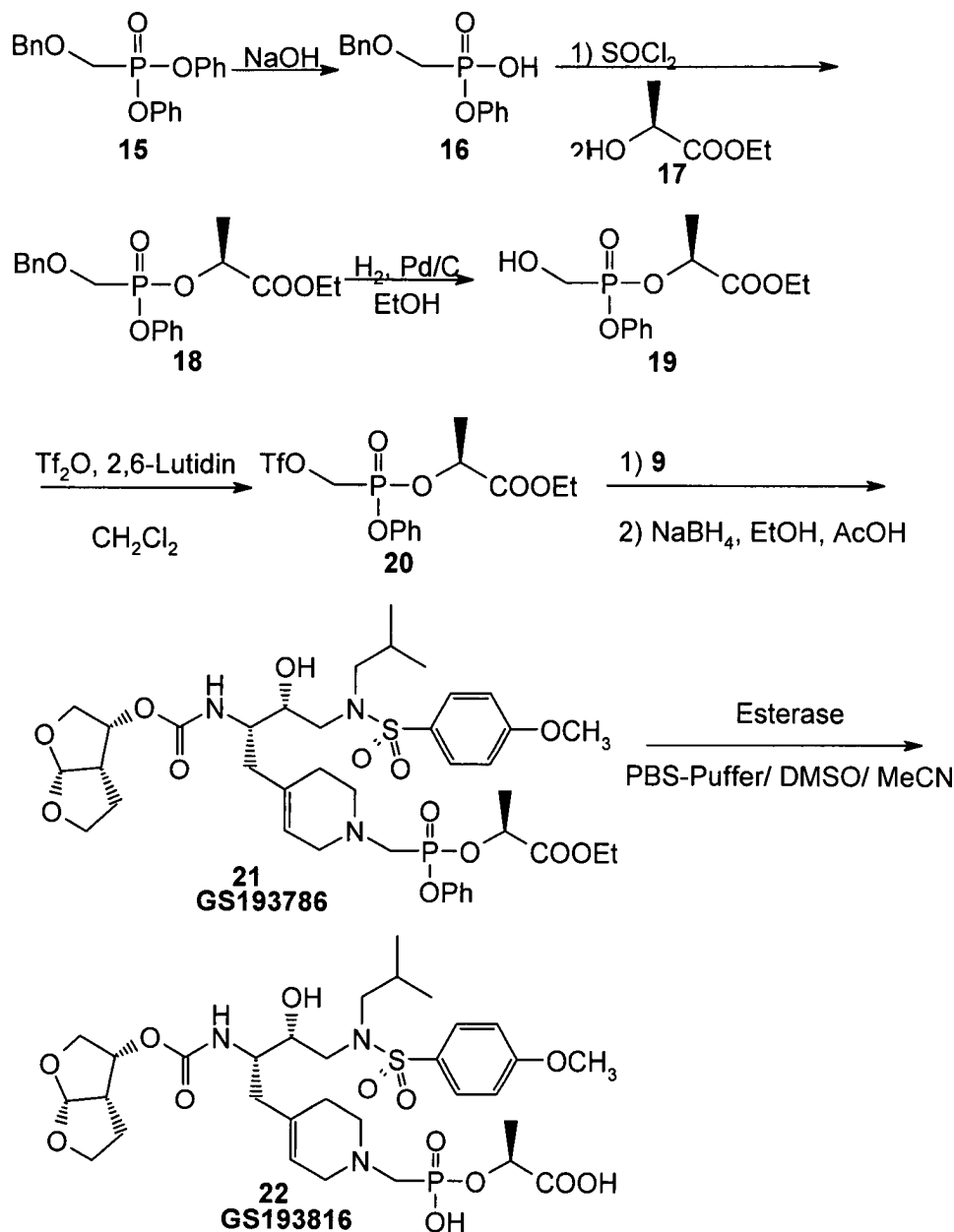
Beispiel 8

[1026] Tetrahydropyridin-dibenzylphosphonat 13: Verbindung 13 wurde unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie bei Verbindung 11, unter Verwendung von Pyridin 9 (10.0 mg, 0.018 mmol) und Triflat 12 (9.4 mg, 0.022 mmol) erhalten. Das Produkt 13 wurde mittels präparativer TLC gereinigt, um das Dibenzylphosphonat 13 zu erhalten (8.8 mg, 59%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (s, 10H), 7.00 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.65 (d, 1H₂H, $J = 5.1$ Hz), 5.39 (br, 1H), 5.15-4.92 (m, 6H), 4.03-3.77 (m, 6H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.56 (br, 1H), 3.24-2.62 (m, 9H), 2.32 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 2.24-1.75 (m, 6H), 0.94 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 25.5; MS (ESI) 842 ($\text{M} + \text{H}$).

Beispiel 9

[1027] Phosphonsäure 14: Eine Mischung des Dibenzylphosphonats 13 (8.8 mg, 0.011 mmol) und 10% Pd/C in EtOAc (2 ml) und EtOH (0.5 ml) wurde unter einer H_2 -Atmosphäre 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Mischung durch Celite filtriert worden war, wurde das Filtrat zur Trockene eingedunstet, um das Produkt 14 zu erhalten (6.7 mg, quantitativ): $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.76 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.68 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 5.49 (br, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.04-3.38 (m, 10H), 3.22 (d, 2H, $J = 12.9$ Hz), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.68-2.30 (m, 3H), 2.21-1.80 (m, 4H), 0.92 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 0.85 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 6.29; MS (ESI) 662 ($\text{M} + \text{H}$).

Schema 4



Beispiel 10

[1028] Diphenylbenzyloxymethylphosphonat 15: Zu einer Lösung von Diphenylphosphit (46.8 g, 200 mmol, Aldrich) in Acetonitril (400 ml) (bei Umgebungstemperatur) wurde Kaliumcarbonat (55.2 g, 400 mmol) gegeben, gefolgt von der langsamen Zugabe von Benzylchlormethylether (42 ml, 300 mmol, etwa 60%, Fluka). Die Mischung wurde über Nacht gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, mit Wasser und gesättigter NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel chromatographiert, um den Benzylether (6.8 g, 9.6%) als eine farblose Flüssigkeit zu erhalten.

Beispiel 11

[1029] Monosäure 16: Zu einer Lösung von Diphenylbenzyloxymethylphosphonat 15 (6.8 g, 19.1 mmol) in THF (100 ml) wurde bei Raumtemperatur 1N NaOH in Wasser (21 ml, 21 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 3 h gerührt. Das THF wurde unter verringertem Druck abgezogen, und Wasser (100 ml) wurde zugegeben. Die wässrige Lösung wurde auf 0°C gekühlt, mit 3N HCl auf einen pH-Wert von 7 neutralisiert und mit EtOAc gewaschen. Die wässrige Lösung wurde erneut auf 0°C gekühlt, mit 3N HCl auf pH 1 angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, ge-

trocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingengt, danach mit Toluol coevaporiert, um die Monosäure (4.0 g, 75%) als eine farblose Flüssigkeit zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.28-7.09 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 3.81 (d, 2H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.8

Beispiel 12

[1030] Ethyllactatphosphonat 18: Zu einer Lösung der Monosäure 16 (2.18 g, 7.86 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (50 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre langsam Thionylchlorid (5.7 ml, 78 mmol) gegeben. Die Lösung wurde in einem Ölbad bei 70°C drei Stunden gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt und eingengt. Der Rückstand wurde in wasserfreiem Dichlormethan (50 ml) gelöst, und diese Lösung wurde auf 0°C gekühlt und unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Zu der gerührten Lösung wurden Ethyl (S)-(–)-lactat (2.66 ml, 23.5 mmol) und Triethylamin (4.28 ml, 31.4 mmol) gegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde weitergerührt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser, Kochsalzlösung, Citronensäure und erneut Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, unter verringertem Druck eingengt und an Silicagel unter Verwendung von 30% Ethylacetat in Hexan chromatographiert. Die beiden Diastereomere wurden zusammengegeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40-7.16 (m, 20H), 5.18-5.13 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.28-4.11 (m, 5H), 4.05 (d, 2H), 3.95 (d, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.30-1.18 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.6, 17.7

Beispiel 13

[1031] Ethyllactatphosphonat mit freiem Alkohol 19: Ethyllactatphosphonat 18 wurde in EtOH (50 ml) gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre wurde 10% Pd-C (ungefähr 20 Gew.-%) zugegeben. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch Wasserstoff ersetzt (1 atm) und die Suspension rührte zwei Stunden. 10% Pd-C wurde erneut zugegeben (20 Gew.-%) und die Suspension weitere fünf Stunden gerührt. Celite wurde zugegeben, die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde eingengt, um 1.61 g (71% ausgehend von Monosäure 16) des Alkohols als eine farblose Flüssigkeit zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40-7.16 (m, 10H), 5.16-5.03 (m, 2H), 4.36-4.00 (m, 8H), 1.62 (d, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.30-1.22 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 22.3, 20.0

Beispiel 14

[1032] Triflat 20: Zu einer Lösung von Ethyllactatphosphonat mit freiem Alkohol 19 (800 mg, 2.79 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (45 ml), gekühlt auf –40°C, wurde unter einer Stickstoffatmosphäre Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.516 ml, 3.07 mmol) und 2-6-Lutidin (0.390 ml, 3.34 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 3 h gerührt, danach auf –20°C erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. 0.1 Äquivalente von Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 2-6-Lutidin wurden danach zugegeben, und das Rühren wurde weitere 90 min fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit eiskaltem Dichlormethan verdünnt, mit eiskaltem Wasser und mit eisalter Kochsalzlösung gewaschen, und die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und an Silicagel chromatographiert, unter Verwendung von 30% EtOAc in Hexan als Eluent, um 602 mg (51%) des Triflatdiastereomers als eine leicht rosa, transparente Flüssigkeit zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45-7.31 (m, 4H), 7.31-7.19 (m, 6H), 5.15-4.75 (m, 6H), 4.32-4.10 (4H), 1.62 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.30-1.22 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 810.3, 8.3

Beispiel 15

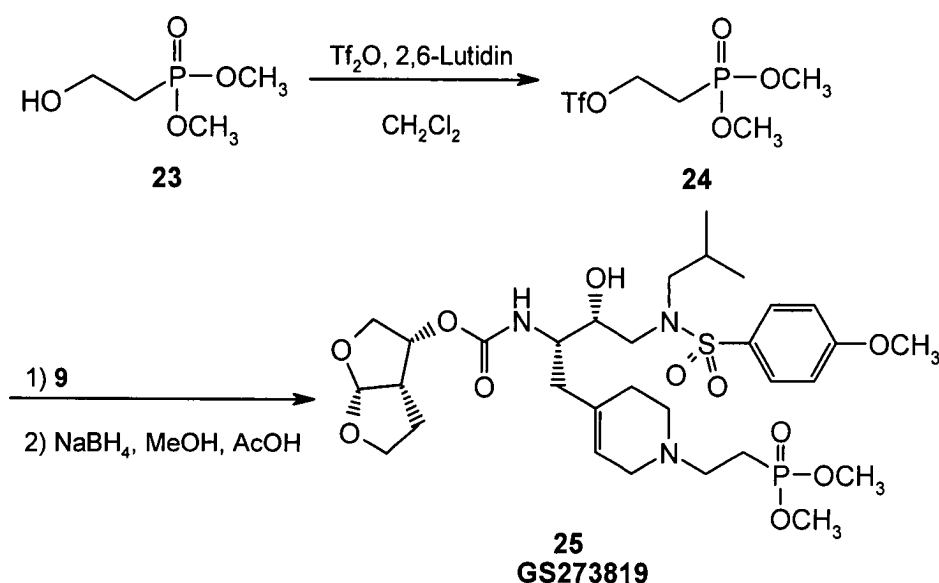
[1033] Tetrahydropyridin-prodrug 21: Eine Lösung von Pyridin 9 (11.1 mg, 0.020 mmol) und Triflat 20 (11.4 mg, 0.027 mmol) in Aceton- d_6 (0.67 ml, Aldrich) wurde bei Raumtemperatur 7 h gelagert und die Lösung wurde unter verringertem Druck eingengt: $^{31}\text{P-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 11.7, 10.9; MS (ESI) 838 (M + H). Das konzentrierte rohe Pyridiniumsalz wurde in Ethanol (1 ml) gelöst und mit 2–3 Tropfen einer Lösung von Essigsäure (0.6 ml, Aldrich) in Ethanol (3 ml) behandelt. Die Lösung wurde bei 0°C gerührt, während NaBH_4 (7–8 mg, Aldrich) zugegeben wurde. Weitere Essigsäurelösung wurde zugegeben, um einen pH-Wert von 3–4 in der Reaktionsmischung einzustellen. Die Zugabe von NaBH_4 und der Essigsäurelösung wurden wiederholt, bis die Reaktion vollständig war. Die Mischung wurde vorsichtig unter verringertem Druck eingengt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie über C18-Umkehrphasensäulenmaterial gereinigt, gefolgt von präparativer TLC unter Verwendung einer C18-Umkehrphasenplatte, um den Prodrug 21 (13.6 mg, 70%) als eine 2:3 Mischung von zwei Diastereomeren zu erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) δ 7.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.10 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 5.86 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.48 (br, 1H), 5.14-5.03 (m, 2H), 4.29-4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.97-3.32 (m, 12H), 3.29 (br, 0.4H), 3.24 (br, 0.6H), 3.02-2.82 (m, 4H), 2.64-2.26 (m, 3H), 2.26-2.08 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.57 (d, 1.8H, J = 6.9 Hz), 1.46 (d, 1.2H, J = 6.9 Hz), 1.28 (d, 1.2H, J =

6.9 Hz), 1.21 (d, 1.8H, $J = 7.2$ Hz), 0.92-0.88 (m, 6H); ^{31}P -NMR (CD_3CN) δ 14.4 (0.4P), 13.7 (0.6P); MS (ESI) 838 ($M + H$).

Beispiel 16

[1034] Metabolit 22: Eine Lösung von Prodrug 21 (10.3 mg, 0.011 mmol) in DMSO (0.1 ml) und Acetonitril (0.2 ml) wurde mit 0.1 M PBS-Puffer (3 ml) sorgfältig gemischt, um eine Suspension zu erhalten. Zu dieser Suspension wurde eine Schweineleberesterase-Suspension (0.05 ml, EC3.1.1.1, Sigma) gegeben. Nachdem die Suspension bei 37°C 1.5 h gelagert hatte, wurde die Mischung zentrifugiert, und der Überstand wurde verwendet. Das Produkt wurde mittels HPLC gereinigt und die gesammelte Fraktion wurde lyophilisiert, um das Produkt 22 als Trifluoressigsäuresalz (7.9 mg, 86%) zu erhalten: ^1H -NMR (D_2O) δ 7.70 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 5.66 (d, 1H), 5.40 (br, 1H), 5.02 (br, 1H), 4.70 (br, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.83-3.50 (m, 8H), 3.34-2.80 (m, 7H), 2.50-2.18 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 3H), 1.39 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.93 (d, 3H); ^{31}P -NMR (D_2O) δ 9.0, 8.8; MS (ESI) 734 ($M + H$).

Schema 5



Beispiel 17

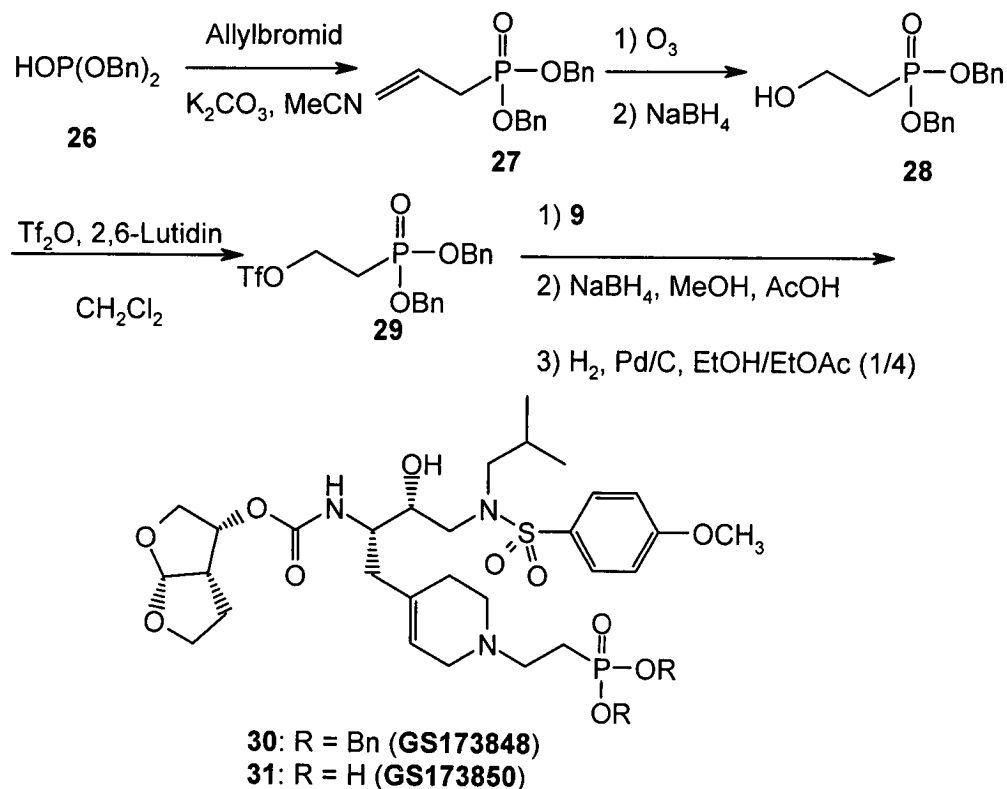
[1035] Triflat 24: Triflat 24 wurde analog zu Triflat 20 hergestellt, außer dass Dimethylhydroxyethylphosphonat 23 (Aldrich) das Ethyllactatphosphonat mit freiem Alkohol 19 ersetzte.

Beispiel 18

[1036] Tetrahydropyridin 25: Tetrahydropyridin 25 wurde analog zu Tetrahydropyridin 30, außer dass Triflat 24 Triflat 29 ersetzte.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.71 (d, 2H), 5.43 (bs, 1H), 5.07-4.87 (m, 1H), 4.16-3.46 (m, 13H), 3.34-3.18 (m, 3H), 3.16-2.80 (m, 5H), 2.52-1.80 (m, 12H), 1.28-1.04 (m, 3H+ H_2O -Peak), 0.98-0.68 (m, 6H).

Schema 6



Beispiel 19

[1037] Dibenzylphosphonat mit Doppelbindung 27: Zu einer gerührten Lösung von Allylbromid (4.15 g, 34 mmol, Aldrich) und Dibenzylphosphit (6 g, 23 mmol, Aldrich) in Acetonitril (25 ml) wurde Kaliumcarbonat (6.3 g, 46 mmol, Pulver 325 mesh Aldrich) gegeben, um eine Suspension zu erzeugen, die auf 65°C erwärmt und 72 Stunden gerührt wurde. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat verdünnt, filtriert, und das Filtrat wurde mit Wasser und danach mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), eingengt und direkt im nächsten Schritt verwendet.

Beispiel 20

[1038] Dibenzylhydroxyethylphosphonat 28: Dibenzylphosphonat mit Doppelbindung 27 wurde in Methanol (50 ml) gelöst, auf -78°C gekühlt, gerührt und mit Ozon behandelt, indem Ozon drei Stunden durch die Lösung geleitet wurde, bis die Lösung blassblau wurde. Der Ozonfluss wurde gestoppt und es wurde 15 Minuten Sauerstoff durchgeleitet, bis die Lösung farblos wurde. Natriumborhydrid (5 g, Überschuss) wurde langsam portionsweise zugegeben. Nachdem die Gasentwicklung nachließ, konnte die Lösung sich auf Raumtemperatur erwärmen, wurde eingengt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Essigsäure und Wasser angesäuert und aufgetrennt. Die Ethylacetat-Schicht wurde mit Wasser und danach mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4), filtriert, eingengt und an Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradient des Eluents von 50% Ethylacetat in Hexan zu 100% Ethylacetat gearbeitet wurde, um 2.76 g des erwünschten Produkts zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.36 (m, 10H), 5.16-4.95 (m, 4H), 3.94-3.80 (dt, 2H), 2.13-2.01 (dt, 2H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 31.6.

Beispiel 21

[1039] Dibenzylphosphonat 30: Eine Lösung von Alkohol 28 (53.3 mg, 0.174 mmol) und 2,6-Lutidin (0.025 ml, 0.215 mmol, Aldrich) in CH_2Cl_2 (1 ml) wurde bei -45°C gerührt, während Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.029 ml, 0.172 mmol, Aldrich) zugegeben wurde. Die Lösung wurde 1 h bei -45°C gerührt und unter verringertem Druck eingengt, um das rohe Triflat 29 zu erhalten.

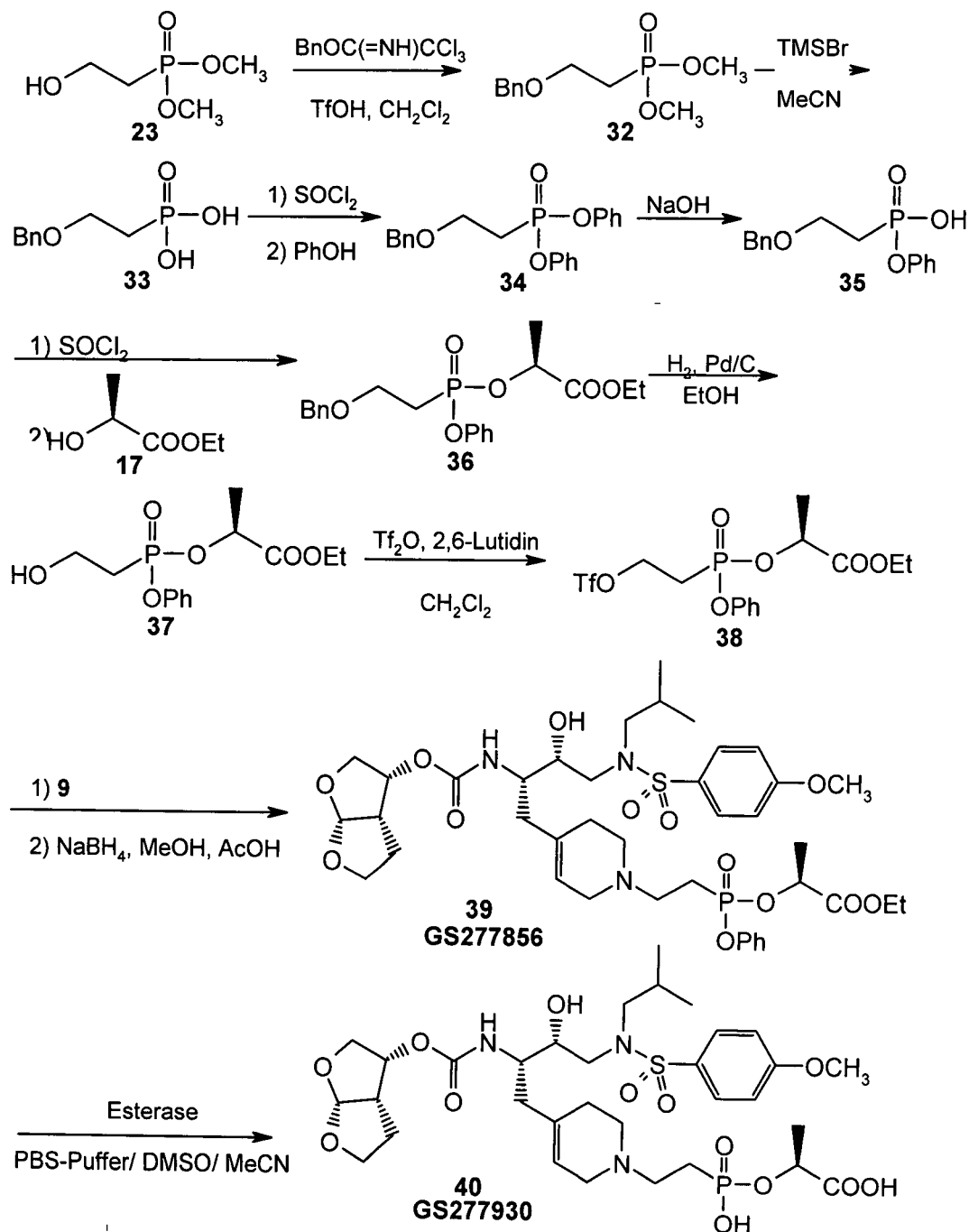
[1040] Eine Lösung von rohem Triflat 29, 2,6-Lutidin (0.025 ml, 0.215 mmol, Aldrich), und Pyridin 9 in Aceton- d_6 (1.5 ml, Aldrich) wurde bei Raumtemperatur 2 h gelagert. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingengt, um das rohe Pyridiniumprodukt zu erhalten: $^{31}\text{P-NMR}$ (Aceton- d_6) δ 25.8; MS (ESI) 852 (M^+).

[1041] Zu einer Lösung des rohen Pyridiniumsalzes in Ethanol (2 ml) wurden 7–8 Tropfen einer Lösung von Essigsäure (0.4 ml, Aldrich) in Ethanol (2 ml) gegeben. Die Lösung wurde bei 0°C gerührt, während NaBH_4 (7–8 mg) zugegeben wurde. Die Lösung wurde durch Zugabe der Essigsäurelösung bei einem pH-Wert von 3–4 gehalten. Mehr NaBH_4 und Essigsäure wurden zugegeben, bis die Reaktion vollständig war. Nach 4 h wurde die Mischung eingeeengt und der verbleibende Rückstand wurde in gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 ml) gelöst. Das Produkt wurde mit EtOAc (10 ml \times 3) extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch wiederholte Chromatographie an Silicagel gereinigt, gefolgt von einer HPLC-Reinigung. Lyophilisierung der gesammelten Fraktion erbrachte das Produkt 30 (13.5 mg, 26%) als Trifluoressigsäuresalz: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.36 (br, 10H), 7.00 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.69 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 5.41 (br, 1H), 5.13–4.93 (m, 6H), 4.05–2.5 (m, 19H), 3.88 (s, 3H), 2.5–1.9 (m, 5H), 1.90–1.74 (m, 2H), 0.88 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 25.8; MS (ESI) 856 ($M + H$).

Beispiel 22

[1042] Phosphonsäure 31: Eine Mischung von Dibenzylphosphonat 30 (9.0 mg, 0.009 mmol) und 10% Pd/C (5.2 mg, Aldrich) in EtOAc (2 ml) und Ethanol (0.5 ml) wurde unter H_2 -Atmosphäre 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Mischung durch Celite filtriert worden war, wurde ein Tropfen Trifluoressigsäure (Aldrich) zum Filtrat zugegeben, und das Filtrat wurde zur Trockene eingeeengt, um das Produkt 31 (6.3 mg, 86%) zu erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.76 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.69 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 5.54 (br, 1H), 5.09 (br, 1H), 4.05–3.84 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.84–3.38 (m, 9H), 3.07 (dd, 2H, $J = 13.5$ und 8.4 Hz), 2.9–2.31 (m, 5H), 2.31–1.83 (m, 6H), 0.92 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 0.85 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 21.6; MS (ESI) 676 ($M + H$).

Schema 7



Beispiel 23

[1043] Benzylether 32: Eine Lösung von Dimethylhydroxyethylphosphonat (5.0 g, 32.5 mmol, Across) und Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (97.24 ml, 39.0 mmol, Aldrich) in CH_2Cl_2 (100 ml) wurde bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre mit Trifluormethansulfonsäure (0.40 ml) behandelt. Das Rühren wurde bei 0°C drei Stunden fortgesetzt, und man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen, während das Rühren fortgesetzt wurde. Die Reaktion wurde 15 Stunden fortgesetzt, und die Reaktionsmischung wurde danach mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), unter verringertem Druck eingedunstet und an Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten des Eluenten von 60% EtOAc in Hexan zu 100% EtOAc eluiert wurde, um 4.5 g, (57%) des Benzylether als eine farblose Flüssigkeit zu erhalten. ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 31.5.

Beispiel 24

[1044] Disäure 33: Eine Lösung von Benzylether 32 (4.5 g, 18.4 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril

(100ml) gelöst, auf 0°C unter Stickstoffatmosphäre gekühlt und mit TMS-Bromid behandelt (9.73 ml, 74mmol). Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 15 Stunden Rühren wiederholt mit MeOH/Wasser eingeeengt, um die Disäure zu erhalten, die direkt im nächsten Schritt verwendet wurde. ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 31.9.

Beispiel 25

[1045] Diphenylphosphonat 34 : Disäure 33 (6.0 g, 27 mmol) wurde in Toluol gelöst und unter verringertem Druck dreimal eingeeengt, in wasserfreiem Acetonitril gelöst, unter Stickstoffatmosphäre gerührt und durch langsame Zugabe von Thionylchlorid (20 ml, 270 mmol) behandelt. Die Lösung wurde zwei Stunden bei 70°C erwärmt, danach auf Raumtemperatur gekühlt, eingeeengt und in wasserfreiem Dichlormethan gelöst, auf -78°C gekühlt und mit Phenol (15 g, 162 mmol) und Triethylamin (37 ml, 270 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 15 Stunden gerührt, danach mit eiskaltem Dichlormethan verdünnt, mit eiskalter 1N NaOH und mit eiskaltem Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und unter verringertem Druck eingeeengt. Der entstandene Rückstand wurde direkt im nächsten Schritt verwendet. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.40-7.16 (d, 15H), 4.55 (s, 2H), 3.98-3.84 (m, 2H), 2.55-2.41 (m, 2H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 22.1.

Beispiel 26

[1046] Monosäure 35: Monosäure 35 wurde unter analogen Bedingungen wie bei der Herstellung von Monosäure 16 hergestellt, außer dass Diphenylphosphonat 34 den Benzylether 15 ersetzte. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.38-7.16 (d, 10H), 4.55 (s, 2H), 3.82-3.60 (m, 3H), 2.33-2.21 (m, 2H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 29.0.

Beispiel 27

[1047] Ethyllactatphosphonat 36: Ethyllactatphosphonat 36 wurde analog zu Ethyllactatphosphonat 18 hergestellt, außer dass Monosäure 35 Monosäure 16 ersetzte. ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 27.0, 25.6.

Beispiel 28

[1048] Ethyllactatphosphonat mit freiem Alkohol 37: Ethyllactatphosphonat mit freiem Alkohol 37 wurde analog zu Ethyllactatphosphonat mit freiem Alkohol 19 hergestellt, außer dass Ethyllactatphosphonat 36 Ethyllactatphosphonat 18 ersetzte. ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 28.9, 26.8.

Beispiel 29

[1049] Triflat 38: Eine Lösung von Alkohol 37 (663 mg, 2.19 mmol) und 2,6-Lutidin (0.385 ml, 3.31 mmol, Aldrich) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde bei -45°C gerührt, während Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.48 ml, 2.85 mmol, Aldrich) zugegeben wurde. Die Lösung wurde 1.5 h bei -45°C gerührt, mit eiskaltem Wasser (50 ml) verdünnt, und mit EtOAc extrahiert (30 ml \times 2). Die vereinigten Extrakte wurden mit eiskaltem Wasser gewaschen (50 ml), getrocknet (MgSO_4), und unter verringertem Druck eingeeengt, um eine rohe Mischung von zwei Diastereomeren (910 mg, 96%, Verhältnis 1:3) zu erhalten: ^1H -NMR (Aceton- d_6) δ 7.48-7.37 (m, 2H), 7.37-7.18 (m, 3H), 5.2-4.95 (m, 3H), 4.3-4.02 (m, 2H), 3.38-3.0 (m, 1H), 3.0-2.7 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 1H), 1.52 (d, 1H), 1.4 (d, 2H), 1.4-1.1 (m, 3H); ^{31}P -NMR (Aceton- d_6) δ 21.8 (0.75P), 20.5 (0.25P).

Beispiel 30

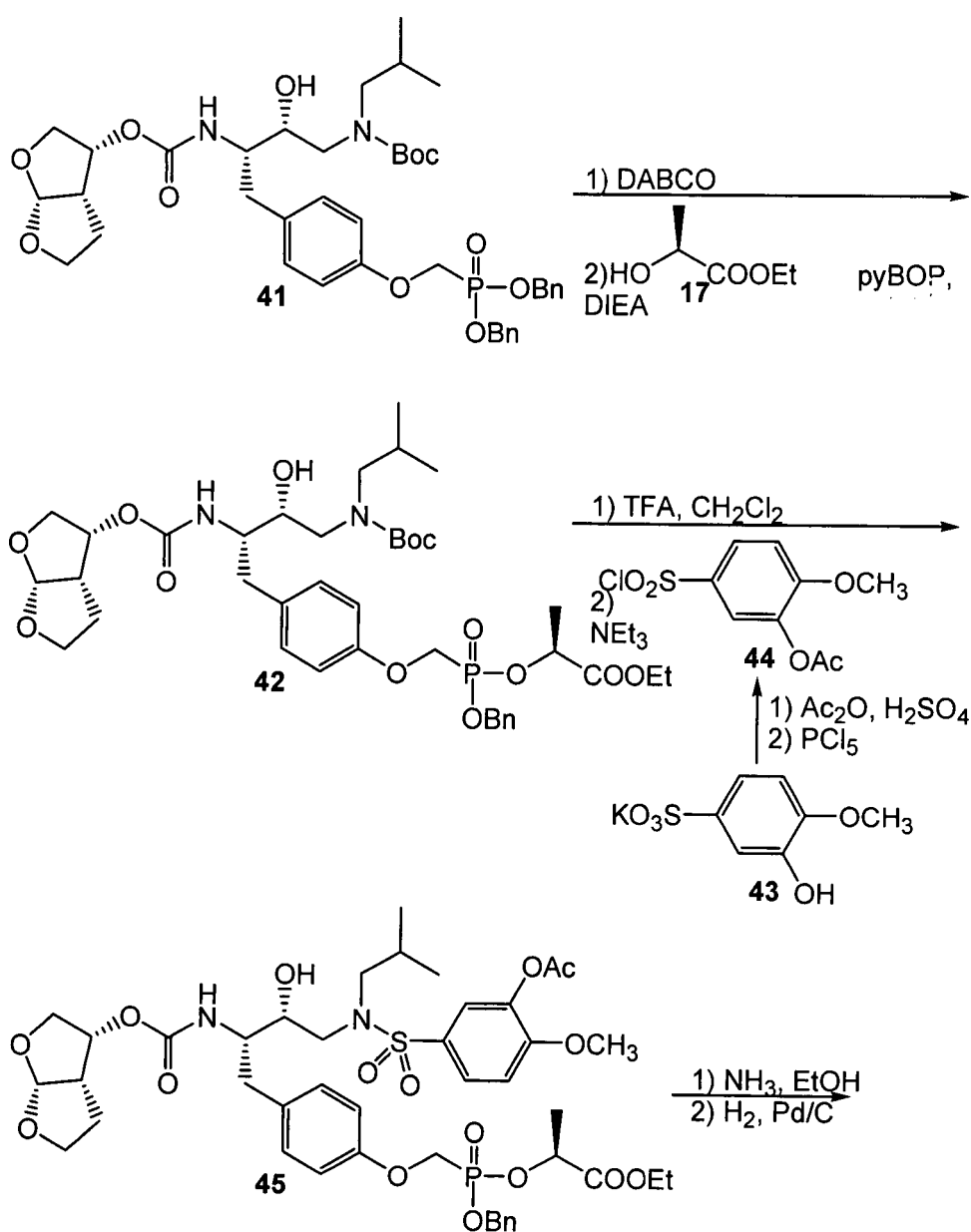
[1050] Prodrug 39: Eine Lösung von rohem Triflat 38 (499 mg, 1.15 mmol) und Pyridin 9 (494 mg, 0.877 mmol) in Aceton (5 ml) wurde bei Raumtemperatur 16.5 h gerührt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt, um das rohe Pyridiniumsalz zu erhalten. Zu einer Lösung des rohen Pyridiniumsalz in Ethanol (10 ml) wurden 5 Tropfen einer Lösung von Essigsäure (1 ml) in Ethanol (5 ml) gegeben. Die Lösung wurde bei 0°C gerührt, während NaBH_4 (~10 mg, Aldrich) zugegeben wurde. Die Lösung durch Zugabe der Essigsäurelösung bei einem pH-Wert von 3-4 gehalten. Mehr NaBH_4 und Essigsäure wurden zugegeben, bis die Reaktion vollständig war. Nach 5.5 h wurde die Mischung unter verringertem Druck eingeeengt und der verbleibende Rückstand wurde in gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 ml) gelöst. Das Produkt wurde mit eiskaltem EtOAc (30 ml \times 2) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit 50% gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel, gefolgt von Chromatographie über C18-Umkehrphasen-Säulenmaterial, gereinigt. Lyophilisierung der gesammelten Fraktion lieferte das Produkt 39 als Gemisch (376 mg, 50%, Verhältnis ~2.5:1) als Trifluoressigsäuresalz: ^1H -NMR ($\text{CD}_3\text{CN}+\text{TFA}$) δ 7.78 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.52-7.42 (m, 2H); 7.37-7.22 (m

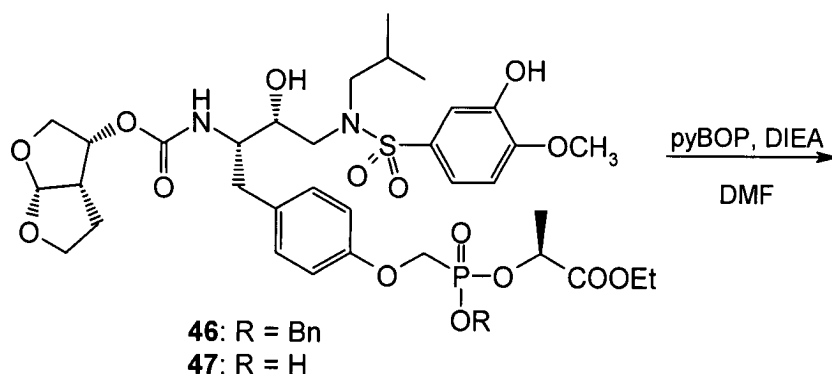
3H), 7.10 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.78 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 5.64 (m, 1H), 5.50 (br, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.31-4.12 (m, 2H), 4.04-3.42 (m, 11 H), 3.90 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.08-2.78 (m, 6H), 2.76-2.27 (m, 5H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.08-1.77 (m, 3H), 1.58 (d, 0.9H, $J = 7.2$ Hz), 1.45 (d, 2.1H, $J = 6.6$ Hz), 1.32-1.20 (m, 3H), 0.95-0.84 (m, 6H); ^{31}P -NMR ($\text{CD}_3\text{CN} + \text{TFA}$) δ 24.1 und 23.8, 22.2 und 22.1; MS (ESI) 852 ($\text{M} + \text{H}$).

Beispiel 31

[1051] Metabolit 40: Eine Lösung von Prodrug 39 (35.4 mg, 0.037 mmol) in DMSO (0.35 ml) und Acetonitril (0.70 ml) wurde sorgfältig mit 0.1M PBS-Puffer (10.5 ml) gemischt, um eine Suspension zu erhalten. Zu der Suspension wurde eine Schweineleberesterase-Suspension (0.175 ml, EC3.1.1.1, Sigma) gegeben. Nachdem die Suspension bei 37°C 6.5 h gelagert hatte, wurde die Mischung durch einen 0.45 μm -Membranfilter filtriert, und das Filtrat wurde mittels HPLC gereinigt. Die gesammelte Fraktion wurde lyophilisiert, um das Produkt 40 als Trifluoressigsäuresalz zu erhalten (28.8 mg, 90%): ^1H -NMR (D_2O) δ 7.96 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.89 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 5.66 (br, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.06-3.10 (m, 14H), 3.03 (dd, 1H, $J = 14.1$ und 6.6 Hz), 2.78-1.97 (m, 9H), 1.66 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.03 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.01 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{31}P -NMR ($\text{CD}_3\text{CN} + \text{TFA}$) δ 20.0, 19.8; MS (ESI) 748 ($\text{M} + \text{H}$).

Schema 8





48A: Hauptdiastereomer (GS277932)
48B: Nebendiastereomer (GS277933)

Beispiel 32

[1052] Verbindung 42: Dibenzylphosphonat 41 (947 mg, 1.21 mmol) wurde mit DABCO (140.9 mg, 1.26 mmol, Aldrich) in 4.5 ml Toluol behandelt, um die Monosäure zu erhalten (890 mg, 106%).

[1053] Die rohe Monosäure (890 mg) wurde durch zweifache Evaporation mit Toluol getrocknet und in DMF (5.3 ml) mit Ethyl (S)-lactat (0.3 ml, 2.65 mmol, Aldrich) und pyBOP (945 mg, 1.82 mmol, Aldrich) bei Raumtemperatur gelöst. Nachdem Diisopropylethylamin (0.85 ml, 4.88 mmol, Aldrich) zugegeben worden war, wurde die Lösung bei Raumtemperatur 4 h gerührt und unter verringertem Druck bis zum halben Volumen eingengt. Die entstandene Lösung wurde mit 5% wässriger HCl (30 ml) verdünnt, und das Produkt wurde mit EtOAc extrahiert (30 ml \times 3). Nachdem die vereinigten Extrakte getrocknet (MgSO_4) und eingengt worden waren, wurde der Rückstand an Silicagel chromatographiert, um die Verbindung 42 (686 mg, 72%) als ein Gemisch von zwei Diastereomeren zu erhalten (Verhältnis 2:3): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46-7.32 (m, 5H), 7.13 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.85 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 5.65 (m, 1H), 5.35-4.98 (m, 4H), 4.39 (d, 0.8H, J = 10.2 Hz), 4.30-4.14 (m, 3.2H), 3.98 (dd, 1 H, J = 9.3 und 6.0 Hz), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.78-3.55 (m, 3H), 3.16-2.68 (m, 6H), 1.85 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.56 (d, 1.8H, J = 7.2 Hz), 1.49 (d, 1.2H), 1.48 (s, 9H), 1.30-1.23 (m, 3H), 0.88 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.3 Hz); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.8 (0.4P), 19.5 (0.6P); MS (ESI) 793 ($M + H$).

Beispiel 33

[1054] Verbindung 45: Eine Lösung von Verbindung 42 (101 mg, 0.127 mmol) und Trifluoressigsäure (0.27 ml, 3.5 mmol, Aldrich) in CH_2Cl_2 (0.6 ml) wurde bei 0°C 3.5 h gerührt und unter verringertem Druck eingengt. Der entstandene Rückstand wurde im Vakuum getrocknet, um das rohe Amin als TFA-Salz zu ergeben.

[1055] Eine Lösung von rohem Aminsatz und Triethylamin (0.072 ml, 0.52 mmol, Aldrich) in CH_2Cl_2 (1 ml) wurde bei 0°C gerührt, während das Sulfonylchlorid 42 (37 mg, 0.14 mmol) zugegeben wurde. Nachdem die Lösung 0°C 4 h und 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung verdünnt (20 ml) und mit EtOAc (20 ml \times 1; 15 ml \times 2) extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck eingengt. Reinigung durch Chromatographie an Silicagel lieferte das Sulfonamid 45 (85 mg, 72%) als ein Gemisch von zwei Diastereomeren (Verhältnis \sim 1:2): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45-7.31 (m, 7H), 7.19 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.85 (m, 2H), 5.65 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 5.34-5.16 (m, 2H), 5.13-4.97 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.38 (d, 0.7H, J = 10.8 Hz), 4.29-4.12 (m, 3.3H), 3.96 (dd, 1 H, J = 9.3 und 6.3 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.92-3.76 (m, 3H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.64-3.56 (br, 1H), 3.34-3.13 (m, 1H), 3.11-2.70 (m, 6H), 2.34 (s,

3H), 1.86 (m, 1 H, J = 7.0 Hz), 1.75-1.58 (m, 2H), 1.56 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.49 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 1.29-1.22 (m, 3H), 0.94 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.90 (d, 3H, J = 6.9 Hz); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 20.7 (0.3P), 19.5 (0.7P); MS (ESI) 921 (M + H).

Beispiel 34

[1056] Verbindung 46: Verbindung 45 (257 mg, 0.279 mmol) wurde in einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Ethanol (5 ml) bei 0°C 15 min gerührt, und die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rückstands mittels Chromatographie an Silicagel lieferte Verbindung 46 (2.6 mg, 84%): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.48-7.34 (m, 4H), 7.22-7.05 (m, 5H), 7.01 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.87-6.80 (m, 2H), 5.68 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 5.32 (dd, 1.3H, J = 8.7 und 1.8 Hz), 5.22 (d, 0.7H, J = 9.0 Hz), 5.11-5.00 (m, 3H), 4.47-4.14 (m, 4H), 4.00 (dd, 1 H, J = 9.9 und 6.6 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.95-3.63 (m, 5H), 3.07-2.90 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.57 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 1.50 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 1.31-1.20 (m, 3H), 0.95 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.88 (d, 3H, J = 6.3 Hz); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 20.7 (0.3P), 19.6 (0.7P); MS (ESI) 879 (M + H).

Beispiel 35

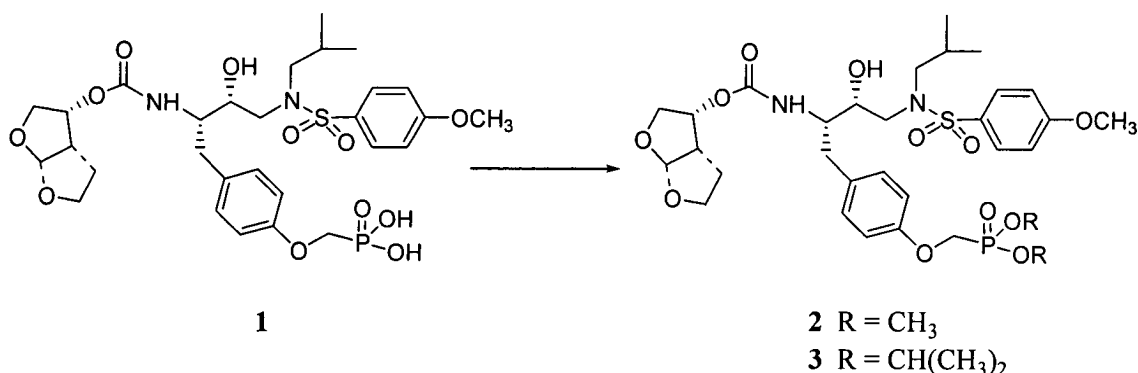
[1057] Verbindung 47: Eine Mischung von Verbindung 46 (176 mg, 0.200 mmol) und 10% Pd/C (9.8 mg, Aldrich) in EtOAc (4 ml) und Ethanol (1 ml) wurde unter H_2 -Atmosphäre 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Mischung durch Celite filtriert worden war, wurde das Filtrat zur Trockene eingeeengt, um Verbindung 47 (158 mg, 100%) als weißes Pulver zu erhalten: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.30-7.16 (m, 2H), 7.12 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.84 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 5.66 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 5.13-4.97 (m, 2H), 4.38-4.10 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.02-3.66 (m, 6H), 3.13-2.69 (m, 7H), 1.96-1.50 (m, 3H), 1.57 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.26 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.93 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.88 (d, 3H, J = 6.0 Hz); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 20.1; MS (ESI) 789 (M + H).

Beispiel 36

[1058] Verbindungen 48A und 48B: Eine Lösung von pyBOP (191 mg, 0.368 mmol, Aldrich) und Diisopropylethylamin (0.1 ml, 0.574 mmol, Aldrich) in DMF (35 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt, während eine Lösung von Verbindung 47 (29 mg, 0.036 mmol) in DMF (5.5 ml) über 16 h zugegeben wurde. Nach Zugabe wurde die Lösung bei Raumtemperatur 3 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in eiskaltem Wasser gelöst und mit EtOAc extrahiert (20 ml \times 1; 10 ml \times 2). Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde gereinigt durch Chromatographie an Silicagel, gefolgt von präparativer TLC, und ergab zwei Isomere der Struktur 48 (1.0 mg, 3.6% und 3.6 mg, 13%). Isomer 48A: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.39 (m, 1H), 7.12 (br, 1H), 7.01 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.98 (br, 1H), 6.60 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 5.75 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 5.37-5.28 (m, 2H), 5.18 (q, 1 H, J = 8.7 Hz), 4.71 (dd, 1 H, J = 14.1 und 7.5 Hz), 4.29 (m, 3H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.05-3.6 (m, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.09 (br, 1H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.2-2.0 (m, 3H), 1.71 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.34 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.01 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.95 (d, 3H, J = 6.3 Hz); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 17.8; MS (ESI) 793 (M + Na); Isomer 48B: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.46 (d, 1 H, J = 9.3 Hz), 7.24 (br, 1H), 7.00 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.91 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 6.53 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.74 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 5.44 (m, 1H), 5.35 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 5.18 (q, 1 H, J = 7.2 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 14.4 und 6.3 Hz), 4.23 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.77-4.04 (m, 6H), 3.46 (dd, 1 H, J = 12.9 und 11.4 Hz), 3.08 (br, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.76 (dd, 1 H, J = 12.9 und 4.8 Hz), 1.79-2.11 (m, 3H), 1.75 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.70 (m, 2H), 1.27 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.01 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.93 (d, 3H, J = 6.6 Hz); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 15.4; MS (ESI) 793 (M + Na).

Beispielsektion P

Beispiel 1



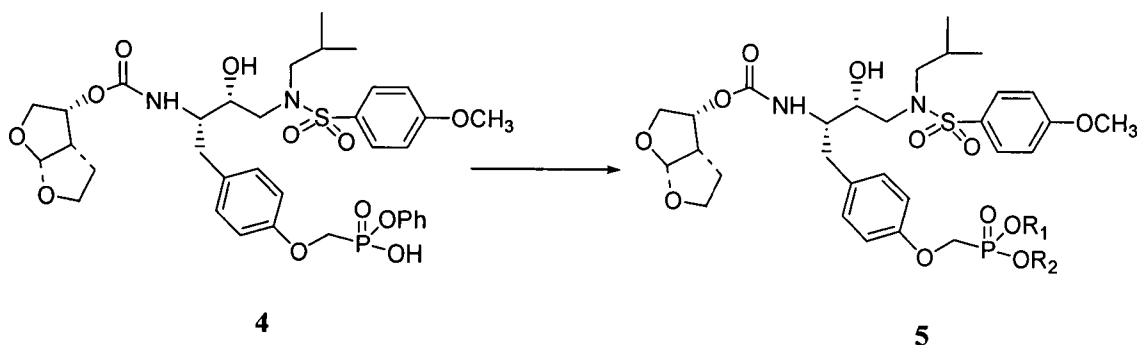
Beispiel 1A

[1059] Dimethylphosphorigsäureester **2** (R = CH₃): In einen Kolben, beschickt mit Phosphonsäure **1** (67 mg, 0.1 mmol), Methanol (0.1 ml, 2.5 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (83 mg, 0.4 mmol), wurde anschließend unter N₂ Pyridin gegeben (1 ml). Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat verdünnt und die vereinigte organische Phase wurde mit NH₄Cl, Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (Isopropanol/CH₂Cl₂, 1% zu 7%) um **2** (39 mg, 56 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.10-4.92 (m, 4H), 4.26 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.96-3.65 (m überlappend mit s, 15H), 3.14-2.76 (m, 7H), 1.81-1.55 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 21.7; MS (ESI) 723 (M + Na).

Beispiel 1B

[1060] Diisopropylphosphorigsäureester **3** (R = CH(CH₃)₂) wurde auf die gleiche Weise mit einer Ausbeute von 60% hergestellt. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.08-4.92 (m, 3H), 4.16 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.98-3.68 (m überlappend mit s, 9H), 3.16-2.78 (m, 7H), 1.82-1.56 (m, 3H), 1.37 (t, J = 6.3 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.3; MS (ESI) 779 (M + Na).

Beispiel 2



Verbindung	R ₁	R ₂
5a	OPh	mix-Hba-Et
5b	OPh	(S)-Hba-Et
5c	OPh	(S)-Hba-tBu
5d	OPh	(S)-Hba-EtMor
5e	OPh	(R)-Hba-Et

Beispiel 2A

[1061] Monolactat 5a (R₁ = OPh, R₂ = Hba-Et): Ein Kolben wurde mit Monophenylphosphonat 4 (250 mg, 0.33 mmol), 2-Hydroxy-n-buttersäureethylester (145 mg, 1.1 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (226 mg, 1.1 mmol) beschickt, anschließend wurde unter N₂ Pyridin (2.5 ml) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat verdünnt und die vereinigte organische Phase wurde mit NH₄Cl, Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde gereinigt durch Chromatographie an Silicagel (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1) um 5a (150 mg, 52 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.19 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.10-4.95 (m, 3H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.96-3.68 (m überlappend mit s, 9H), 3.15-2.77 (m, 7H), 1.81-1.55 (m, 5H), 1.21 (m, 3H), 1.04-0.86 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.5 und 15.1; MS (ESI) 885 (M + Na).

Beispiel 2B

[1062] Monolactat 5b (R₁ = OPh, R₂ = (S)-Hba-Et): Ein Kolben wurde mit Monophenylphosphonat 4 (600 mg, 0.8 mmol), (S)-2-Hydroxy-n-buttersäureethylester (317 mg, 2.4 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (495 mg, 2.4 mmol) beschickt, anschließend wurde unter N₂ Pyridin (6 ml) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat verdünnt und die vereinigte organische Phase wurde mit NH₄Cl, Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel (EtO-Ac/CH₂Cl₂, 1:1) gereinigt, um 5b (360 mg, 52 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.19 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.10-4.95 (m, 3H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.96-3.68 (m überlappend mit s, 9H), 3.15-2.77 (m, 7H), 1.81-1.55 (m, 5H), 1.23 (m, 3H), 1.04-0.86 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.5 und 15.2; MS (ESI) 885 (M + Na).

Beispiel 2C

[1063] Monolactat 5c (R₁ = OPh, R₂ = (S)-Hba-tBu): Ein Kolben wurde mit Monophenylphosphonat 4 (120 mg, 0.16 mmol), tert-Butyl (S)-2-hydroxybutyrat (77 mg, 0.48 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (99 mg, 0.48 mmol) beschickt, anschließend wurde unter N₂ Pyridin (1 ml) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat verdünnt und die vereinigte organische Phase wurde mit NH₄Cl, Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1), um 5c (68 mg, 48 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.19 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.10-4.95 (m, 3H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.96-3.68 (m überlappend mit s, 9H), 3.15-2.77 (m, 7H), 1.81-1.55 (m, 5H), 1.44 (d, J = 11 Hz, 9H), 1.04-0.86 (m, 9H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.5 und 15.2; MS (ESI) 913 (M + Na).

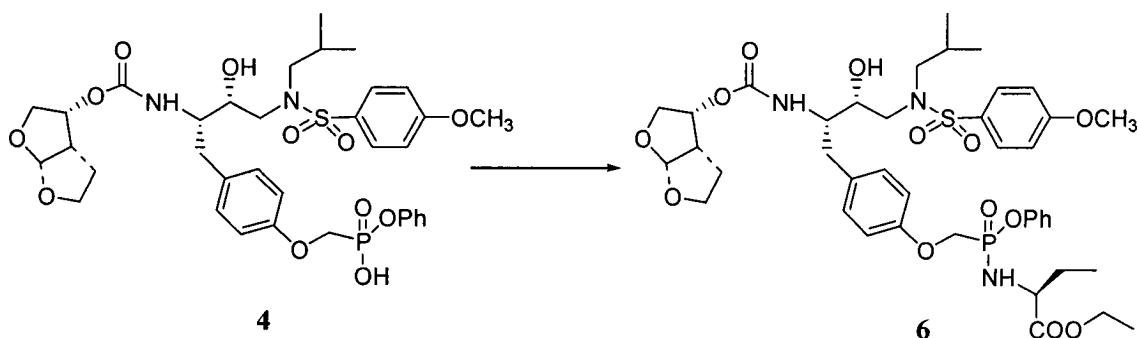
Beispiel 2D

[1064] Monolactat 5d (R₁ = OPh, R₂ = (S)-Lac-EtMor): Ein Kolben wurde mit Monophenylphosphonat 4 (188 mg, 0.25 mmol), (S)-Lactat-Ethylmorpholinester (152 mg, 0.75 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (155 mg, 0.75 mmol) beschickt, anschließend wurde unter N₂ Pyridin (2ml) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mi-

schung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat gewaschen und die vereinigte organische Phase wurde mit NH_4Cl , Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (Isopropanol/ CH_2Cl_2 , 1:9), um 5d (98 mg, 42 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34-7.20 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.21-4.99 (m, 3H), 4.57-4.20 (m, 4H), 3.97-3.63 (m überlappend mit s, 13H), 3.01-2.44 (m, 13H), 1.85-1.50 (m, 6H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.4 und 15.3; MS (ESI) 934(M).

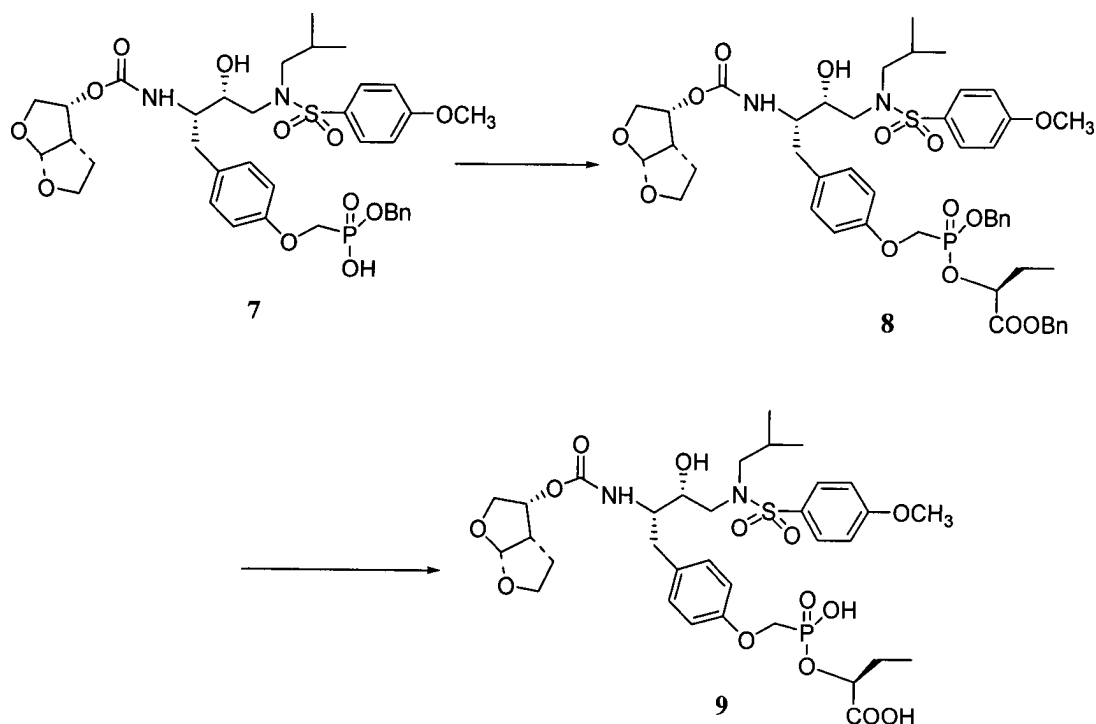
Beispiel 2E

[1065] Monolactat 5e ($\text{R1} = \text{OPh}$, $\text{R2} = (\text{R})\text{-Hba-Et}$): Ein Kolben wurde mit Monophenylphosphonat 4 (600 mg, 0.8 mmol), (R)-2-Hydroxy-n-buttersäureethylester (317 mg, 2.4 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (495 mg, 2.4 mmol) beschickt, anschließend wurde unter N_2 Pyridin (6 ml) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat verdünnt und die vereinigte organische Phase wurde mit NH_4Cl , Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt ($\text{EtO-Ac}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1), um 5e (345 mg, 50 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.19 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.10-4.95 (m, 3H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.96-3.68 (m überlappend mit s, 9H), 3.15-2.77 (m, 7H), 1.81-1.55 (m, 5H), 1.23 (m, 3H), 1.04-0.86 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.5 and 15.1; MS (ESI) 885 (M + Na).



Beispiel 3

[1066] Monoamidat 6: Ein Kolben wurde mit Monophenylphosphonat 4 (120 mg, 0.16 mmol), 1-Alaninbuttersäureethylester-Hydrochlorid (160 mg, 0.94 mmol) und 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimid (132 mg, 0.64 mmol) beschickt, anschließend wurde unter N_2 Pyridin (1 ml) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat verdünnt und die vereinigte organische Phase wurde mit NH_4Cl , Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (Isopropanol/ CH_2Cl_2 , 1:9), um 6 (55 mg, 40 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.23 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.10-4.92 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 3.96-3.68 (m überlappend mit s, 9H), 3.15-2.77 (m, 7H), 1.81-1.55 (m, 5H), 1.23 (m, 3H), 1.04-0.86 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.7 und 19.6; MS (ESI) 884 (M + Na).

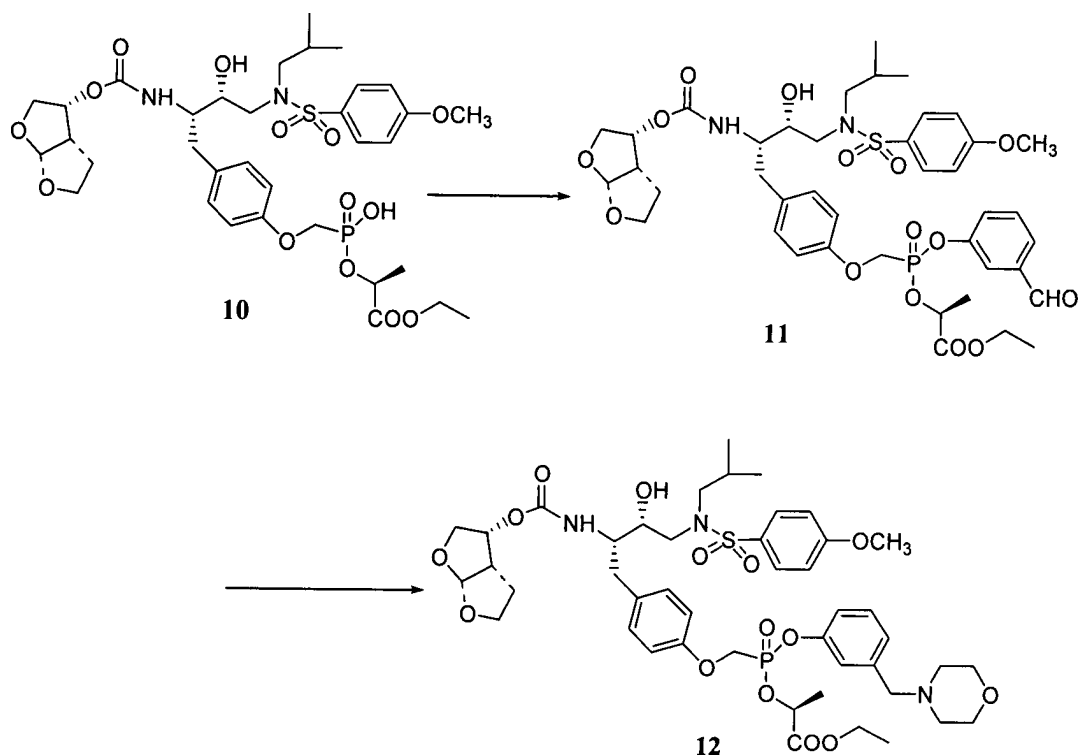


Beispiel 4A

[1067] Verbindung 8: Zu einer gerührten Lösung von Monobenzylphosphonat 7 (195 mg, 0.26 mmol) in 1 ml DMF wurden bei Raumtemperatur unter N_2 Benzyl-(s)-lactat (76 mg, 0.39 mmol) und PyBOP (203 mg, 0.39 mmol) gegeben, gefolgt von DIEA (181 μ l, 1 mmol). Nach 3 h wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, und die entstandene rohe Mischung wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (Ethylacetat/Hexan 1:1), um 8 (120 mg, 50%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.24-4.92 (m, 7H), 4.28 (m, 2H), 3.96-3.67 (m überlappend mit s, 9H), 3.16-2.76 (m, 7H), 1.95-1.62 (m, 5H), 0.99-0.87 (m, 9H); ^{31}P -NMR ($CDCl_3$) δ 21.0 und 19.7; MS (ESI) 962 (M + Na).

Beispiel 4B

[1068] Verbindung 9: Eine Lösung von Verbindung 8 (100 mg) wurde in EtOH/EtOAc (9 ml/3ml), mit 10 % Pd/C (10 mg) behandelt und unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) 1.5 h gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, der Rückstand wurde mit Ether trituriert, und der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, um die Verbindung 9 (76 mg, 94%) als einen weißen Feststoff zu erhalten. 1H -NMR (CD_3OD) δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.90-3.65 (m überlappend mit s, 9H), 3.41 (m, 2H), 3.18-2.78 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.18 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CD_3OD) δ 18.3; MS (ESI) 782 (M + Na).

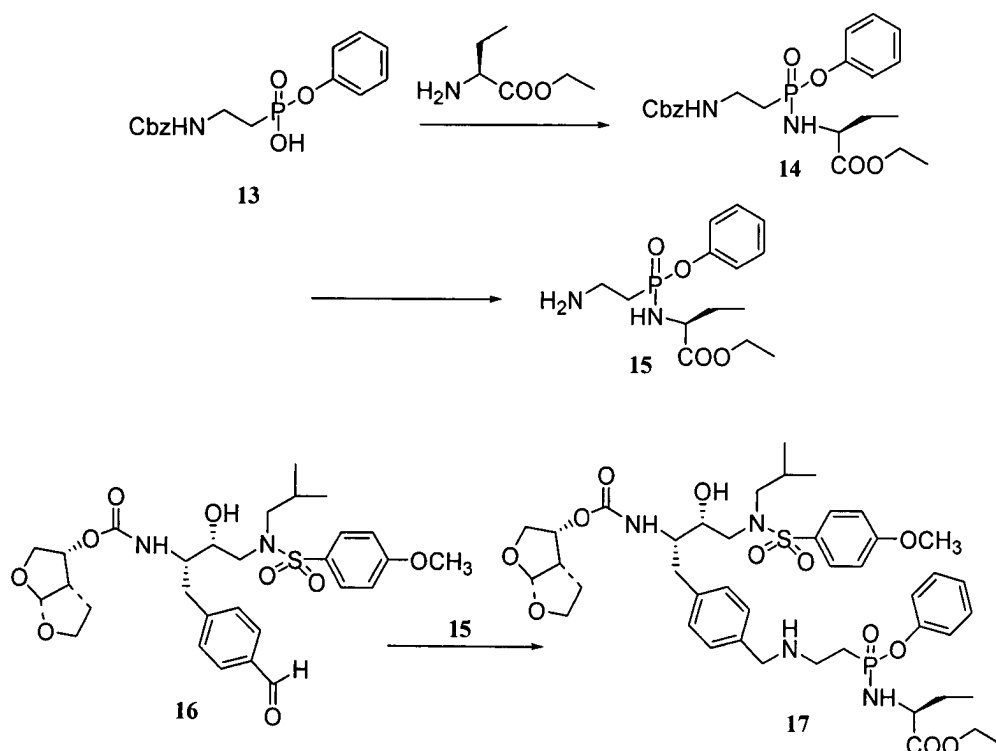


Beispiel 5A

[1069] Verbindung 11: Zu einer gerührten Lösung von Verbindung 10 (1 g, 1.3mmol) in 6 ml DMF wurden bei Raumtemperatur unter N₂ 3-Hydroxybenzaldehyd (292 mg, 2.6 mmol) und PyBOP (1 g, 1.95mmol) gegeben, gefolgt von DIEA (0.9 ml, 5.2 mmol). Nach 5 h wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, und die entstandene rohe Mischung wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (Ethylacetat/Hexan 1:1), um 11 (800 mg, 70%) als einen weißen Feststoff zu erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 7.79-6.88 (m, 12H), 5.65 (m, 1H), 5.21-4.99 (m, 3H), 4.62-4.16 (m, 4H), 3.99-3.61 (m überlappend mit s, 9H), 3.11-2.79 (m, 5H), 1.85-1.53 (m, 6H), 1.25 (m, 3H), 0.90 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.9 und 15.9; MS (ESI) 899 (M + Na).

Beispiel 5B

[1070] Verbindung 12: Zu einer gerührten Lösung von Verbindung 11 (920 mg, 1.05 mmol) in 10 ml Ethylacetat wurden bei Raumtemperatur unter N₂ Morpholin (460 mg, 5.25 mmol) und Essigsäure (0.25 ml, 4.2 mmol) gegeben, gefolgt von Natriumcyanoborhydrid (132 mg, 2.1 mmol). Nach 20h wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wurde mit Ethylacetat verdünnt und die vereinigte organische Phase wurde mit NH₄Cl, Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (Isopropanol/CH₂Cl₂, 6%), um 12 (600 mg, 60%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 5.21-5.02 (m, 3H), 4.58-4.38 (m, 2H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.99-3.63 (m überlappend mit s, 15H), 3.47 (s, 2H), 3.18-2.77 (m, 7H), 2.41 (s, 4H), 1.85-1.53 (m, 6H), 1.25 (m, 3H), 0.90 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.4 und 15.2; MS (ESI) 971 (M + Na).



Beispiel 6A

[1071] Verbindung 14: Zu einer gerührten Lösung von Verbindung 13 (1 g, 3 mmol) in 30 ml Acetonitril wurde bei Raumtemperatur unter N₂ Thionylchlorid (0.67 ml, 9 mmol) gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 0.5 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, und zu dem Rückstand wurden 30 ml DCM gegeben, gefolgt von DIEA (1.7 ml, 10 mmol), L-Alaninbuttersäureethylester-Hydrochlorid (1.7 g, 10 mmol) und TEA (1.7 ml, 12 mmol). Nach 4 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wurde mit DCM verdünnt und mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (Hexan/EtOAc 1:1), um 14 (670 mg, 50%) als ein gelbes Öl zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.33–7.11(m, 10H), 5.70 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.13–3.53 (m, 5H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.76–1.55 (m, 2H), 1.25–1.19 (m, 3H), 0.85–0.71 (m, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 30.2 und 29.9; MS (ESI) 471 (M + Na).

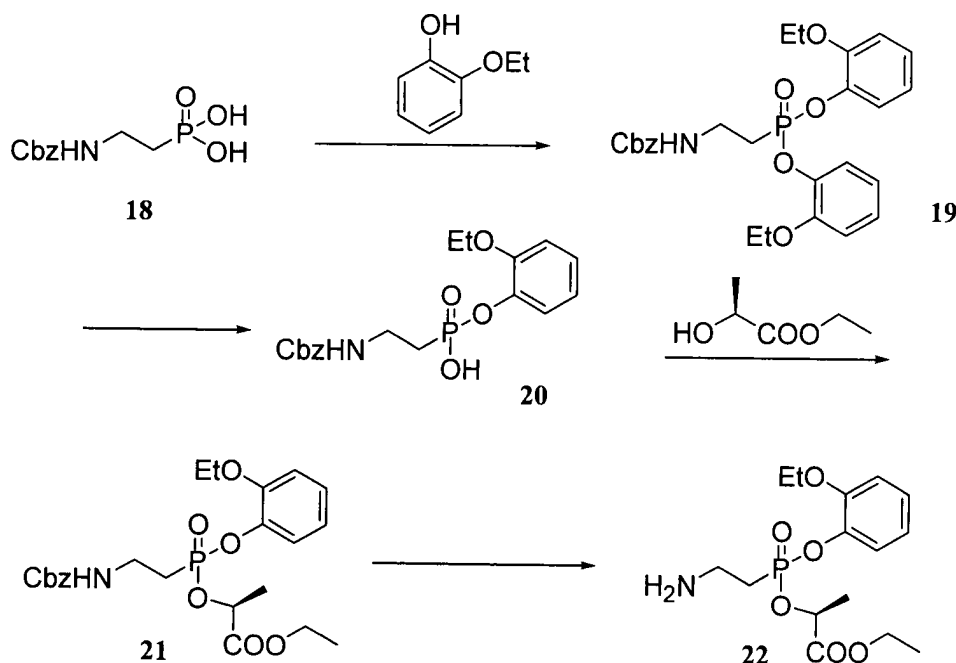
Beispiel 6B

[1072] Verbindung 15: Eine Lösung von Verbindung 14 (450mg) wurde in 9 ml EtOH gelöst, danach wurden 0.15 ml Essigsäure und 10 % Pd/C (90 mg) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) 4 h gerührt. Nach Filtration über Celite wurde das Filtrat unter verringertem Druck eingeeengt, um die Verbindung 15 (300mg, 95%) als ein farbloses Öl zu erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.29–7.12(m, 5H), 4.13–3.53 (m, 5H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.70–1.55 (m, 2H), 1.24–1.19 (m, 3H), 0.84–0.73(m, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 29.1 und 28.5; MS (ESI) 315 (M + 1).

Beispiel 6C

[1073] Monoamidat 17: Zu einer gerührten Lösung von Verbindung 16 (532 mg, 0.9 mmol) in 4 ml 1,2-Dichlor-ethan wurden Verbindung 15 (300 mg, 0.96 mmol) und MgSO₄ (50 mg) gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei Raumtemperatur unter Argon 3h gerührt, danach wurden Essigsäure (1.3 ml, 23 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (1.13 g, 18 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 h unter Argon gerührt. Danach wurde wässrige NaHCO₃-Lösung (50 ml) zugegeben, die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (EtOH / EtOAc, 1/9), um 17 (600 mg, 60%) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33–7.13 (m, 9H), 7.70(d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.11–4.98 (m, 2H), 4.22–3.68 (m überlappend mit s, 15H), 3.20–2.75 (m, 9H), 2.21–2.10 (m, 2H), 1.88–1.55(m, 5H), 1.29–1.19 (m, 3H), 0.94–0.70 (m, 9H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 31.8 und 31.0; MS (ESI) 889 (M).

Beispiel 7



Beispiel 7A

[1074] Verbindung 19: Zu einer gerührten Lösung von Verbindung 18 (3.7 g, 14.3 mmol) in 70 ml Acetonitril wurde bei Raumtemperatur unter N₂ Thionylchlorid (6.3 ml, 86 mmol) gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 2 h gerührt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, und dem Rückstand wurden 150 ml DCM zugegeben, gefolgt von TEA (12 ml, 86 mmol) und 2-Ethoxyphenol (7.2 ml, 57.2 mmol). Nach 20h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck, der Rückstand wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (DCM/EtOAc 9:1), um 19 (4.2 g, 60%) als ein gelbes l zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.32–6.83(m, 13H), 5.22 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.12–3.73 (m, 6H), 2.52–2.42 (m, 2H), 1.41–1.37 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 25.4; MS (ESI) 522 (M + Na).

Beispiel 7B

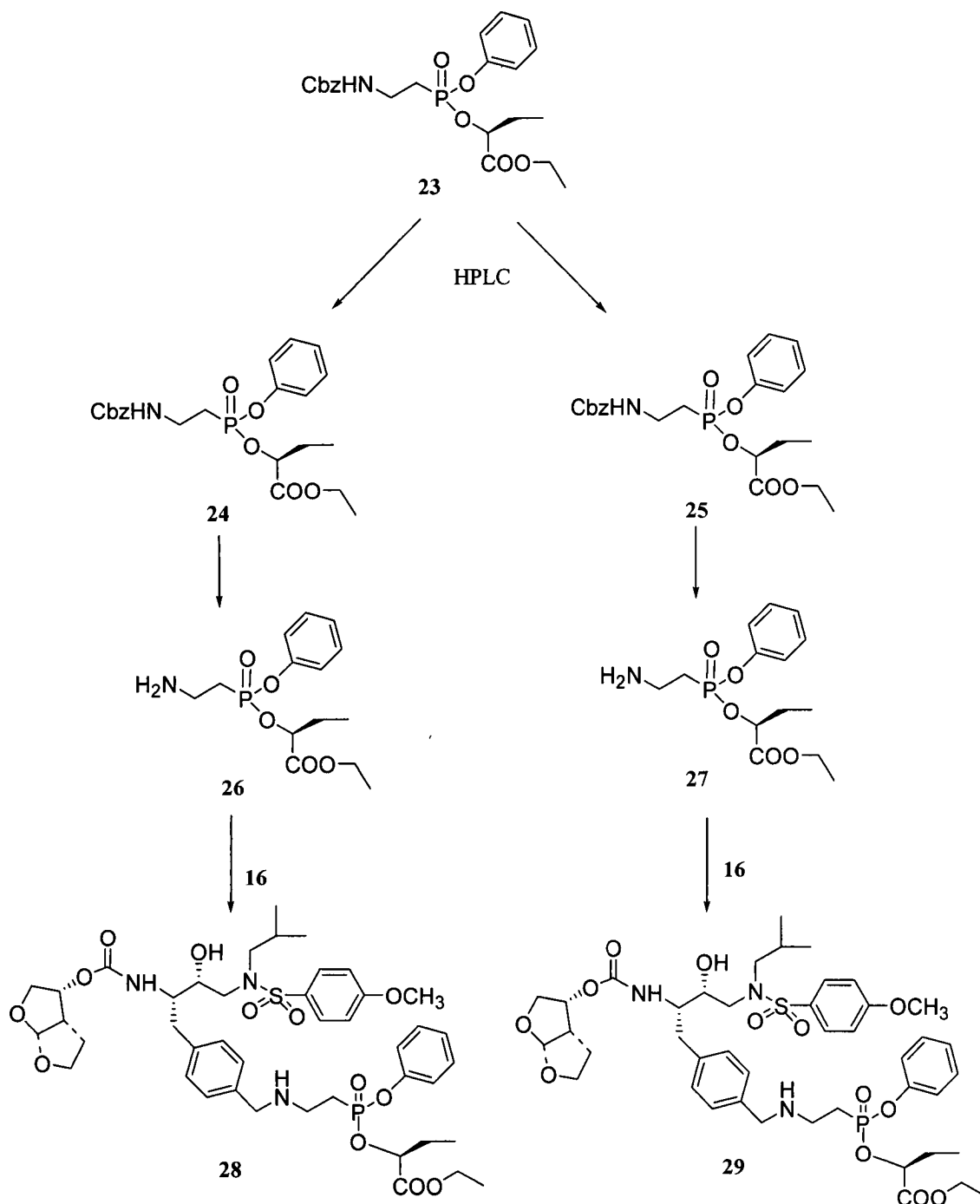
[1075] Verbindung 20: Eine Lösung von Verbindung 19 (3 g, 6 mmol) wurde bei 0°C in 70 ml Acetonitril gelöst, danach wurde 2N NaOH (12 ml, 24 mmol) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1.5 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit conc. HCl auf pH = 1 angesäuert, danach mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Schichten wurden vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, um Verbindung 20 (2 g, 88%) als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.33–6.79 (m, 9H), 5.10 (s, 2H), 4.12–3.51 (m, 6H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.47–1.33 (m, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 30.5; MS (ESI) 380 (M + 1).

Beispiel 7C

[1076] Verbindung 21: Zu einer gerührten Lösung von Verbindung 20 (1 g, 2.6 mmol) in 20 ml Acetonitril wurde bei Raumtemperatur unter N₂ Thionylchlorid (1.1 ml, 15.6 mmol) gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 45 min gerührt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, zu dem Rückstand wurden 25 ml DCM gegeben, gefolgt von TEA (1.5 ml, 10.4 mmol) und (S)-Lactatethylester (0.9 ml, 7.8 mmol). Nach 20h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wurde mit DCM verdünnt und mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (DCM/EtOAc 3:1), um 21 (370 mg, 30%) als ein gelbes Öl zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.33–6.84. (m, 9H), 6.17–6.01 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.18–5.01 (m, 3H), 4.25–4.04 (m, 4H), 3.78–3.57 (m, 2H), 2.38–2.27 (m, 2H), 1.5–1.23 (m, 9H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 29.2 und 27.3; MS (ESI) 502 (M + Na).

Beispiel 7D

[1077] Verbindung 22: Eine Lösung von Verbindung 21 (370mg) wurde in 8 ml EtOH gelöst, danach wurden 0.12 ml Essigsäure und 10 % Pd/C (72 mg) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde unter H₂-Atmosphäre (Ballon) 4 h gerührt. Nach Filtration über Celite wurde das Filtrat unter verringertem Druck eingeeengt, um die Verbindung 22 (320mg, 96%) als ein farbloses Öl zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.27-6.86 (m, 4H), 5.98 (s, 2H), 5.18-5.02 (m, 1H), 4.25-4.06 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 2H), 1.62-1.24 (m, 9H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 28.3 und 26.8; MS (ESI) 346 (M + 1).



Beispiel 8A

[1078] Verbindung 24: Verbindung 23 wurde unter Verwendung eines Dynamax SD-200 HPLC-Systems gereinigt. Die mobile Phase bestand aus Acetonitril: Wasser (65:35, VN) bei einer Flussrate 70 ml/min. Das Injektionsvolumen betrug 4 ml. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenz bei 245 nm und die Peak-Flächenverhältnisse wurden zur Quantifizierung verwendet. Die Retentionszeit betrug 8.2 min für Verbindung 24 als gelbes Öl. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.19m, 10H), 5.88 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 2H),

3.72-3.61(m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H); 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 28.3; MS (ESI) 472 (M + Na).

Beispiel 8B

[1079] Verbindung 25 wurde in der gleichen Weise gereinigt, und die Retentionszeit betrug 7.9 min für Verbindung 25 als gelbes Öl. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.34-7.14m, 10H), 5.75 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.66-3.55(m, 2H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H); 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 26.2; MS (ESI) 472 (M + Na).

Beispiel 8C

[1080] Verbindung 26: Eine Lösung von Verbindung 24 (1 g) wurde in 20 ml EtOH gelöst, danach wurden 0.3 ml Essigsäure und 10 % Pd/C (200 mg) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) 4 h gerührt. Nach Filtration über Celite wurde das Filtrat unter verringertem Druck eingeeengt, um die Verbindung 26 (830mg, 99 %) als ein farbloses Öl zu ergeben. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.46-7.19m, 5H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.54-2.38 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 26.9; MS (ESI) 316 (M + 1).

Beispiel 8D

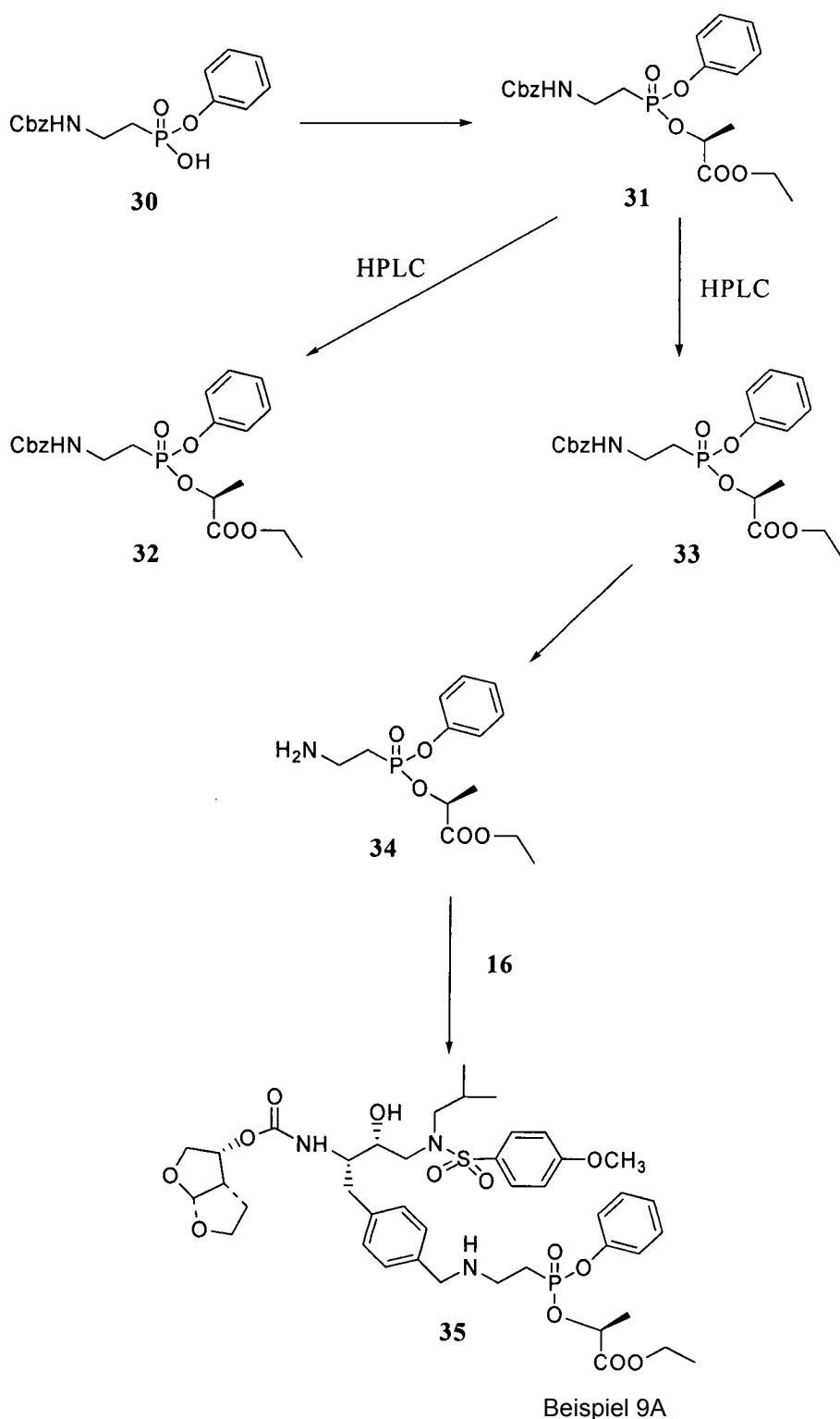
[1081] Verbindung 27: Eine Lösung von Verbindung 25 (700g) wurde in 14 ml EtOH gelöst, danach wurden 0.21 ml Essigsäure und 10 % Pd/C (140 mg) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) 4 h gerührt. Nach Filtration über Celite wurde das Filtrat unter verringertem Druck eingeeengt, um die Verbindung 27 (510mg, 98 %) als ein farbloses Öl zu ergeben. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.39-7.18m, 5H), 4.98-4.85 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.43-3.28 (m, 2H), 2.59-2.41 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 24.2; MS (ESI) 316 (M + 1).

Beispiel 8E

[1082] Verbindung 28: Zu einer gerührten Lösung von Verbindung 16 (1.18 g, 2 mmol) in 9 ml 1,2-Dichlorethan wurden Verbindung 26 (830 mg, 2.2 mmol) und MgSO_4 (80 mg) gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei Raumtemperatur unter Argon 3h gerührt, danach wurden Essigsäure (0.34 ml, 6 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (251 mg, 4 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 h unter Argon gerührt. Danach wurde wässrige NaHCO_3 -Lösung zugegeben (50 ml), die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde gereinigt durch Chromatographie an Silicagel (EtOH/EtOAc, 1/9), um 28 (880 mg, 50 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.71d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35-7.16 (m, 9H), 6.99(d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.03-4.85 (m, 3H), 4.24-3.67 (m überlappend mit s, 15H), 3.14-2.70 (m, 9H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.85-1.51 (m, 5H), 1.29-1.25 (m, 3H), 0.93-0.78 (m, 9H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 29.2; MS (ESI) 912 (M + Na).

Beispiel 8F

[1083] Verbindung 29: Zu einer gerührten Lösung von Verbindung 16 (857 g, 1.45 mmol) in 7 ml 1,2-Dichlorethan wurden Verbindung 27 (600 mg, 1.6 mmol) und MgSO_4 (60 mg) gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei Raumtemperatur unter Argon 3h gerührt, danach wurden Essigsäure (0.23 ml, 3 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (183mg, 2.9 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 h unter Argon gerührt. Danach wurde wässrige NaHCO_3 -Lösung (50 ml) zugegeben, die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (EtOH/EtOAc, 1/9), um 29 (650 mg, 50 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.72d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35-7.16 (m, 9H), 6.99(d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.03-4.90 (m, 3H), 4.17-3.67 (m überlappend mit s, 15H), 3.16-2.77 (m, 9H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.94-1.53 (m, 5H), 1.26-1.18 (m, 3H), 1.00-0.87 (m, 9H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 27.4; MS (ESI) 912 (M + Na).



[1084] Verbindung 31: Zu einer gerührten Lösung von Verbindung 30 (20 g, 60 mmol) in 320 ml Toluol wurden bei Raumtemperatur unter N₂ Thionylchlorid (17.5 ml, 240 mmol) und einige Tropfen DMF gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei 60–70°C 3 h gerührt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, und zu dem Rückstand wurden 280 ml DCM gegeben, gefolgt von TEA (50 ml, 360 mmol) und (S)-Lactatethylester (17 ml, 150 mmol). Nach 20h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wurde mit DCM verdünnt und mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (DCM/EtOAc, 1:1), um 31 (24 g, 92 %) als ein gelbes Öl zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.33–7.18 (m, 10H), 5.94–6.63 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.12–4.95 (m, 3H), 4.24–4.14 (m, 2H), 3.72–3.59 (m, 2H), 2.35–2.20 (m, 2H), 1.58–1.19 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 28.2 und 26.2; MS (ESI) 458 (M + Na).

Beispiel 9B

[1085] Verbindung 32: Verbindung 31 wurde unter Verwendung eines Dynamax SD-200 HPLC-Systems gereinigt. Die mobile Phase bestand aus Acetonitril: Wasser (60:40, VN) bei einer Flussrate von 70 ml/min. das Injektionsvolumen betrug 3 ml. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenz bei 245 nm und die Peak-Flächenverhältnisse wurden zur Quantifizierung verwendet. Die Retentionszeit betrug 8.1 min für Verbindung 32 als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33-7.18 (m, 10H), 5.94-6.63 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.12-4.95 (m, 3H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.72-3.59 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.58-1.19 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 28.2; MS (ESI) 458 (M + Na).

Beispiel 9C

[1086] Verbindung 33 wurde in der gleichen Weise gereinigt, und die Retentionszeit betrug 7.9 min für Verbindung 33 als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33-7.18 (m, 10H), 5.94-6.63 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.12-4.95 (m, 3H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.72-3.59 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.58-1.19 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 26.2; MS (ESI) 458 (M + Na).

Beispiel 9D

[1087] Verbindung 34: Eine Lösung von Verbindung 33 (3.2 g) wurde in 60 ml EtOH gelöst, danach wurden 0.9 ml Essigsäure und 10 % Pd/C (640 mg) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) 4 h gerührt. Nach Filtration über Celite wurde das Filtrat unter verringertem Druck eingeeengt, um die Verbindung 34 (2.7 g, 99 %) als ein farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42-7.18 (m, 5H), 6.10 (s, 1H), 5.15-5.02 (m, 1H), 4.24-4.05 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 3H), 1.35-1.18 (m, 3H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 26.1; MS (ESI) 302 (M + 1).

Beispiel 9E

[1088] Verbindung 35: Zu einer gerührten Lösung von Verbindung 16 (8.9 g, 15 mmol) in 70 ml 1,2-Dichlorethan wurden Verbindung 34 (8.3 g, 23 mmol) und MgSO_4 (80 mg) gegeben. Die entstandene Mischung wurde bei Raumtemperatur unter Argon 2.5 h gerührt, danach wurden Essigsäure (3 ml, 52.5 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (1.9 g, 30 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1.5 h unter Argon gerührt. Danach wurde wässrige NaHCO_3 -Lösung (100 ml) zugegeben, die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (EtOH/EtOAc, 1/9), um 35 (8.4 g, 64 %) als einen weißen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36-7.17 (m, 9H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.07-4.97 (m, 3H), 4.19-3.67 (m überlappend mit s, 13H), 3.15-2.78 (m, 9H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.91-1.54 (m, 6H), 1.24-1.20 (m, 3H), 0.94-0.87 (m, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 27.4; MS (ESI) 876 (M + 1).

Trennung der Diastereomeren von Verbindung 35

[1089] Die Analyse erfolgte an einer analytischen Daicel-Chiralcel-OD-Säule unter den untenstehenden Bedingungen, mit insgesamt etwa 3.5 mg von freier Base der Verbindung 35, die auf die Säule gegeben wurden. Die Menge bestand aus einer Mischung von Haupt- zu Nebendiastereomeren im Verhältnis von etwa 3:1, wobei der Lactatester-Kohlenstoff ein 3:1-Gemisch der R- und S-Konfigurationen ist.

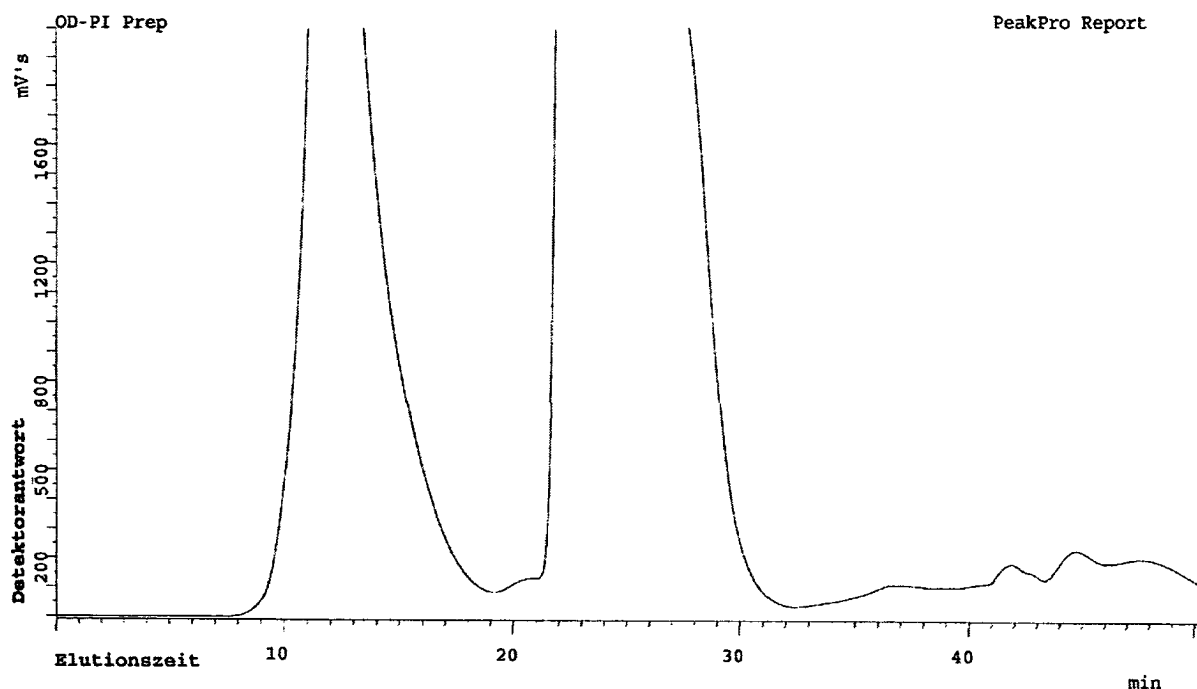
[1090] Zwei Injektionen von jeweils 3.8 und 3.5 mg erfolgten zu den untenstehenden Bedingungen. Die isolierten Fraktionen des Hauptdiastereomers wurden in einem Rotationsverdampfer unter Hausvakuum zu Trockene eingeeengt. Die chromatographischen Lösungsmittel wurden durch zwei Portionen Ethylacetat ersetzt, gefolgt von einer einzelnen Portion Ethylacetat-Trifluoressigsäure (etwa 95:5) und in einem abschließenden Schritt wurden Lösungsmittelsuren im Hochvakuum entfernt. Das ergab das Hauptdiastereomer als Trifluoacetatsalz als gummiartigen Feststoff.

[1091] Das abgetrennte Nebendiastereomer wurde für eine biologische Überprüfung mit einer 11 mg-Injektion isoliert, die an einer analytischen Daicel-Chiralcel-OD-Säule unter den untenstehenden Bedingungen durchgeführt wurde. Das Nebendiastereomer von 35 wurde als das Trifluoacetatsalz zu den obenstehenden Bedingungen isoliert.

[1092] Umfangreichere Injektionen (~ 300 mg von 35 pro Injektion) wurden später an einer halbpräparativen

Daicel-Chiralcel-OD-Säule mit einer Vorsäule unter den untenstehend beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Eine minimale Menge Isopropylalkohol wurde zu Heptan zugefügt, um das 3:1-Diastereomeren-Gemisch von 35 und die verteilte Diastereomeren-Probe zu lösen, und die isolierten Fraktionen wurden gekühlt, bis die eluierte mobile Phase durchgelaufen war.

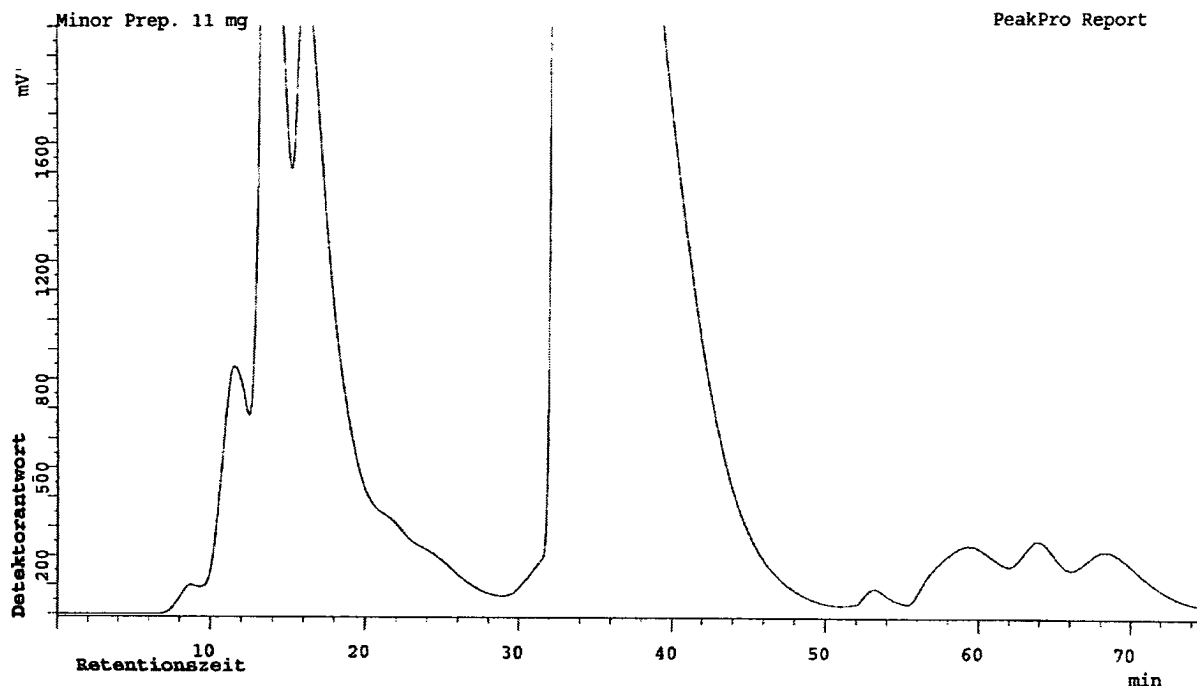
Analytische Säule, ~ 4 mg Injektion, Heptan – EtOH (20:80) anfangs



HPLC-Bedingungen

Säule:	Chiralcel OD, 10 μ m, 4.6 \times 250 mm
Mobile Phase	: Heptan -Ethylalkohol (20:80 anfangs)
	: 100% Ethylalkohol (final)
Hinweis: „final“ begann, nachdem der erste Peak eluierte	
Flussrate	: 1.0 ml/min
Laufzeit	: wie erforderlich
Detektion	: UV bei 250 nm
Temperatur	: normal
Injektion	: ~ 4 mg auf der Säule
Probenvorbereitung	: gelöst in ~1 ml Heptan -Ethylalkohol (50:50)
Retentionszeiten	: 35 Hauptprodukt ~ 14 min
	: 35 Nebenprodukt ~ 25 min

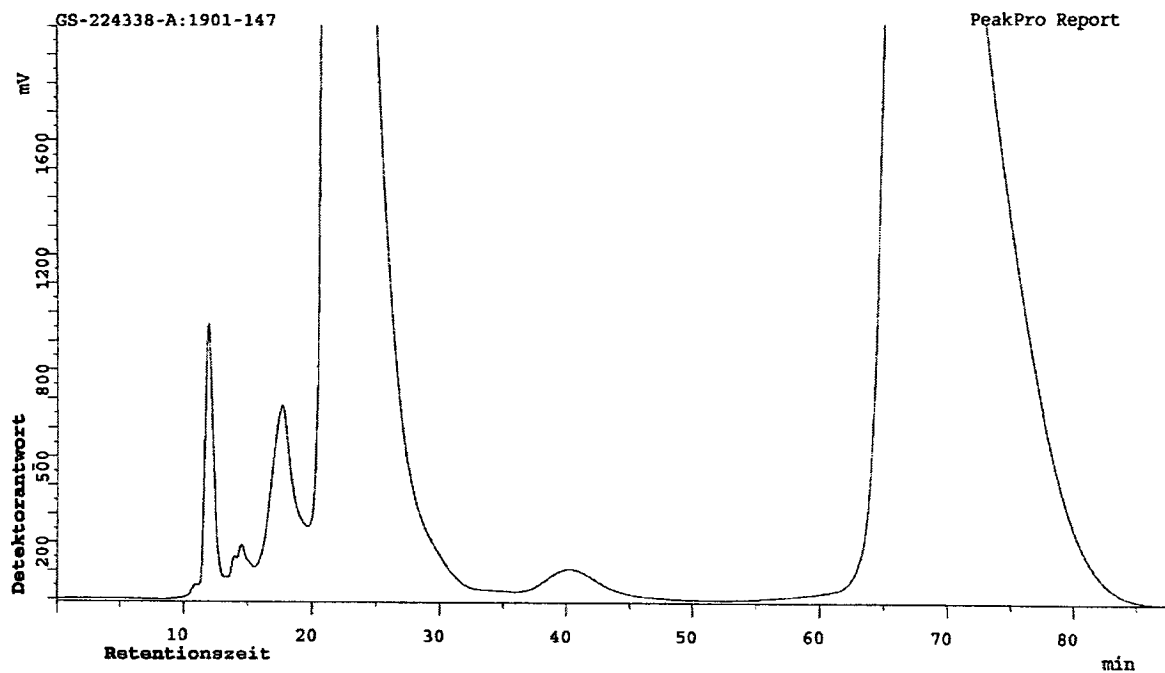
Analytische Säule, ~ 6 mg Injektion, Heptan – EtOH (65:35) anfangs



HPLC-Bedingungen

Säule : Chiralcel CD, 10 μ m, 4.6 \times 250 mm
 Mobile Phase : Heptan – Ethylalkohol (65:35 anfangs)
 : Heptan – Ethylalkohol (57.5:42.5 zwischenzeitlich)
 Hinweis: „intermediate“ begann, nachdem die Peaks der Verunreinigungen eluierten
 : Heptan – Ethylalkohol (20:80 final)
 Hinweis: die „finale“ mobile Phase begann, nachdem das Nebendiastereomer eluierte
 Flussrate : 1.0 ml/min
 Laufzeit : wie benötigt
 Detektion : UV bei 250 nm
 Temperatur : normal
 Injektion : ~ 4 mg auf der Säule
 Probenverbereitung : gelöst in ~1 ml Heptan – Ethylalkohol (50:50)
 Retentionszeiten : 35 Nebenprodukt ~ 14 min
 : 35 Hauptprodukt ~ 40 min

Halbpräparative Säule, ~ 300 mg Injektion, Heptan – EtOH (65:35) anfangs



HPLC-Bedingungen

Säulen : Chiralcel OD, 20 μ m, 21 \times 50 mm (Vorsäule)
 : Chiralcel OD, 20 μ m, 21 \times 250 mm

Mobile Phase : Heptan – Ethylalkohol (65:35 anfangs)
 : Heptan – Ethylalkohol (50:50 zwischenzeitlich)

Hinweis: „zwischenzeitlich“ begann, nachdem der Peak des Nebendiastereomers eluierte
 : Heptan – Ethylalkohol (20:80 final)

Hinweis: die „finale“ mobile Phase begann, nachdem der Peak des Hauptdiastereomers zu eluieren begann

Flussrate : 10.0 ml/min

Laufzeit : wie benötigt

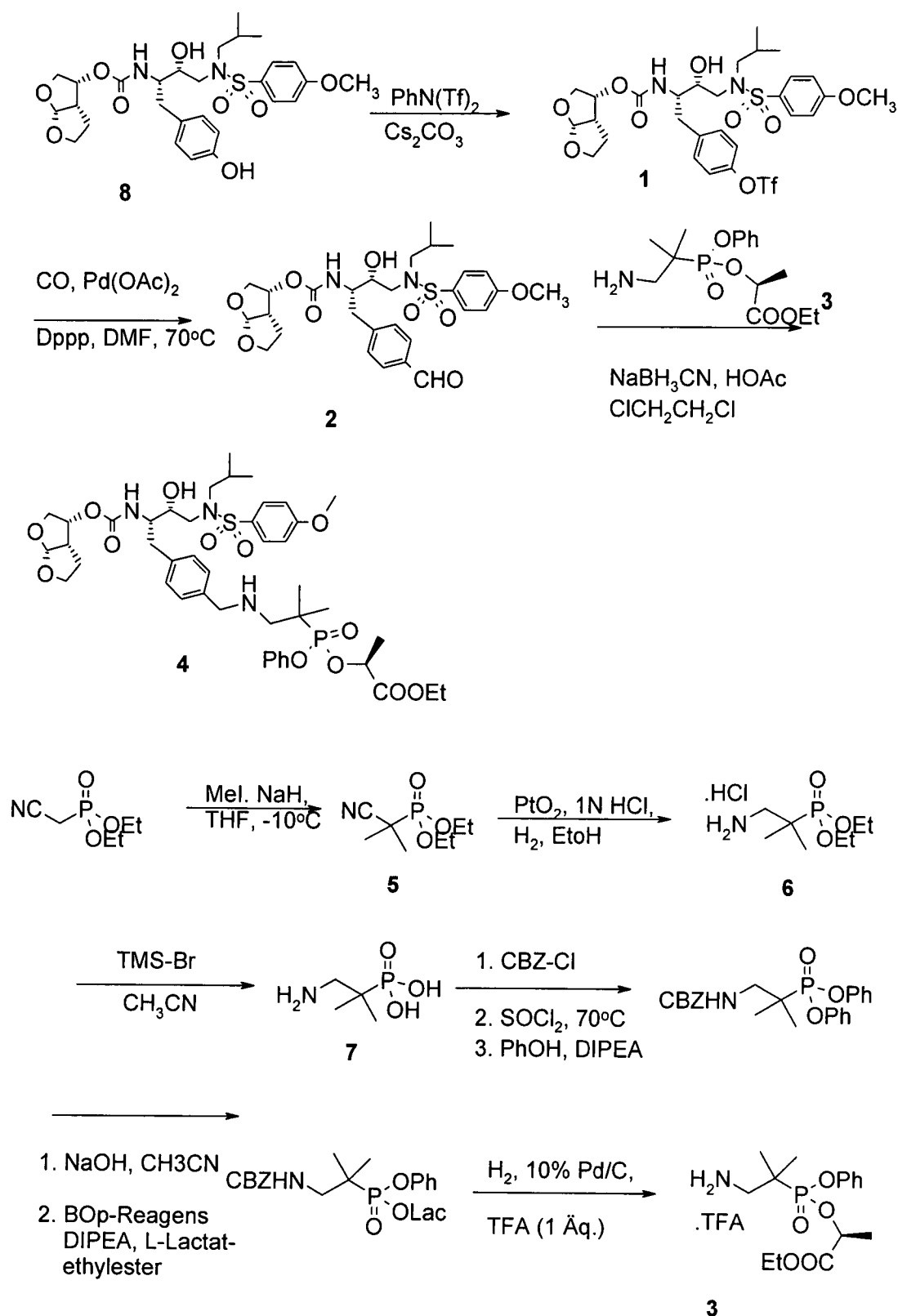
Detektion : UV bei 260 nm

Temperatur : normal

Injektion : ~ 300 mg auf der Säule

Probenvorbereitung : gelöst in ~ 3.5 ml Heptan – Ethylalkohol (70:30)

Retentionszeiten : 35 Nebenprodukt ~ 14 min
 : 35 Hauptprodukt ~ 40 min



Beispiel 29

[1093] Triflatderivat 1: Eine THF- CH_2Cl_2 -Lösung (30ml–10 ml) von 8 (4 g, 6.9 mmol), Cäsiumcarbonat (2.7 g, 8 mmol) und N-Phenyltrifluormethansulfonimid (2.8 g, 8 mmol) wurden über Nacht behandelt. Die Reaktionsmischung wurde aufgearbeitet und zur Trockene eingengt, um das rohe Triflatderivat 1 zu ergeben.

[1094] Aldehyd 2: Rohes Triflat 1 (4.5 g, 6.9 mmol) wurde in DMF (20 ml) gelöst, und die Lösung wurde entgast (2 min Hochvakuum, Ar-Spülung, 3 Wiederholungen). $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.12 g, 0.27 mmol) und Bis(diphenylphosphino)propan (Dppp, 0.22 g, 0.27 mmol) wurden zugegeben, die Lösung wurde auf 70°C erwärmt. Koh-

lenmonoxid wurde zügig durch die Lösung geleitet unter einer Atmosphäre von Kohlenmonoxid. Zu dieser Lösung wurden langsam TEA (5.4 ml, 38 mmol) und Triethylsilan (3 ml), 18 mmol) gegeben. Die entstandene Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde aufgearbeitet und durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt, um Aldehyd 2 (2.1 g, 51 %) zu erhalten. (Hostetler et al., J. Org. Chem. 1999, 64, 178–185).

[1095] Lactatprodrug 4: Verbindung 4 wird entsprechend dem Verfahren aus Beispiel 9E hergestellt, Verbindung 35 durch reduzierende Aminierung zwischen 2 und 3 mit NaBH_3CN in 1,2-Dichloroethan in Gegenwart von HOAc.

Beispiel 30

Herstellung von Verbindung 3

[1096] Diethyl(cyano(dimethyl)methyl)phosphonat 5: eine THF-Lösung (30 ml) von NaH (3.4 g einer 60%igen Öldispersion, 85 mmol) wurde auf -10°C gekühlt, gefolgt von der Zugabe von Diethyl(cyanomethyl)phosphonat (5g, 28.2 mmol) und Jodmethan (17 g, 112 mmol). Die entstandene Lösung wurde bei -10°C 2 h, danach bei 0°C 1h gerührt, aufgearbeitet und gereinigt, um das Dimethylderivat 5 (5 g, 86 %) zu ergeben.

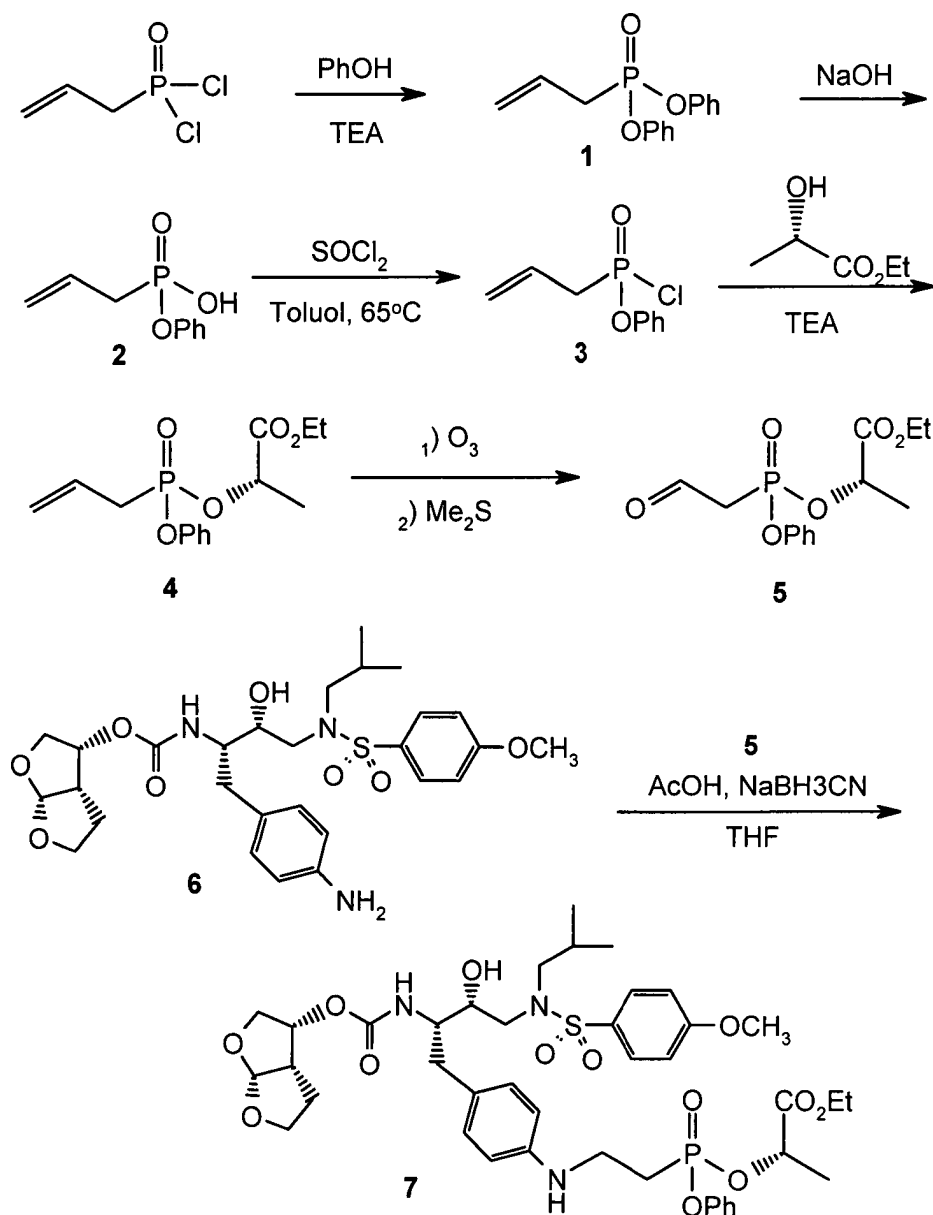
[1097] Diethyl(2-amino-1,1-dimethyl-ethyl)phosphonat 6: Verbindung 5 wurde durch das beschriebene Verfahren (J. Med. Chem. 1999, 42, 5010–5019) zum Aminderivat 6 reduziert.

[1098] Eine Lösung von 5 (2.2 g, 10.7 mmol) in Ethanol (150 ml) und 1N wässriger HCl-Lösung (22 ml) wurde bei Normaldruck in Gegenwart von PtO_2 (1.25g bei Raumtemperatur über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde durch ein Celitebett abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingeeengt, um das rohe 6 (2.5g, als HCl-Salz) zu erhalten.

[1099] 2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl-Phosphonsäure 7: Eine Lösung des rohen 6 (2.5 g) in CH_3CN (30 ml) wurde auf 0°C gekühlt und mit TMSBr (8 g, 52 mmol) 5 h behandelt. Die Reaktionsmischung wurde mit Methanol 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt, mit Methanol aufgenommen und zur Trockene eingeeengt, um das rohe 7 zu liefern, das für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[1100] Lactatphenyl(2-amino-1,1-dimethyl-ethyl)phosphonat 3: Verbindung 3 wird entsprechend der Verfahren in Beispiel 9D hergestellt, Verbindung 34 zur Herstellung von Lactatphenyl-2-aminoethylphosphonat 34. Verbindung 7 wird mit CBZ geschützt, gefolgt von der Umsetzung mit Thionylchlorid bei 70°C . Das CBZ-geschützte Dichlorodat wird mit Phenol in Gegenwart von DIPEA behandelt. Entfernen eines Phenols, gefolgt von der Kupplung mit Ethyl-L-lactat führt zum N-CBZ-2-Amino-1,1-dimethyl-ethylphosphonatderivat. Hydrierung des N-CBZ-Derivats bei Normaldruck in Gegenwart von 10 % Pd/C und 1 Äq. TFA liefert Verbindung 3 als TFA-Salz.

Schema 1



Beispiel 1

[1101] Monophenolallylphosphonat 2: Zu einer Lösung von Allylphosphonsäure-dichlorid (4 g, 25.4 mmol) und Phenol (5.2 g, 55.3 mmol) in CH₂Cl₂ (40 ml) wurde bei 0°C TEA (8.4 ml, 60 mmol) gegeben. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit Hexan-Ethylacetat verdünnt und mit HCl (0.3 N) und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch ein Silicagelbett filtriert (eluiert mit 2:1 Hexan:Ethylacetat) um das rohe Diphenolallylphosphonat 1 (7.8 g, enthält überschüssiges Phenol) als ein Öl zu erhalten, welches direkt ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde. Das Rohmaterial wurde in CH₃CN (60 ml) gelöst, und NaOH (4.4N, 15 ml) wurde bei 0°C zugegeben. Die entstandene Mischung wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt, danach mit Essigsäure auf pH = 8 neutralisiert und unter verringertem Druck eingeeengt, um das meiste Acetonitril zu entfernen. Der Rückstand wurde in Wasser (50 ml) gelöst und mit CH₂Cl₂ gewaschen (3 × 25 ml). Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter HCl bei 0°C angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert, eingeeengt und mit Toluol unter verringertem Druck coevaporiert, um das erwünschte Monophenolallylphosphonat 2 (4.75 g, 95%) als ein Öl zu ergeben.

Beispiel 2

[1102] Monolactatallylphosphonat 4: Zu einer Lösung von Monophenolallylphosphonat 2 (4.75 g, 24 mmol) in Toluol (30 ml) wurden SOCl_2 (5 ml, 68 mmol) und DMF (0.05 ml) gegeben. Nach 4 h Rühren bei 65°C war die Reaktion vollständig, gezeigt durch ^{31}P -NMR. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und mit Toluol unter verringertem Druck coevaporiert, um das Monochlorid 3 (5.5 g) als ein Öl zu ergeben. Zu einer Lösung von Chlorid 3 in CH_2Cl_2 (25 ml) wurde bei 0°C Ethyl(s)-lactat (3.3 ml, 28.8 mmol) gegeben, gefolgt von TEA. Die Mischung wurde bei 0°C 5 min, danach bei Raumtemperatur 1 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und HCl (0.2N) verteilt, die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt, um das erwünschte Monolactat 4 (5.75 g, 80%) als ein Öl zu ergeben (2:1 Gemisch von zwei Isomeren): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.1-7.4 (m, 5H), 5.9 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 1.6; 1.4 (d, 3H), 1.25 (m, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 25.4, 23.9.

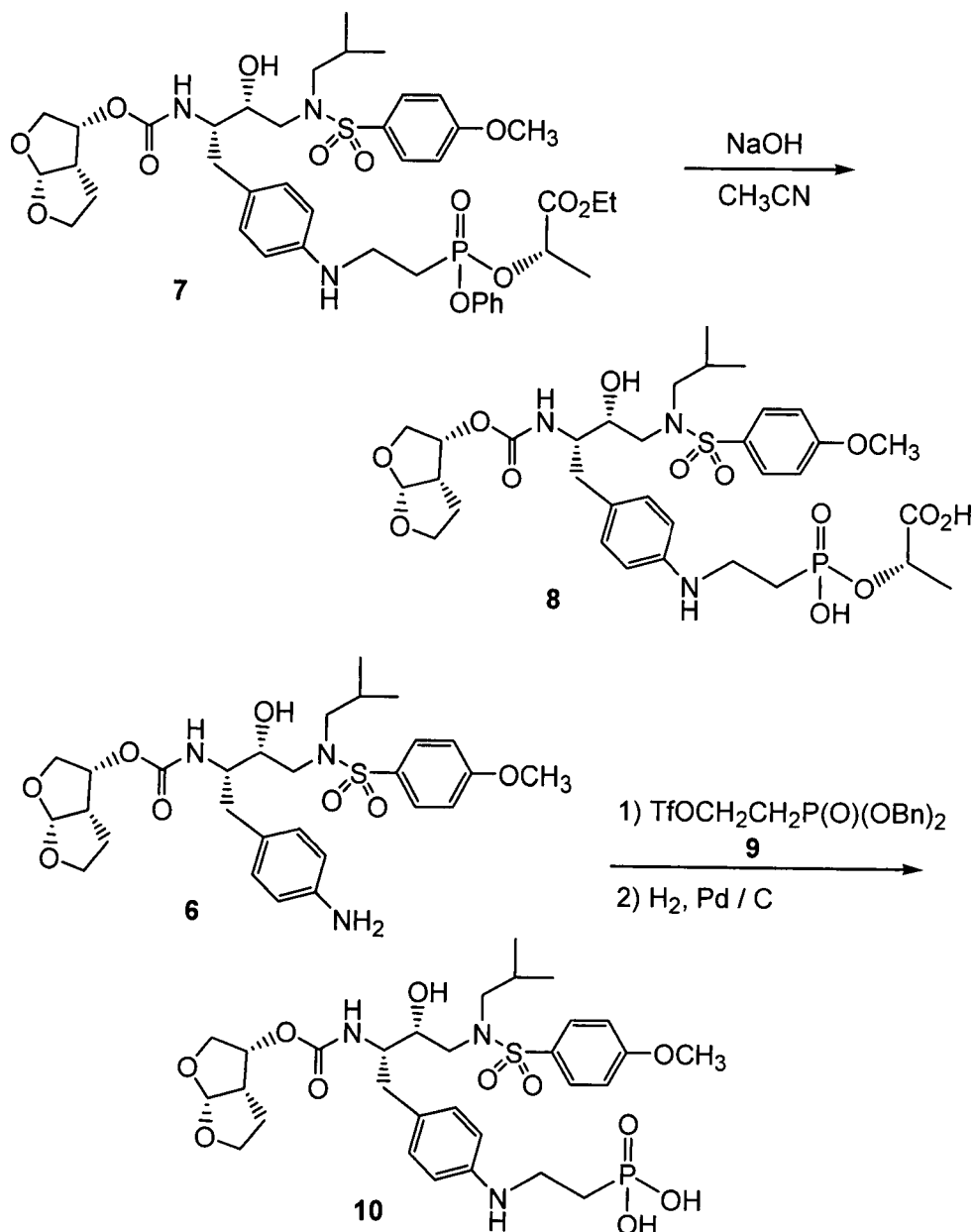
Beispiel 3

[1103] Aldehyd 5: Durch eine Lösung von Allylphosphonat 4 (2.5 g, 8.38 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) wurde bei -78°C Ozonluft geleitet, bis die Lösung blau wurde, danach wurde Stickstoff durchgeleitet, bis die blaue Farbe verschwand. Methylsulfid (3 ml) wurde bei -78°C zugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 16 h gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt, um den erwünschten Aldehyd 5 (3.2 g, 1:1-Gemisch mit DMSO): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 9.8 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 1.6; 1.4 (d, 3H), 1.25 (m, 3H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 17.7, 15.4.

Beispiel 4

[1104] Verbindung 7: Zu einer Lösung von Anilin 6 (vorher berichtet) (1.62 g, 2.81 mmol) in THF (40 ml) wurde Essigsäure (0.8 ml, 14 mmol) gegeben, gefolgt von Aldehyd 5 (1.3 g, 80%, 3.46 mmol) und MgSO_4 (3 g). Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 0.5 h gerührt, danach wurde NaBH_3CN (0.4 g, 6.37 mmol) zugegeben. Nach 1 h Rühren wurde die Reaktionsmischung filtriert. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit NaHCO_3 gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt, um Verbindung 6 (1.1g, 45%) als ein 3:2-Gemisch von zwei Isomeren zu ergeben, die mittels HPLC getrennt wurden (mobile Phase 70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$; Flussrate: 70 ml/min; Detektion: 254 nm; Säule: 8 μ C18, 41 \times 250 mm, Varian). Isomer A (0.39 g): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.0 (m, 4H), 6.6 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.9 (d, 1H), 4.3 (brs, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.5-4.0 (m, 6H), 3.9 (s, 3H), 2.6-3.2 (m, 9H), 2.3 (m, 2), 1.6-1.9 (m, 5H), 1.25 (t, 3H), 0.9 (2d, 6H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 26.5; MS (ESI): 862 (M + H). Isomer B (0.59 g): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.0 (m, 4H), 6.6 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.9 (d, 1H), 4.5 (brs, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.5-4.0 (m, 6H), 3.9 (s, 3H), 2.7-3.2 (m, 9H), 2.4 (m, 2), 1.6-1.9 (m, 2H), 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 0.9 (2d, 6H); ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 28.4; MS (ESI): 862 (M + H).

Schema 2



Beispiel 5

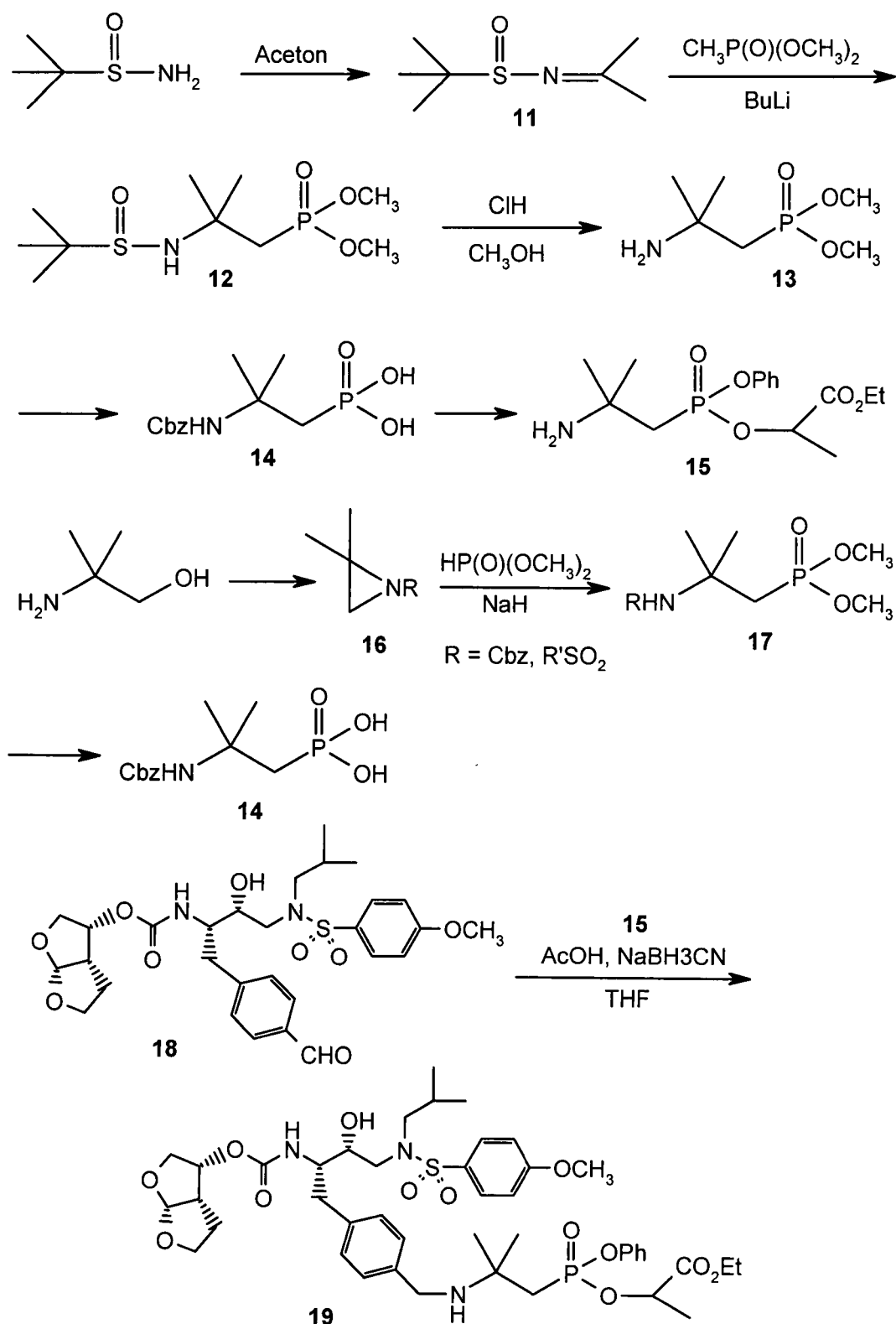
[1105] Säure 8: Zu einer Lösung von Verbindung 7 (25 mg, 0.029 mmol) in Acetonitril (1 ml) wurde bei 0°C NaOH (1N, 0.125 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei 0°C 0.5 h und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Essigsäure gequenchet und mittels HPLC gereinigt, um die Säure 8 (10 mg, 45%) zu ergeben. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.8 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 5.6 (d, 1H), 4.9 (m, 3H), 3.2-4.0 (m, 6H), 3.9 (s, 3H), 2.6-3.2 (m, 9H), 2.05 (m, 2), 1.4-1.7 (m, 2H), 1.5 (d, 3H), 0.9 (2d, 6H); ³¹P-NMR (CD₃OD) δ 20.6; MS (ESI): 758 (M + H).

Beispiel 6

[1106] Disäure 10: Zu einer Lösung von Triflat 9 (94 mg, 0.214 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde bei -40 °C eine Lösung von Anilin 6 (100 mg, 0.173 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) gegeben, gefolgt von 2,6-Lutidin (0.026 ml). Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Cäsiumcarbonat (60 mg) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde eine weitere Stunde gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit HCl (0.2N) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt, um das Dibenzylphosphonat (40 mg) zu erhalten. Zu einer Lösung dieses Dibenzylphosphonats in Ethanol (3 ml) und Ethylacetat (1 ml) wurde 10% Pd/C (40 mg) gegeben. Die Mischung wurde unter Wasserstoff-Atmosphäre (Ballon) 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Methanol

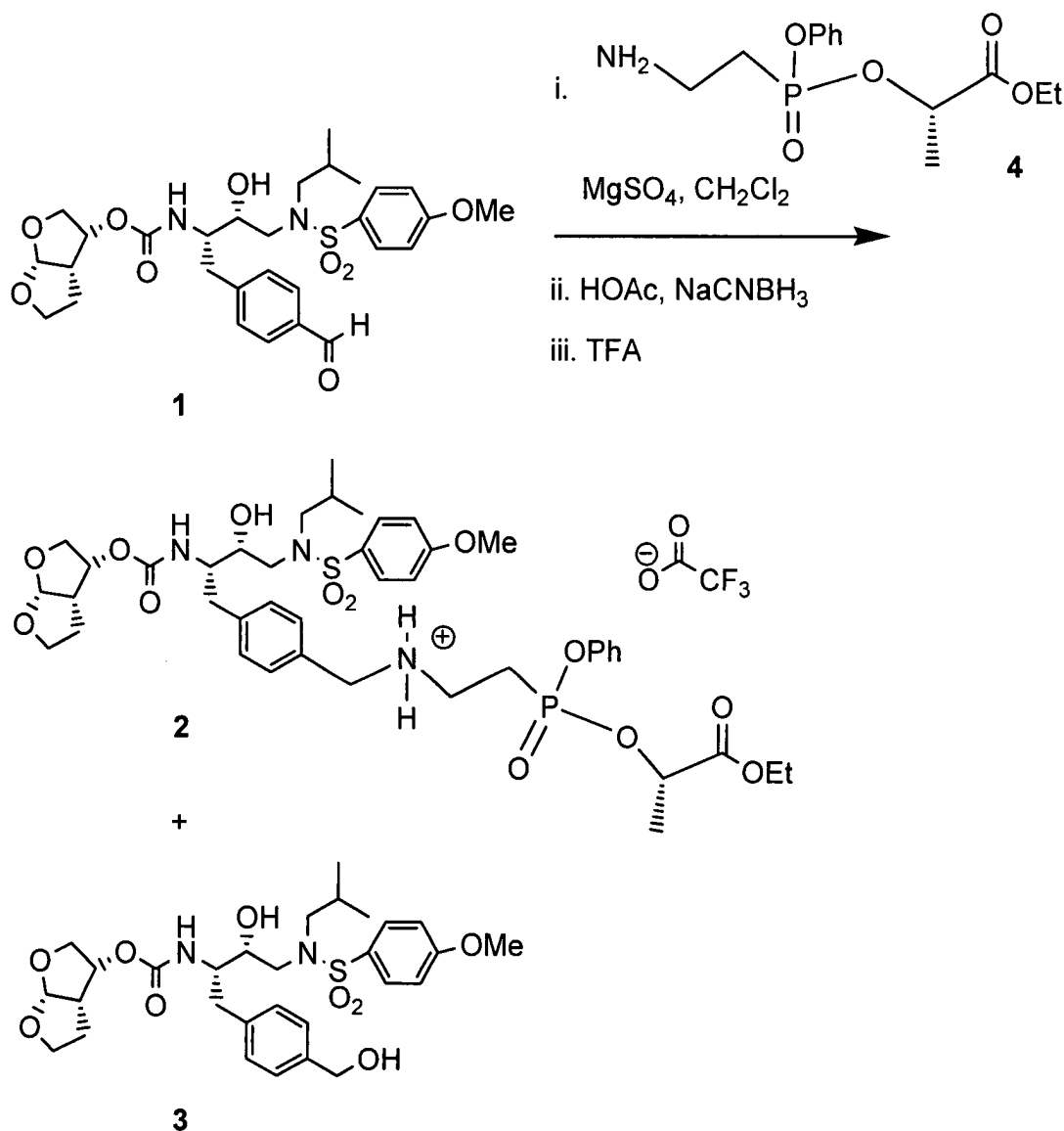
verdünnt, getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet. Um das erwünschte Produkt Disäure 10 (20 mg) zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.8 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.1 (2d, 4H), 5.6 (d, 1H), 4.9 (m, 2H), 3.4-4.0 (m, 6H), 3.9 (s, 3H), 2.5-3.2 (m, 9H), 2.0 (m, 2), 1.4-1.7 (m, 2H), 0.9 (2d, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD) δ 22.1; MS (ESI): 686 (M + H).

Schema 3



[1107] Die Synthese von Verbindung 19 wird in Schema 3 dargestellt. Kondensation von 2-Methyl-2-propan-sulfonamid mit Aceton ergibt Sulfinylimin 11 (J. Org. Chem. 1999, 64, 12). Addition von Dimethylmethylphosphonat-Lithium an 11 liefert 12. Saure Methanolyse von 12 führt zu Amin 13. Schützen des Amin mit der

Cbz-Gruppe und Entfernen von Methylgruppen ergibt die Phosphonsäure 14, die in das erwünschte 15 unter Verwendung bereits beschriebener Verfahren umgewandelt werden kann. Eine alternative Synthese von Verbindung 14 ist ebenso in Schema 3 gezeigt. Commerziell verfügbares 2-Amino-2-methyl-1-propanol wird nach Literaturverfahren (J. Org. Chem. 1992, 57, 5813; und Syn. Lett. 1997, 8, 893) zu Aziridinen 16 umgewandelt. Aziridinöffnung mit Phosphit gibt 17 (Tetrahedron Lett. 1980, 21, 1623). entschützen (und Neuschützen, falls notwendig) von 17 liefert 14. Reduktive Aminierung von Amin 15 und Aldehyd 18 ergibt Verbindung 19.



Beispielsektion R

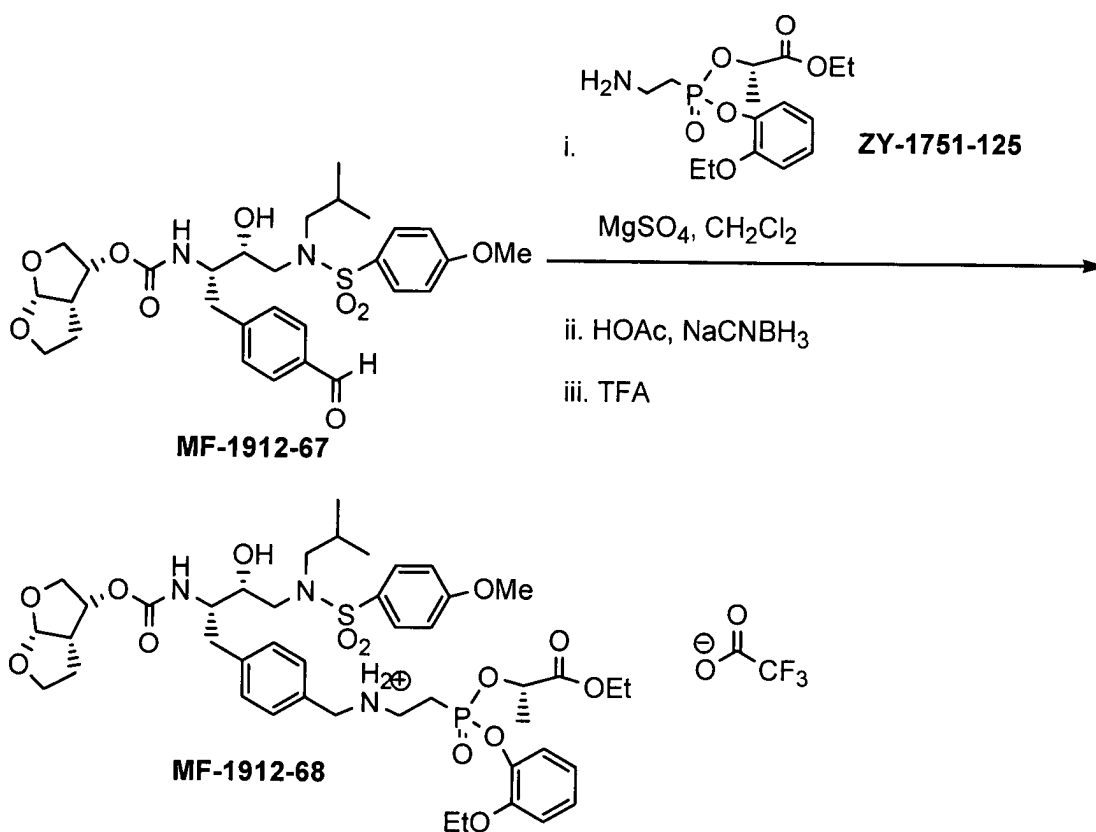
Beispiel 1

2-[[2-(4-[2-(Hexahydro-furo[2,3-b]furan-3-yloxycarbonylamino)-3-hydroxy-4-[isobutyl-(4-methoxy-benzolsulfonyl)-amino]-butyl]-benzylamino)-ethyl]-phenoxy-phosphinoyloxy]-propionsäureethylester 2 (Verbindung 35, früheres Beispiel 9E).

[1108] Eine Lösung von 1 (2.07 g, 3.51 mmol) und 4 (1.33 g, 3.68 mmol eines 4:1-Gemischs von zwei Diastereomeren am Phosphor-Zentrum) wurde in 14 ml $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$ gelöst, um eine klare Lösung zu erhalten. Zugabe von MgSO_4 (100 mg) zu der Lösung führte zu einem weißer milchigen Mischung. Die Lösung wurde bei Umgebungstemperatur 3 Stunden gerührt, wonach Essigsäure (0.80 ml, 14.0 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (441 mg, 7.01 mmol) zugegeben wurden. Das Verfolgen des Reaktionsprozesses mittels TLC zeigte den vollständigen Verbrauch des Aldehyd-Ausgangsmaterials in einer Stunde. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von 200 ml gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung und 400 ml CH_2Cl_2 aufgearbeitet. Die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 zweimal extrahiert (2×300 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden im Vakuum getrocknet und durch Säulenchromatographie (EtOAc -10% MeOH : EtOAc) gereinigt, um das erwünsch-

te Produkt als einen Schaum zu erhalten. Die früh von der Säule eluierende Verbindung wurde gesammelt und als Alkohol 3 charakterisiert (810 mg, 39%). Zugabe von TFA (3 × 1 ml) erzeugte das TFA-Salz, welches mit 50 ml eines 1:1- Gemischs CH₃CN: H₂O lyophilisiert wurde, um 1.63 g (47%) des Produkts 2 als ein weißes Pulver zu erhalten. ¹H-NMR (CD₃CN) δ 8.23 (br s, 2H), 7.79 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.13 (m, 9H), 7.09 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 5.86 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 5.55 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.76 (m, 4H), 3.70-3.59 (m, 4H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.34 (d, J= 15 Hz, 1H), 3.13 (d, J= 13.5 Hz, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.69-2.43 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 1H), 1.53 und 1.40 (d, J= 6.3 Hz, J= 6.6 Hz, 3H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.27 und 1.23 (t, J= 6.9 Hz, J= 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J= 6.9 Hz, 6H). ³¹P-NMR (CD₃CN) δ 24.47, 22.86. ESI (M + H)⁺ 876.4.

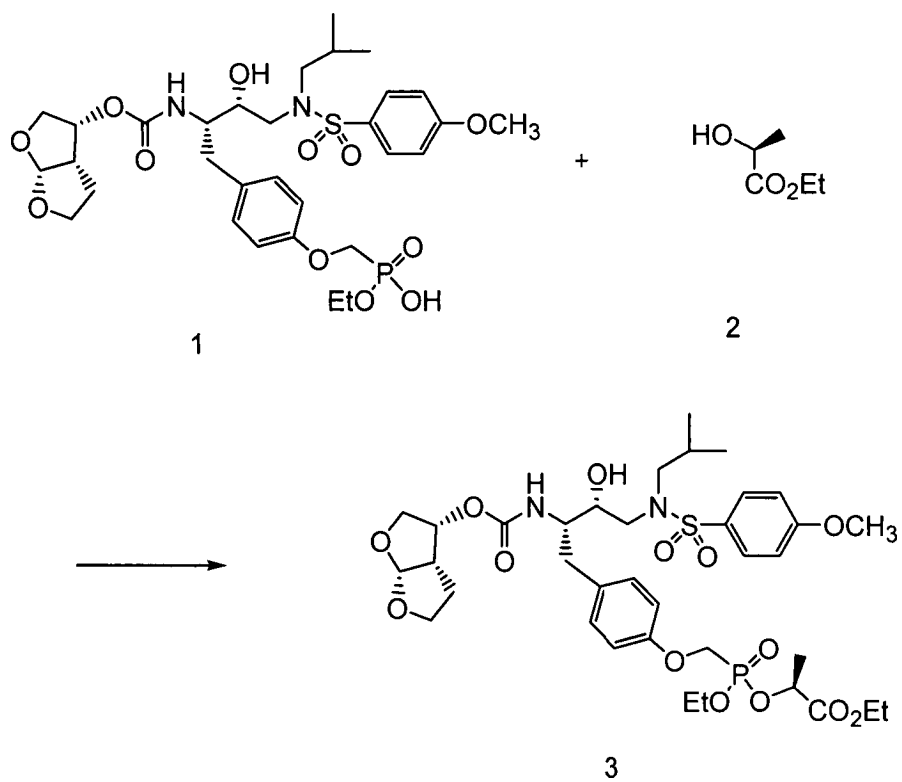
Beispiel 2



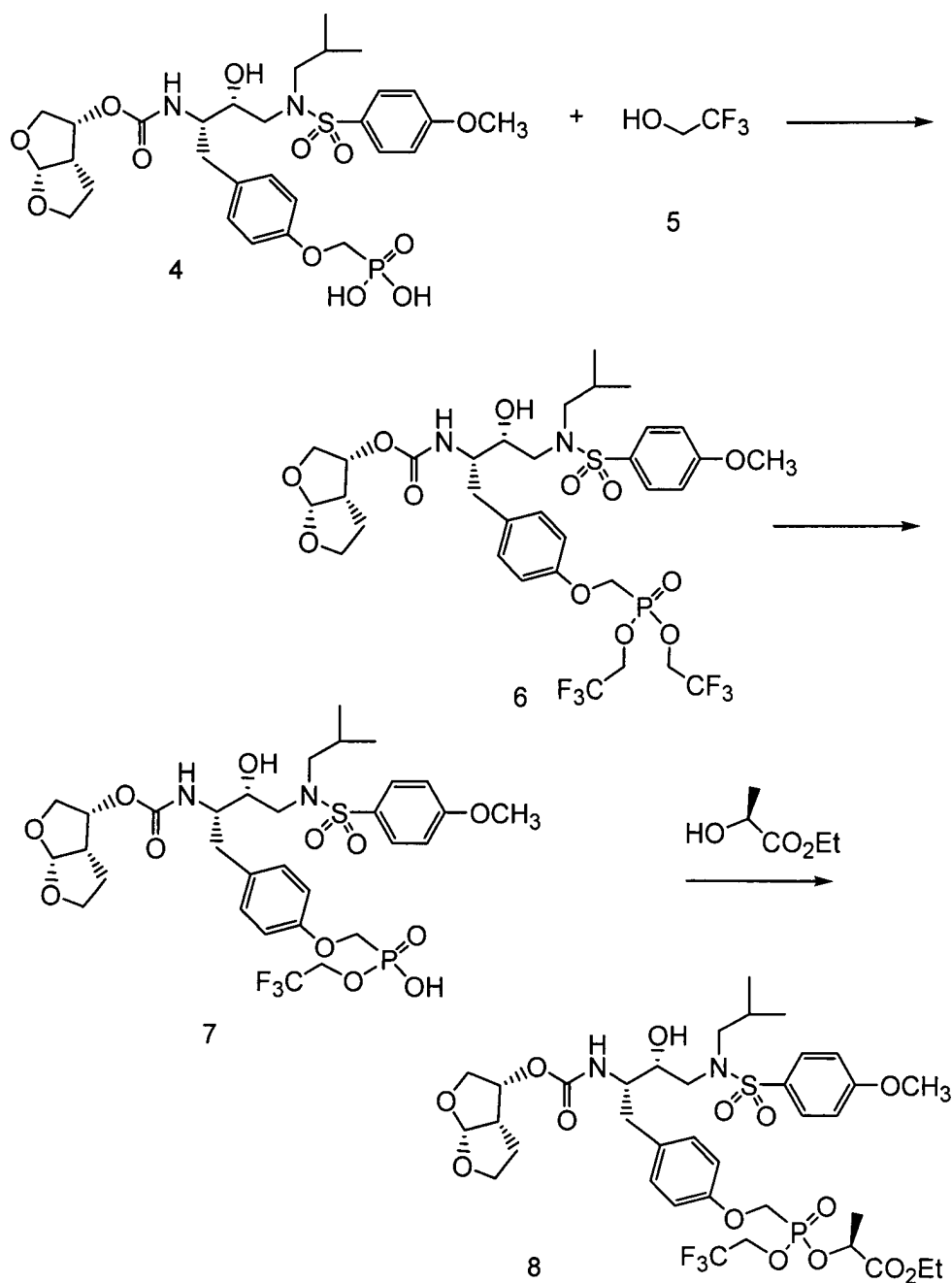
2-[[2-(4-{2-(Hexahydro-furo[2,3-b]furan-3-yloxy-carbonylamino)-3-hydroxy-4-[isobutyl-(4-methoxy-benzolsulfonyl)-amino]-butyl}-benzylamino)-ethyl]-phenoxy-phosphinoyloxy]-propionsäureethylester (MF-1912-68):

[1109] Eine Lösung von MF-1912-67 (0.466 g, 0.789 mmol) und ZY-1751-125 (0.320 g, 0.789 mmol) eines 1:1-Gemischs von zwei Diastereomeren am Phosphorzentrum) wurde in 3.1 ml (CH₂Cl₂)₂ gelöst, um eine klare Lösung zu erhalten. Die Lösung wurde bei Umgebungstemperatur 3 Stunden gerührt, wonach Essigsäure (0.181 ml, 3.16 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (99 mg, 1.58 mmol) zugegeben wurden. Das Verfolgen des Reaktionsprozesses mittels TLC zeigte den vollständigen Verbrauch des Aldehyd-Ausgangsmaterials in 1,5 Stunden. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von 50 ml gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und 200 ml CH₂Cl₂ aufgearbeitet. Die wässrige Schicht wurde mit CH₂Cl₂ zweimal extrahiert (2 × 200 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden im Vakuum getrocknet und durch Säulenchromatographie (EtOAc- 10% MeOH: EtOAc) gereinigt, um das erwünschte Produkt als einen Schaum zu erhalten. Die früh von der Säule eluierende Verbindung wurde gesammelt und als MF-1912-48b-Alkohol charakterisiert (190 mg, 41%). Zugabe von TFA (3 × 1 ml) erzeugte das TFA-Salz, welches mit 50 ml eines 1:1- Gemischs CH₃CN: H₂O lyophilisiert wurde, um 0.389 g (48%) des Produkts als ein weißes Pulver zu erhalten. ¹H-NMR (CD₃CN) δ 8.39 (br s, 2H), 7.79 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.10 (d, J= 9 Hz, 3H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.78 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 5.55 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 5.25-5.03 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 4H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.73 (m, 4H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.32 (br d, J= 15.3 Hz, 1H), 3.13 (br d, J= 14.7 Hz, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.68-2.48 (m, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.57 und 1.46 (d, J= 6.9 Hz, J= 6.9 Hz, 3H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 4H), 1.33-1.22 (m, 3H), 0.91 (t, J= 6.6 Hz, 6H). ³¹P-NMR (CD₃CN) δ 25.27, 23.56. ESI (M + H)⁺ 920.5.

Schema 1



Schema 2



Beispiel 1

[1110] Mono-Ethylmonolactat 3: Zu einer Lösung von 1 (96mg, 0.137 mmol) und Ethyllactat 2 (0.31 ml, 2.7 mmol) in Pyridin (2 ml) wurde N, N-Dicyclohexylcarbodiimid gegeben (170 mg, 0.822 mmol). Die Lösung wurde 18h bei 70°C gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Dichlormethan verdünnt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde in Diethylether/Dichlormethan suspendiert und erneut filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und die Mischung wurde an Silicagel chromatographiert, wobei mit EtOAc/Hexan eluiert wurde, um Verbindung 3 (43 mg, 40%) als einen Schaum zu erhalten: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, 2H), 7.00 (d, 2H); 7.00 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 5.67 (d, 1H), 4.93-5.07 (m, 2H), 4.15-4.39 (m, 6H), 3.70-3.99 (m, 10H), 2.76-3.13 (m, 7H), 1.55-1.85 (m, 9H), 1.23-1.41 (m, 6H), 0.90 (dd, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 19.1, 20.2; MS (ESI) 823 (M + Na).

Beispiel 2

[1111] Bis-2,2,2-trifluorethylphosphonat 6: Zu einer Lösung von 4 (154mg, 0.228 mmol) und 222,-Trifluorethanol 5 (1 ml, 13.7 mmol) in Pyridin (3 ml) wurde N,N-Dicyclohexylcarbodiimid (283 mg, 1.37 mmol) gegeben.

Die Lösung wurde 6.5h bei 70°C gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Dichlormethan verdünnt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan suspendiert und erneut filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und die Mischung wurde an Silicagel chromatographiert, wobei mit EtOAc/Hexan eluiert wurde, um Verbindung 6 (133 mg, 70%) als einen Schaum zu erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 7.21 (d, 2H); 7.00 (d, 2H), 6.88 (dd, 2H), 5.66 (d, 1H), 4.94-5.10 (m, 3H), 4.39-4.56 (m, 6H), 3.71-4.00 (m, 10H), 2.77-3.18 (m, 7H), 1.67-1.83 (m, 2H), 0.91 (dd, 4H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 22.2; MS (ESI) 859 (M + Na).

Beispiel 3

[1112] Mono-2,2,2-trifluorethylphosphonat 7: Zu einer Lösung von 6 (930mg, 1.11 mmol) in THF (14 ml) und Wasser (10 ml) wurde eine wässrige Lösung von NaOH in Wasser (1N, 2.2 ml) gegeben. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt. Dowex-Harz (H^+) wurde im Überschuss bis zu einem pH-Wert = 1 zugegeben. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingengt. Die konzentrierte Lösung wurde mit EtOAc/Toluol drei Mal azeotrop destilliert und das weiße Pulver wurde im Vakuum getrocknet, um Verbindung 7 (830 mg, 100%) zu liefern. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 7.11 (d, 2H); 6.99 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 5.63 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.14 (m, 4H), 3.60-3.95 (m, 12H), 2.62-3.15 (m, 15H), 1.45-1.84 (m, 3H), 1.29 (m, 4H), 0.89 (d, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.9; MS (ESI) 723 (M + Na).

Beispiel 4

[1113] Mono-2,2,2-trifluorethylmonolactat 8: Zu einer Lösung von 7 (754mg, 1 mmol) und N,N-Dicyclohexylcarbodiimid (1.237 g, 6 mmol) in Pyridin (10 ml) wurde Ethyllactat (2.26 ml, 20 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 4.5h bei 70°C gerührt. Die Mischung wurde eingengt und der Rückstand wurde in Diethylether (5 ml) und Dichlormethan (5 ml) suspendiert und filtriert. Der Feststoff wurde mehrmals mit Diethylether gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde eingengt, und das Rohprodukt wurde an Silicagel chromatographiert, wobei mit EtOAc und Hexan eluiert wurde, um Verbindung 8 (610 mg, 71%) als einen Schaum zu liefern. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 7.16 (d, 2H); 6.99 (d, 2H), 6.88 (dd, 2H), 5.66 (d, 1H), 4.95-5.09 (m, 2H), 4.19-4.65 (m, 6H), 3.71-4.00 (m, 9H), 2.76-3.13 (m, 6H), 1.57-1.85 (m, 7H), 1.24-1.34 (m, 4H), 0.91 (dd, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.29, 21.58; MS (ESI) 855 (M + 1).

Beispielsektion T

Beispiel 1

[1114] Boc-geschütztes Hydroxylamin 1: Eine Lösung von Diethylhydroxymethylphosphonattriflat (0.582 g, 1.94 mmol) in Dichlormethan (19.4 ml) wurde mit Triethylamin (0.541 ml, 3.88 mmol) behandelt. Tert-butyl-N-hydroxy-carbamat (0.284 g, 2.13 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung wurde zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Silicagel (1:1 – Ethylacetat:Hexan) gereinigt, um das BOC-geschützte Hydroxylamin 1 (0.41 g, 75%) als ein Öl zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 4.21 (d, 2H), 4.18 (q, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (t, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.3.

Beispiel 2

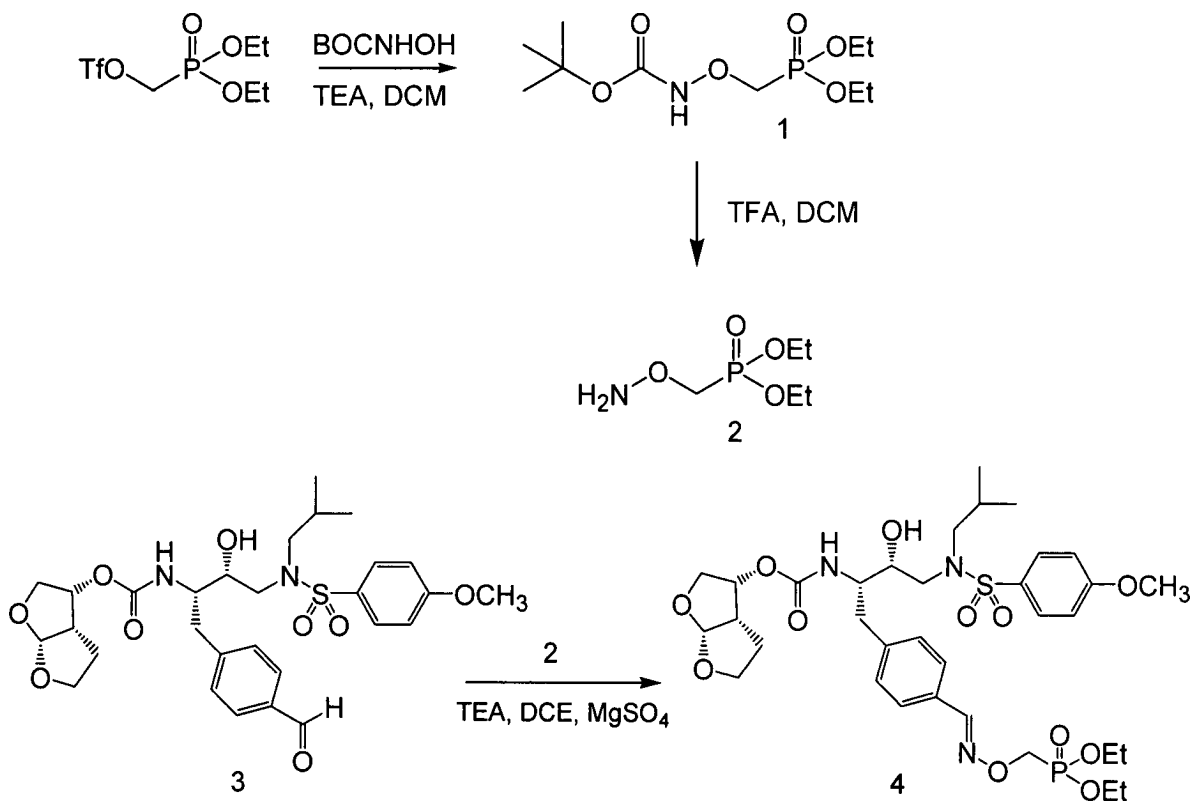
[1115] Hydroxylamin 2: Eine Lösung von BOC-geschütztem Hydroxylamin 1 (0.305 g, 1.08 mmol) in Dichlormethan (2.40 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (0.829 ml, 10.8 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach wurden die flüchtigen Anteile unter verringertem Druck mit Toluol abgezogen, um das Hydroxylamin 2 (0.318 g, 100%) als das TFA-Salz zu liefern, welches direkt ohne weitere Reinigung verwendet wurde: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.87 (s, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.24 (q, 4H), 1.38 (t, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 16.9; MS (ESI) 184 (M + H).

Beispiel 3

[1116] Oxim 4: Zu einer Lösung von Aldehyd 3 (96 mg, 0.163 mmol) in 1,2-Dichlorethan (0.65 ml) wurden Hydroxylamin 2 (72.5 mg, 0.244 mmol), Triethylamin (22.7 μl , 0.163 mmol) und MgSO_4 (10 mg) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt, danach wurde die Mischung zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie

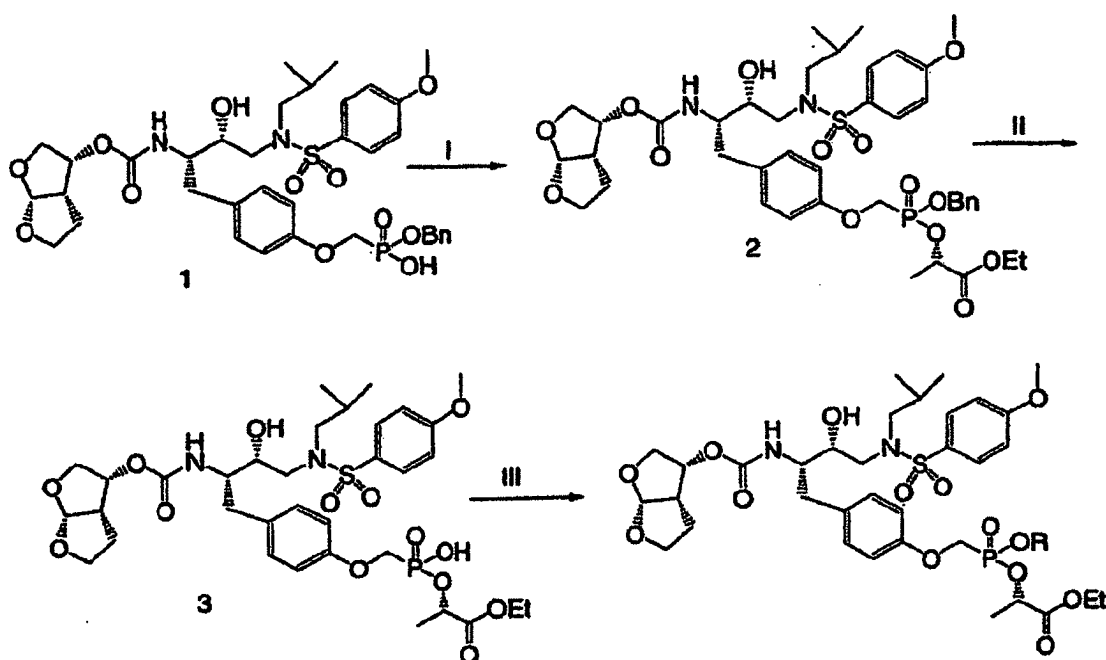
an Silicagel (90:10 – Ethylacetat:Hexan) gereinigt, um GS-277771, Oxim 4 (0.104 g, 85%) als einen Feststoff zu erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.67 (d, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.21 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.97-3.71 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 2H), 3.16-2.81 (m, 7H), 1.84 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.37 (t, 6H), 0.94-0.90 (dd, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.0; MS (ESI) 756 (M + H).

Schema 1



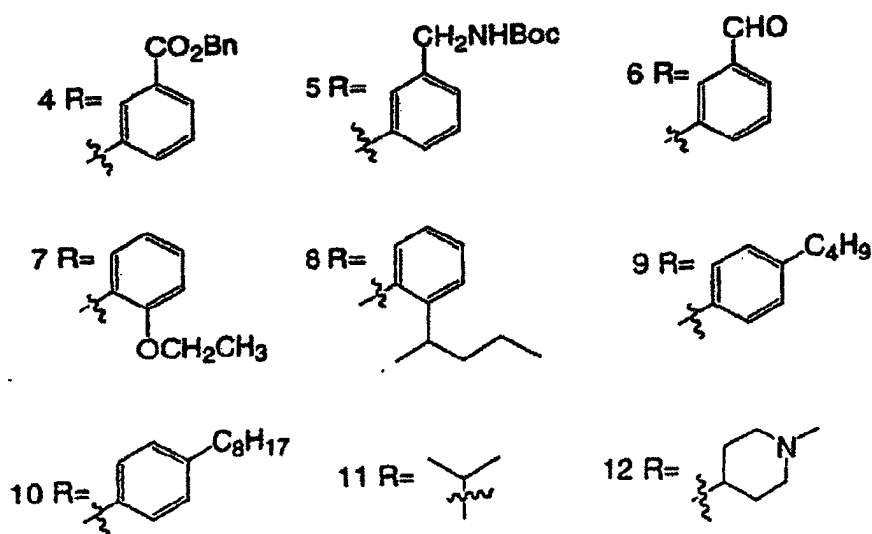
Beispielsektion U

Schema 1



I. Ethyl-(S)-(-)-lactat/Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat/DIPEA/EtOAc; II.

H₂/20 % Pd-C/EtOAc-EtOH; III. ROH/Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat/DI-PEA/EtOAc



Beispiel 1

[1117] Verbindung 1 wurde gemäß den Verfahren der vorangegangenen Schemata hergestellt.

Beispiel 2

[1118] Verbindung 2: Diisopropylethylamin (5,08 ml, 29,2 mmol) wurde einer Lösung der Verbindung 1 (5,50 g, 7,30 mmol), Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (5,70 g, 10,95 mmol) und Ethyl-(S)-(-)lactat (1,30 g, 10,95 mmol) in DMF (50 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 7 Stunden gerührt und danach mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde 5 × mit H₂O, und Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Silicagelchromatographie (CH₂Cl₂/Isopropanol = 100/4) gereinigt und ergab 3,45 g der Verbindung 2.

Beispiel 3

[1119] Verbindung 3: Dem Gemisch der Verbindung 2 (3,45 g) in EtOH/EtOAc (300 ml/100 ml) wurden 20 % Pd/C (0,700 g) zugefügt. Das Gemisch wurde 1 Stunde hydriert. Celite wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde 10 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde durch einen Celitefilter filtriert und mit Ethanol gewaschen. Einengen ergab 2,61 g der Verbindung 3.

Beispiel 4

[1120] Verbindung 4: Einer Lösung der Verbindung 3 (1,00 g, 1,29 mmol) in trockenem Dimethylformamid (5 ml) wurde 3-Hydroxybenzoesäurebenzylester (0,589 g, 2,58 mmol), Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (1,34 g, 2,58 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylethylamin (900 µl, 5,16 mmol). Das Gemisch wurde 14 Stunden gerührt, der resultierende Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen (3 ×) und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Silicagelchromatographie (CH₂Cl₂/Isopropanol = 100/3) gereinigt und ergab 67,3 mg der Verbindung 4: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,91 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,75 (2H, m), 7,73-7,3 (13H, m), 7,25 (2H, m), 7,21-6,7 (6H, m), 5,87 (1H, m), 5,4-4,8 (6H, m), 4,78-4,21 (4H, m), 3,98 (3H, s), 2,1-1,75 (8H, m), 1,55 (3H, m), 1,28 (3H, m), 0,99 (6H, m).

Beispiel 5

[1121] Verbindung 5: Einer Lösung der Verbindung 3 (1,40 g, 1,81 mmol) in trockenem Dimethylformamid (5 ml) wurde (4-Hydroxybenzyl)carbaminsäure-tert-butylester (0,80 g, 3,62 mmol), Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (1,74 g, 3,62 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylethylamin (1,17 ml, 7,24 mmol). Das Gemisch wurde 14 Stunden gerührt, der resultierende Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen (3 ×) und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Silicagelchromatographie

(CH₂Cl₂/Isopropanol = 100/3,5) gereinigt und lieferte 770 mg der Verbindung 5: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,8 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,4 (2H, m), 7,3-6,8 (8H, m), 5,75 (1H, m), 5,3-5,1 (2H, m), 4,6-4,23 (4H, m) 3,98 (3H, s), 3,7-2,6 (15H, m) 2,2-1,8 (12H, m), 1,72 (3H, s), 1,58 (3H, m), 1,25 (3H, m), 0,95 (6H, m).

Beispiel 6

[1122] Verbindung 6: Einer Lösung der Verbindung 3 (1,00 g, 1,29 mmol) in trockenem Dimethylformamid (6 ml) wurde 3-Hydroxybenzaldehyd (0,320 g, 2,60 mmol), Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (1,35 g, 2,60 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylethylamin (901 µl, 5,16 mmol). Das Gemisch wurde 14 Stunden gerührt, der resultierende Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen (3 ×) und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Silicagelchromatographie (CH₂Cl₂/Isopropanol = 100/5) gereinigt und lieferte 880 mg der Verbindung 6.

Beispiel 7

[1123] Verbindung 7: Einer Lösung der Verbindung 3 (150 g, 0,190 mmol) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) wurde 2-Ethoxyphenol (48 µl, 0,380 mmol), Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (198 mg, 0,380 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylethylamin (132 µl, 0,760 mmol). Das Gemisch wurde 14 Stunden gerührt, der resultierende Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen (3 ×) und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Silicagelchromatographie (CH₂Cl₂/Isopropanol = 100/4) gereinigt und lieferte 84,7 mg der Verbindung 7: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,73 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,15 (2H, m), 7,01-6,9 (8H, m), 5,66 (1H, m), 5,22-5,04 (2H, m), 4,56-4,2 (6H, m) 4,08 (2H, m), 3,89 (3H, m) 3,85-3,69 (6H, m), 3,17-2,98 (7H, m), 2,80 (3H, m), 1,86 (1H, m), 1,65 (2H, m), 1,62-1,22 (6H, m), 0,92 (6H, m).

Beispiel 8

[1124] Verbindung 8: Einer Lösung der Verbindung 3 (50,0 mg, 0,0650 mmol) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) wurde 2-(1-Methylbutyl)phenol (21,2 mg, 0,130 mmol), Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (67,1 mg, 0,130 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylethylamin (45,0 µl, 0,260 mmol). Das Gemisch wurde 14 Stunden gerührt, der resultierende Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen (3 ×) und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt und lieferte 8,20 mg der Verbindung 8: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,73 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,25 (2H, m), 7,21-6,89 (8H, m), 5,7 (1H, m), 5,29-4,9 (2H, m), 4,56-4,2 (6H, m) 3,89 (3H, m), 3,85-3,69 (6H, m), 3,17-2,89 (8H, m), 2,85 (3H, m), 2,3-1,65 (4H, m), 1,55-1,35 (6H, m), 0,92 (6H, m).

Beispiel 9

[1125] Verbindung 9: Einer Lösung der Verbindung 3 (50,0 mg, 0,0650 mmol) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) wurde 4-n-Butylphenol (19,4 mg, 0,130 mmol), Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (67,1 mg, 0,130 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylethylamin (45,0 µl, 0,260 mmol). Das Gemisch wurde 14 Stunden gerührt, der resultierende Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen (3 ×) und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt und lieferte 9,61 mg der Verbindung 9: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,8 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,4 (2H, m), 7,3-6,8 (8H, m), 5,75 (1H, m), 5,3-4,5 (4H, m), 4,3-3,4,1 (4H, m) 3,9 (3H, m), 3,3-2,59 (11H, m), 2,25 (2H, m), 1,85-1,5 (5H, m), 1,4-1,1 (10H, m), 0,95 (9H, m).

Beispiel 10

[1126] Verbindung 10: Einer Lösung der Verbindung 3 (50,0 mg, 0,0650 mmol) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) wurde 4-Octylphenol (26,6 mg, 0,130 mmol), Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (67,1 mg, 0,130 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylethylamin (45,0 µl, 0,260 mmol). Das Gemisch wurde 14 Stunden gerührt, der resultierende Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen (3 ×) und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt und lieferte 7,70 mg der Verbindung 10: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,75 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,3 (2H, m), 7,2-6,8 (8H, m), 5,70 (1H, m), 5,3-4,9 (4H, m), 4,6-3,9 (4H, m) 3,89 (3H, m), 3,85-2,59 (12H, m), 2,18-1,75 (10H, m), 1,69-1,50 (8H, m), 1,4-1,27 (6H, m), 0,95 (9H, m).

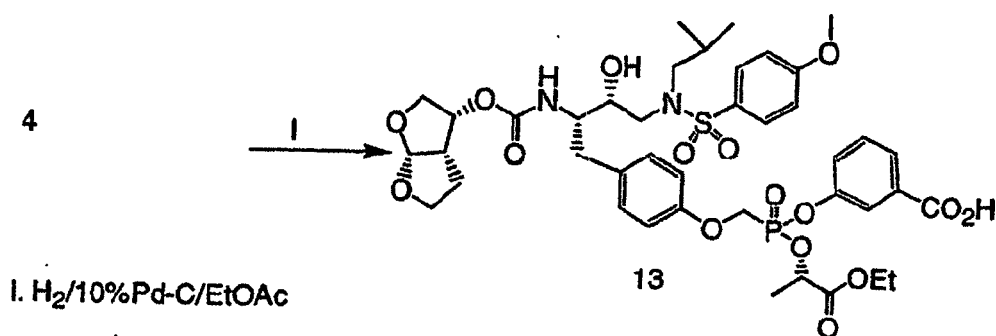
Beispiel 11

[1127] Verbindung 11: Einer Lösung der Verbindung 3 (100 mg, 0,120 mmol) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) wurde Isopropanol (20,0 μ l, 0,240 mmol), Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (135 mg, 0,240 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylethylamin (83,0 μ l, 0,480 mmol). Das Gemisch wurde 14 Stunden gerührt, der resultierende Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen (3 \times) und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit Silicagelchromatographie (CH_2Cl_2 /Isopropanol = 100/4) gereinigt und lieferte 12,2 mg der Verbindung 11: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,71 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,15 (2H, m), 7,0 (2H, m), 6,89 (2H, m), 5,65 (1H, m), 5,03-4,86 (4H, m), 4,34-4,19 (3H, m), 3,89 (3H, s), 3,88 (1H, m), 3,82 (2H, m), 3,65 (4H, m), 3,2-2,9 (11H, m), 2,80 (3H, m), 1,65 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,6 (3H, m), 1,30 (3H, m), 0,92 (6H, m).

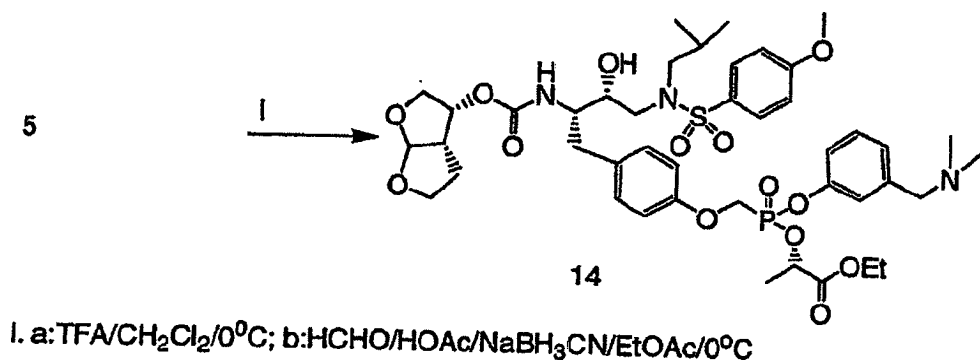
Beispiel 12

[1128] Verbindung 12: Einer Lösung der Verbindung 3 (100 mg, 0,120 mmol) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) wurde 4-Hydroxy-1-methylpiperidin (30,0 mg, 0,240 mmol), Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (135 mg, 0,240 mmol) zugesetzt, gefolgt von der Zugabe von Diisopropylethylamin (83,0 μ l, 0,480 mmol). Das Gemisch wurde 14 Stunden gerührt, der resultierende Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen (3 \times) und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt und lieferte 50,1 mg der Verbindung 12: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,73 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,18 (2H, m), 7,0 (2H, m), 6,9 (2H, m), 5,67 (1H, m), 5,2-4,9 (4H, m), 4,30-4,11 (4H, m), 3,98 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,87 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,5-3,3 (4H, m), 3,2-2,9 (14H, m), 2,80 (3H, m), 1,65 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,6 (3H, m), 1,30 (3H, m), 0,92 (6H, m).

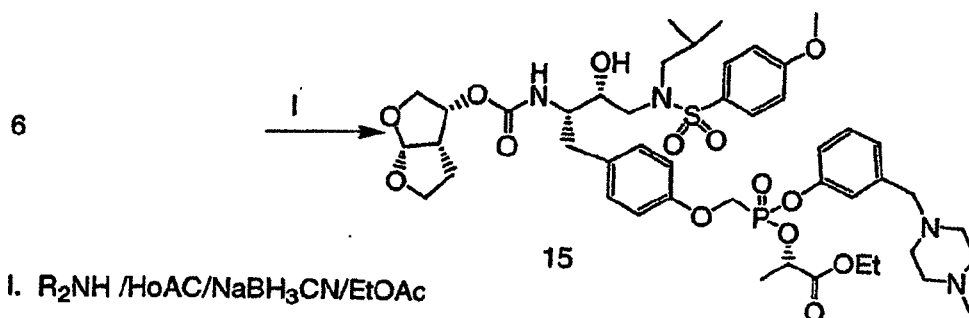
Schema 2



Schema 3



Schema 4



Beispiel 13

[1129] Verbindung 13: Einer Lösung der Verbindung 4 (4,9 g) in $EtOAc$ (150 ml) wurden 20 % Pd/C (0,90 g) zugesetzt, das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde hydriert. Celite wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde 10 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde durch einen Celitefilter filtriert und mit Methanol gewaschen. Die Eingengung der ergab 4,1 g der Verbindung 13: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.91 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.75 (2H, m), 7.73-7.3 (8H, m), 7.25 (2H, m), 7.21-6.7 (6H, m), 5.4-4.8 (6H, m), 4.78-4.21 (4H, m), 3.98 (3H, s), 2.1-1.75 (8H, m), 1.55 (3H, m), 1.28 (3H, m), 0.99 (6H, m).

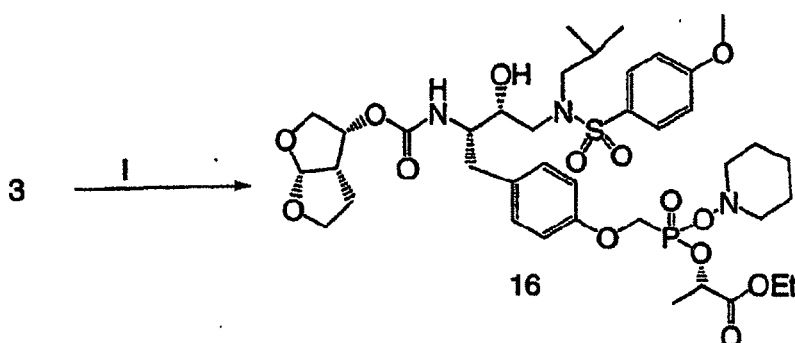
Beispiel 14

[1130] Verbindung 14: Einer Lösung der Verbindung 5 (0,770 mg, 0,790 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurde unter Eiskühlung Trifluoressigsäure (5 ml) zugesetzt, das resultierende Gemisch wurde 2 Stunden bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verringertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde mit $EtOAc$ coevaporiert, was ein gelbes Öl ergab. Einer Lösung des besagten Öls in $EtOAc$ (10 ml) wurden unter Eiskühlung und Rühren Formaldehyd (210 μ l, 2,86 mmol) und Essigsäure (252 μ l, 4,30 mmol) zugesetzt, gefolgt von Natriumcyanoborhydrid (178 mg, 2,86 mmol). Das Gemisch wurde weitere 2 Stunden bei 25 °C gerührt. Das oben genannte Gemisch wurde eingeeengt und mit $EtOAc$ verdünnt und mit Wasser (3 \times), Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Umkehrphasen-HPLC gereinigt, was 420 mg der Verbindung 14 ergab: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.8 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.4 (2H, m), 7.3-6.8 (8H, m), 5.75 (1H, m), 5.3-5.1 (2H, m), 4.6-4.23 (4H, m), 3.98 (3H, s), 3.7-2.6 (15H, m), 2.2-1.8 (8H, m), 1.72 (3H, s), 1.58 (3H, m), 1.25 (3H, m), 0.95 (6H, m).

Beispiel 15

[1131] Verbindung 15: Einer Lösung der Verbindung 6 (100 mg, 0,114 mmol) in $EtOAc$ (1 ml) wurden 1-Methylpiperazin (63,2 mg, 0,570 mmol) und Essigsäure (34,0 μ l, 0,570 mmol), gefolgt von Natriumcyanoborhydrid (14,3 mg, 0,228 mmol) zugesetzt. Das Gemisch wurde 14 Stunden bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, mit $EtOAc$ verdünnt und mit H_2O (5 \times) und Kochsalzlösung (2 \times) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Silicagelchromatographie (CH_2Cl_2 /Isopropanol = 100/6,5) gereinigt, was 5,22 mg der Verbindung 15 ergab: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.73 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.4-7.18 (8H, m), 7.1-6.89 (2H, m), 5.67 (1H, m), 5.2-4.9 (4H, m), 4.30-4.11 (4H, m), 3.98 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.87 (1H, m), 3.75 (2H, m), 3.5-3.3 (4H, m), 3.2-2.9 (10H, m), 2.80-2.25 (8H, m), 1.65 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.6 (3H, m), 1.30 (3H, m), 0.92 (6H, m).

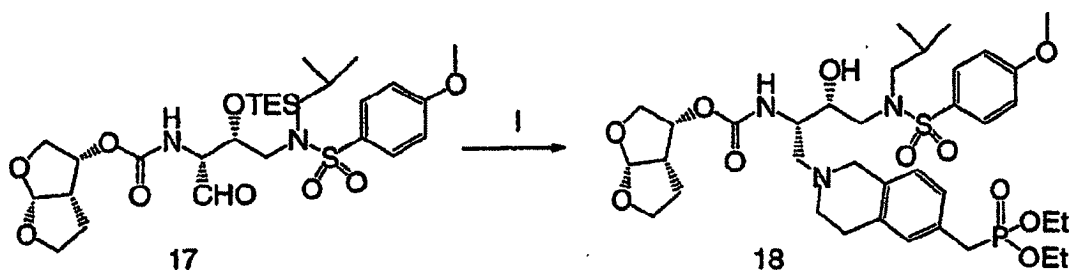
Schema 5



I. Piperidin-1-ol/DCC/Pyridin

[1132]

Schema 6

I. a: $R_2NH/HOAc/NaBH_3CN/EtOAc$ b: 2 % HF/CH_3CN

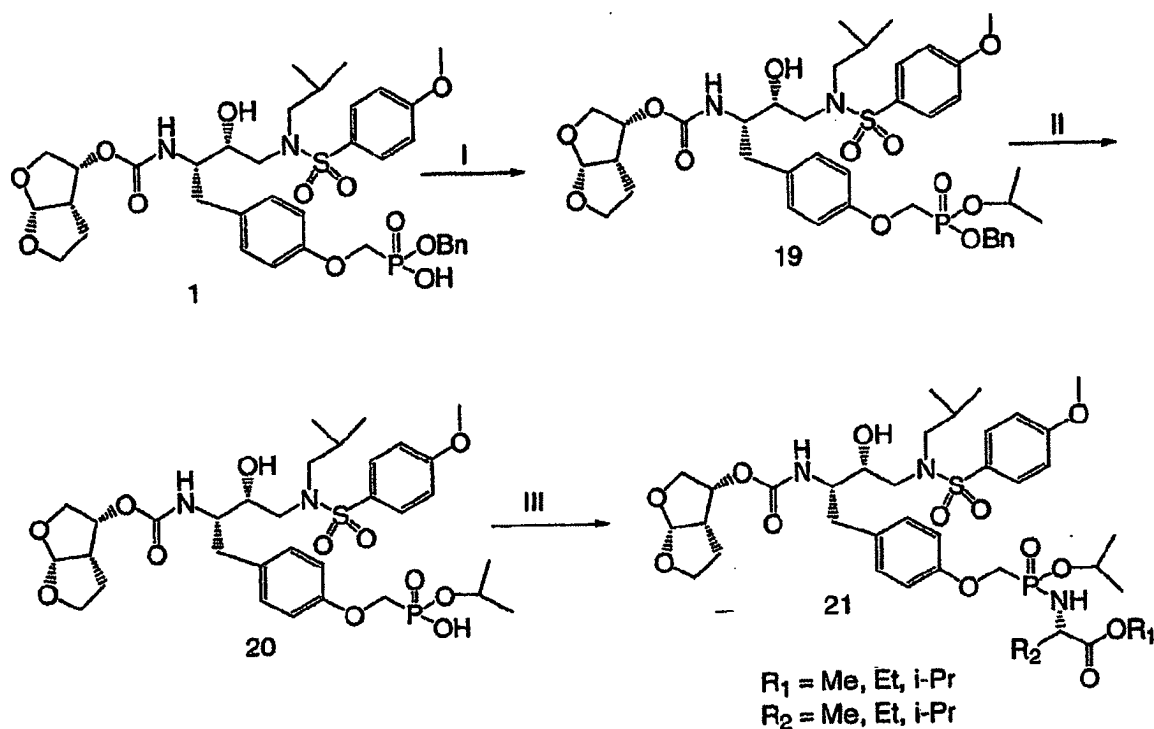
Beispiel 16

[1133] Verbindung 16: Einer Lösung der Verbindung 3 (100 mg, 0,120 mmol) in Pyridin (600 μ l) wurde Piperidin-1-ol (48,5 mg, 0,480 mmol) zugesetzt, gefolgt von N,N-Dicyclohexylcarbodiimid (99,0 mg, 0,480 mmol). Das Gemisch wurde 6 Stunden gerührt, die Lösung wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Der resultierende Rückstand wurde unter Verwendung von Silicagelchromatographie (CH_2Cl_2 /Methanol = 100/5) gereinigt und ergab 17 mg der Verbindung 16: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.73 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.16 (2H, m), 7.0 (2H, m), 6.9 (2H, m), 5.68 (1H, m), 5.17 (1H, m), 5.04 (1H, m), 4.5-4.2 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.5-3.3 (4H, m), 3.2-2.9 (10H, m), 2.80 (3H, m), 1.65 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.6 (3H, m), 1.5-1.27 (9H, m), 0.92 (6H, m).

Beispiel 17

[1134] Verbindung 18: Einer Lösung der Verbindung 17 (148 mg, 0,240 mmol) in 4 ml Methanol wurden (1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-6-ylmethyl)-phosphonsäurediethylester (70,0 mg, 0,240 mmol) und Essigsäure (43,0 μ l, 0,720 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Minuten gerührt, gefolgt von Zugabe von Natriumcyanoborhydrid (75,3 mg, 1,20 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 14 Stunden bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtO-Ac verdünnt und mit H_2O (3 \times) und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Silicagelchromatographie (CH_2Cl_2 /Isopropanol = 100/5) gereinigt und ergab 59 mg des TES-geschützten Zwischenprodukts. 83 μ l an 48-prozentiger HF-Lösung wurden zu Acetonitril (4 ml) zugesetzt, um die 2-prozentige HF-Lösung herzustellen. Die genannte 2-prozentige HF-Lösung wurde dem TES-geschützten Zwischenprodukt (47 mg, 0,053 mmol) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden gerührt. Die Lösung wurde eingeeengt, und der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Silicagelchromatographie (CH_2Cl_2 /Methanol = 100/10) gereinigt, was 35,2 mg der Verbindung 18 ergab: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.73 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.05 (2H, m), 6.89 (2H, m), 6.76 (1H, m), 5.75 (1H, m), 5.67 (1H, m), 5.3 (2H, m), 4.2-3.6 (12 H, m), 3.4-2.4 (11 H, m), 2.1-1.8 (6H, m), 1.4-1.28 (8 H, m), 0.92 (6H, m).

Schema 7



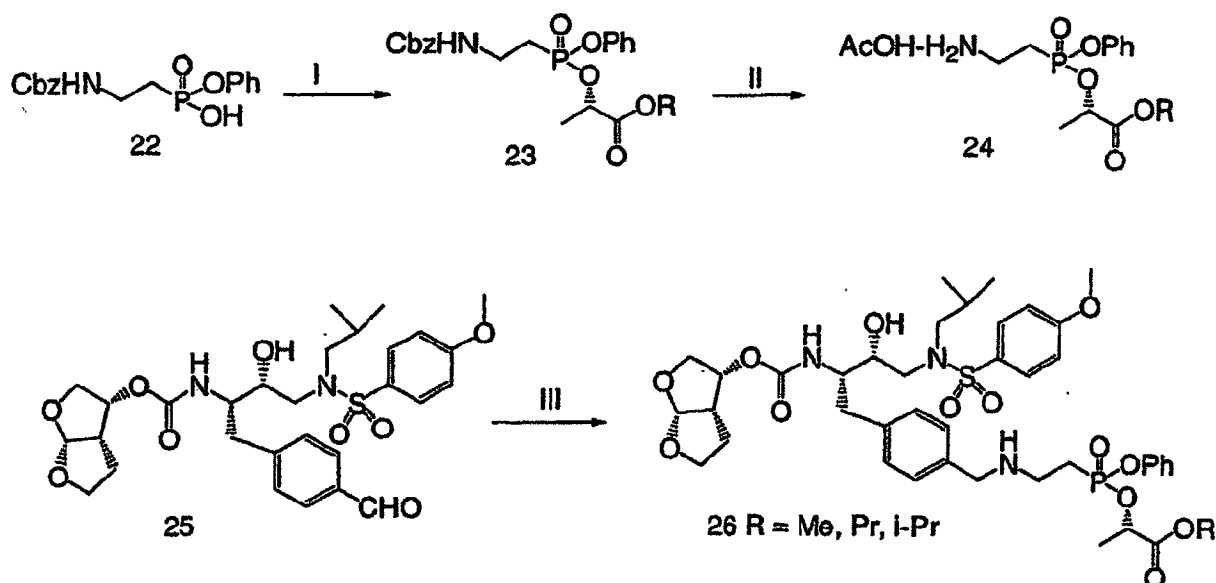
I. Isopropanol/Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat DIPEA/DMF;

II. $\text{H}_2/10\% \text{ Pd-C/EtOAc-EtOH}$;

III. $\text{RNH}_2/\text{Aldrithiol-2/PPh}_3/\text{iPr}_2\text{NEt/Pyridin}$

[1135] Die Verbindung 19 wird gemäß dem Verfahren für die Verbindung 2 unter Verwendung der Monosäure 1 hergestellt. Die Verbindung 20 wird im Anschluss an eine Hydrierung der Verbindung 19 hergestellt. Die Monosäure 20 reagiert mit dem entsprechenden Aminoester in der Gegenwart von Aldrithiol-2 und Triphenylphosphin zu Verbindung 21.

Schema 8

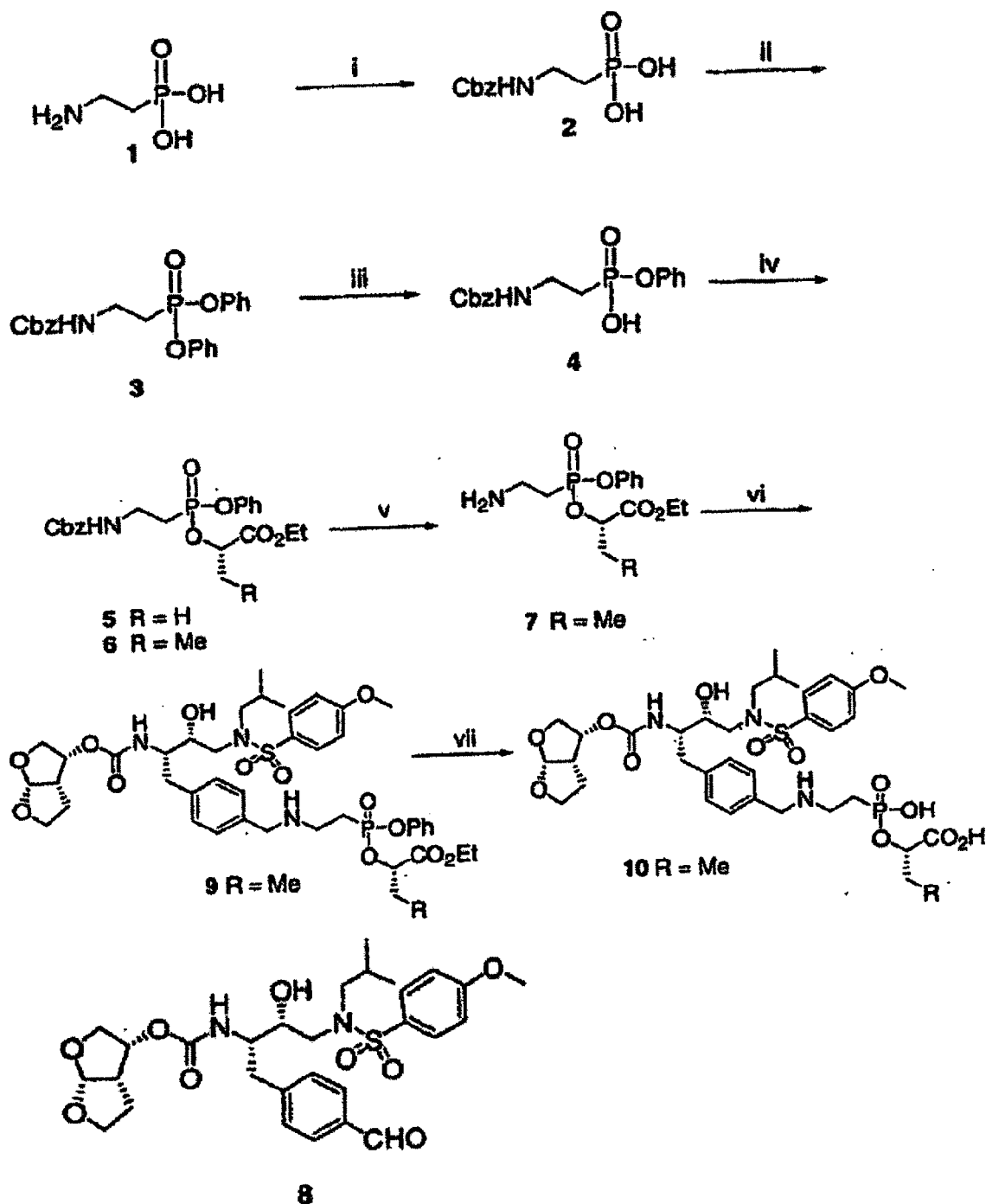


I. a. $\text{SOCl}_2/60^\circ\text{C}$; b. Alkyl(s)-lactat/ Et_3N ; II. $\text{H}_2/10\% \text{ Pd-C/EtOAc-HOAc}$; III. a. Verbindung 25/ MgSO_4 ; b. $\text{HO-Ac/NaBH}_3\text{CN}$

[1136] Monosäure 22 wird bei 60 °C mit Thionylchlorid behandelt und ergibt Monochloridat, das mit dem entsprechenden Alkylactat zu dem Monolactat 23 reagiert. Das Monolactat 23 wird mit 10 % Pd-C in der Gegenwart von Essigsäure zu dem Amin 24 hydriert. Der Aldehyd 25 reagiert mit dem Amin 24 in der Gegenwart von MgSO_4 zu dem Iminzwischenprodukt, das mit Natriumcyanoborhydrid zu der Verbindung 26 reduziert wird.

Beispielsektion V

Schema 1



Reagenzien und Bedingungen: i. CbzCl , NaOH , $\text{Tol}/\text{H}_2\text{O}$, 100 %; ii. a. SOCl_2 , DMF , Tol , 65 °C; b. PhOH , Et_3N , CH_2Cl_2 , 71 %; iii. aq. NaOH , CH_3CN , 79 %, iv. a. SOCl_2 , DMF , Tol , 65 °C; b. Ethyllactat, Et_3N , CH_2Cl_2 , (5) 85 %; 2-Hydroxybuttersäuremethylester, Et_3N , CH_2Cl_2 , (6) 75 %; v. H_2 , AcOH , 10% Pd/C , EtOH , 94 %; vi. a. 7 + 8, 1,2-DCE, MgSO_4 ; b. NaBH_3CN , AcOH , 50 %; vii. Schweineleberesterase, 20 % DMSO/PBS , 40 °C, 25 %.

Beispiel 1

[1137] Verbindung 2: Ein Dreihalskolben mit 3 l Volumen wurde mit einem mechanischen Rührer und Zugabetrichter ausgestattet und mit 2-Aminoethylphosphonsäure (60,0 g, 480 mmol) beschickt. 2 N Natronlauge (480 ml, 960 mmol) wurde zugesetzt, der Kolben wurde auf 0 °C abgekühlt. Benzylchlorformiat (102,4 g, 600 mmol) in Toluol (160 ml) wurde tropfenweise unter heftigem Rühren zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann 4 Stunden bei Raumtemperatur. 2 N Natronlauge (240 ml, 480 mmol) wurde zugesetzt, gefolgt von Benzylchlorformiat (20,5 g, 120 mmol) und das Reaktionsgemisch wurde 12 Stunden heftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether gewaschen (3 ×). Die wässrige Schicht wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 angesäuert, was ein weißes Präzipitat ergab. Ethylacetat wurde dem Gemisch zugesetzt und konzentrierte Salzsäure (80 ml, 960 mmol) wurde zugesetzt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigte organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), was einen weißen, wachsartigen Feststoff ergab (124 g, 479 mmol, 100 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.45-7.30 (m, 5 H, Ar), 5.06 (d, J = 14.7 Hz, 2 H, CH_2Ph), 3.44-3.31 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 2.03-1.91 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_3OD): δ 26.3.

Beispiel 2

[1138] Verbindung 3: Einem Gemisch der Verbindung 2 (50,0 g, 193 mmol) in Toluol (1,0 l) wurde DMF (1,0 ml) zugesetzt, gefolgt von Thionylchlorid (56 ml, 768 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 3–4 Stunden unter einem Argonstrom auf 65 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und eingengt. Lösungsmittelrückstände wurden innerhalb von 1 Stunde unter Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (1,0 l) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Triethylamin (161 ml, 1158 mmol) wurde zugesetzt, gefolgt von Phenol (54,5 g, 579 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, dann mit 1,0 N Salzsäure, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Es wurde eingengt und gereinigt (Silicagel, 1:1 EtOAc/Hex) und ergab einen blassen gelben Feststoff (56 g, 136 mmol, 71%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.10 (m, 15 H, Ar), 5.53 (br s, 1 H, NH), 5.11 (br s, 2 H, CH_2Ph), 3.72-3.60 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 2.49-2.30 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ 22.9.

Beispiel 3

[1139] Verbindung 4: Einer Lösung der Verbindung 3 (64 g, 155,6 mmol) in Acetonitril (500 ml) wurden 2,0 M Natriumhydroxid bei 0 °C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann 2,5 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 ml eingengt und mit H_2O (500 ml) verdünnt. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (3 × 300 ml) gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit konzentrierter HCl auf pH 1 angesäuert, was ein weißes Präzipitat ergab. Das Gemisch wurde mit EtOAc (4 × 300 ml) extrahiert, und die vereinigte organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die Einengung ergab einen Feststoff, der aus heißem EtOAc (450 ml) umkristallisiert wurde, was einen weißen Feststoff ergab (41,04 g, 122 mmol, 79%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.45-7.10 (m, 10 H, Ar), 5.09 (s, 2 H, CH_2Ph), 3.53-3.30 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 2.25-2.10 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_3OD): δ 24.5.

Beispiel 4

[1140] Verbindung 5: Einem Gemisch der Verbindung 4 (28 g, 83 mmol) in Toluol (500 ml) wurde DMF (1,0 ml) zugesetzt, gefolgt von Thionylchlorid (36,4 ml, 499 mmol). Das Gemisch wurde 2 Stunden auf 65 °C erhitzt, was eine hellgelbe Lösung ergab. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt und 45 Minuten unter Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (350 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Triethylamin (45,3 ml, 332 mmol) wurde langsam zugesetzt, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von Ethyllactat (18,8 ml, 166 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit 1 N HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Einengung und Reinigung (Silicagel, 1:5 bis 1:0 EtOAc/Hex) ergaben ein hellgelbes Öl (30,7 g, 71 mmol, 85 %) als ein Gemisch von Diastereomeren, die durch HPLC getrennt wurden (Dynamax Reversphasen-C-18-Säule, 60 % Acetonitril/ H_2O). Polareres Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.10 (m, 10 H, Ar), 5.65 (s, 1 H, NH), 5.12 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.10-5.00 (m, 1 H, OCHC) 4.17 (q, J = 6.9 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.62 (dt, J_1 = 20.4 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 2 H, NCH_2CH_2), 2.25 (dt, J_1 = 18.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 1.60 (dd, J_1 = J_2 = 6.9 Hz, 3 H, CHCH_3), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, OCH_2CH_3); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ 26.2. Weniger polares Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.10 (m, 10 H, Ar), 5.87 (s, 1 H, NH), 5.13 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.10-5.00 (dq, J_1 = J_2 = 6.9 Hz, 1 H, OCHC) 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.68 (dt, J_1 = 21.6 Hz, J_2 = 6.9 Hz, 2 H, NCH_2CH_2), 2.40-2.20 (m, 2 H,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 1.49 (dd, $J_1 = 70.2$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, 3 H, CHCH_3), 1.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3); ^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3): δ 28.3.

Beispiel 5

[1141] Verbindung 6: 2-Hydroxybuttersäureethylester wurde wie folgt hergestellt: Einer Lösung von L-2-Aminobuttersäure (100 g, 970 mmol) in 1,0 N H_2SO_4 (2 l) wurde bei 0 °C NaNO_2 (111 g, 1610 mmol) in H_2O (400 ml) über einen Zeitraum von 2 Stunden hinweg zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc extrahiert (4 ×), und die vereinigte organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4) und eingeeengt, was einen gelben Feststoff ergab (41,5 g). Dieser Feststoff wurde in absolutem Ethanol (500 ml) gelöst, und konzentrierte HCl (3,27 ml, 39,9 mmol) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 80 °C erhitzt. Nach 24 Stunden wurde konzentrierte HCl (3 ml) zugesetzt und die Reaktion über 24 Stunden hinweg fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, und das Produkt wurde abdestilliert, was ein farbloses Öl ergab (31 g, 235 mmol, 59 %).

[1142] Einem Gemisch der Verbindung 4 (0,22 g, 0,63 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (3,0 ml) wurde Thionylchlorid (0,184 ml, 2,52 mmol) zugesetzt. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden auf 65 °C erhitzt, was eine hellgelbe Lösung ergab. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und 45 Minuten unter Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (3,3 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Triethylamin (0,26 ml, 1,89 mmol) wurde langsam zugesetzt, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 2-Hydroxybuttersäureethylester (0,167 ml, 1,26 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 5 Minuten bei 0 °C gerührt, dann über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, in EtOAc gelöst und mit 1,0 N HCl, konzentrierter NaHCO_3 -Lösung, und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Einengung und Reinigung (Silicagel, 3:2 EtOAc/Hex) ergaben ein hellgelbes Öl (0,21 g, 0,47 mmol, 75 %). Für das Hauptdiastereomer, ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.10 (m, 10 H, Ar), 5.91 (s, 1 H, NH), 5.12 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.94-4.83 (m, 1 H, OCHC), 4.27-4.12 (m, 2 H, OCH_2CH_3), 3.80-3.50 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 2.39-2.19 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 1.82-1.71 (m, 2 H, CHCH_2CH_3), 1.30-1.195 (m, 3 H, OCH_2CH_3), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CHCH_2CH_3); ^{31}P -NMR (120 MHz, CDCl_3): δ 28.3. Für das Nebendiastereomer, ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.10 (m, 10 H, Ar), 5.74 (s, 1 H, NH), 5.11 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.98-4.94 (m, 1 H, OCHC), 4.27-4.12 (m, 2 H, OCH_2CH_3), 3.80-3.50 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 2.39-2.19 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 1.98-1.82 (m, 2 H, CHCH_2CH_3), 1.30-1.195 (m, 3 H, OCH_2CH_3), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CHCH_2CH_3); ^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3): δ 26.2.

Beispiel 6

[1143] Verbindung 7: Ein Gemisch der Verbindung 6 (0,53 g, 1,18 mmol), Essigsäure (0,135 ml, 2,36 mmol) und 10 % Palladium auf Aktivkohle (0,08 g) in absolutem Alkohol (12 ml) wurde in einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite filtriert, eingeeengt und nochmals identischen Reaktionsbedingungen unterworfen. Nach zwei Stunden wurde Celite dem Reaktionsgemisch zugesetzt und das Gemisch wurde 2 Minuten gerührt, dann durch einen Celitefilter filtriert und eingeeengt. Nach Trocknung unter Hochvakuum wurde das diastereomere Essigsäuresalz als Öl erhalten (0,42 g, 1,11 mmol, 94 %). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.10 (m, 5 H, Ar), 5.00-4.80 (m, 1 H, OCHC), 4.28-4.10 (m, 2 H, OCH_2CH_2), 3.32-3.14 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 2.45-2.22 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 1.97 (s, 3 H, Ac), 1.97-1.70 (m, 2 H, CHCH_2CH_3), 1.30-1.18 (m, 3 H, OCH_2CH_3), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, CHCH_2CH_3), 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CHCH_2CH_3); ^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3): δ 27.6 (Hauptprodukt, 1.85), 26.0 (Nebenprodukt, 1.01).

Beispiel 7

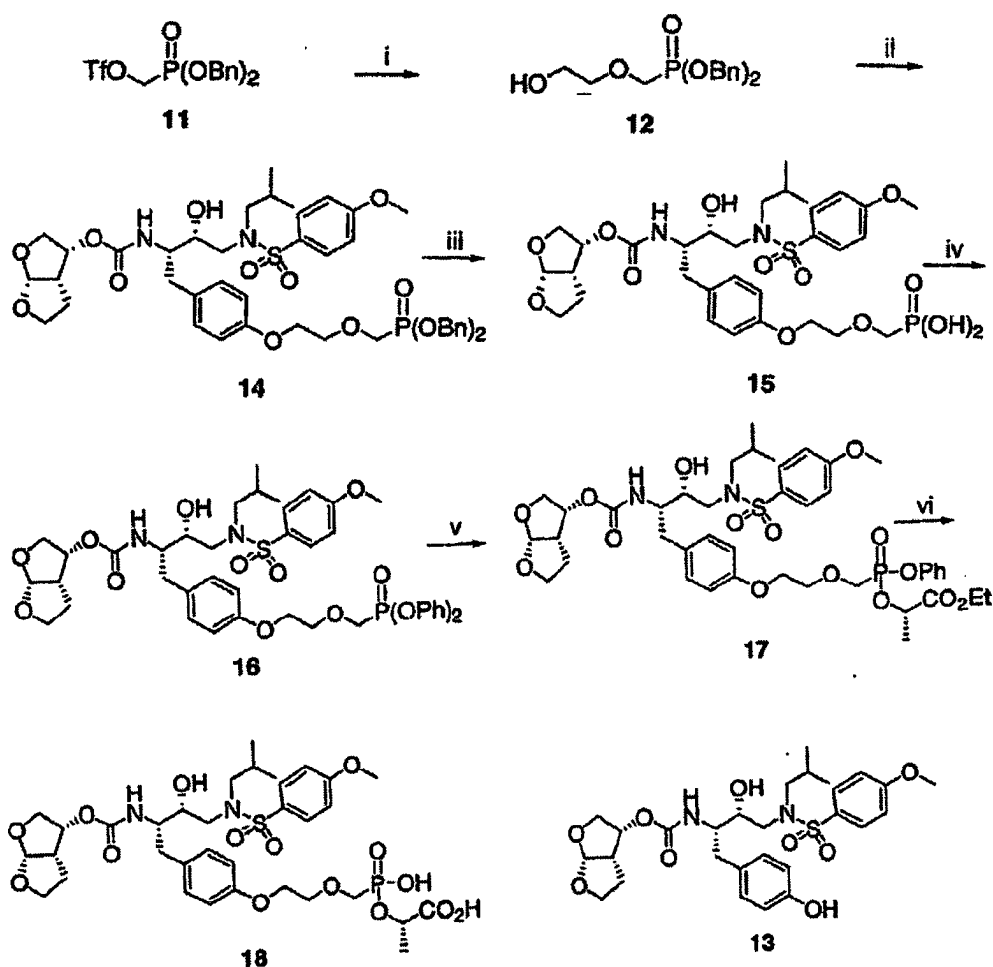
[1144] Verbindung 9: Eine Lösung des Aldehyds 8 (0,569 g, 1,01 mmol) und der Verbindung 7 (0,42 g, 1,11 mmol) wurden zusammen in 1,2-Dichlorethan (4,0 ml) in Gegenwart von MgSO_4 3 Stunden gerührt. Essigsäure (0,231 ml, 4,04 mmol) und Natriumcyanborhydrid (0,127 g, 2,02 mmol) wurden zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 50 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet, mit EtO-Ac verdünnt und 5 Minuten heftig gerührt. Kochsalzlösung wurde zugesetzt, und es wurde mit EtOAc (2 ×) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4) konzentriert und gereinigt (Silicagel, EtOAc, dann 10 % EtOH/EtOAc), was einen farblosen Schaum ergab. Acetonitril (4 ml) Trifluoressigsäure (0,06 ml) wurden zugesetzt und auf ein Volumen von 1 ml eingeeengt. H_2O (10 ml) wurde zugesetzt und man lyophilisierte, was das TFA-Salz als weißes Pulver ergab (0,51, 0,508 mmol, 50 %). ^1H -NMR (300 MHz, CD_3CN): δ 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, $(\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 7.43-7.20 (m, 9 H, Ar), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_3$), 5.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, NH), 5.55 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, OCHO), 5.00-4.75 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CHOC}(\text{O})$, POCHC), 4.39-4.05 (m, 2 H, PhCH_2N , OCH_2CH_3), 3.89 (s, 3 H, OCH_3), 3.88-3.30 (m, 9H), 3.15-2.84 (m, 5 H), 2.65-2.42 (m, 3 H), 2.10-1.68 (m, 5 H), 1.65-1.15 (m, 5 H), 1.05-0.79 (m, 9 H); ^{31}P -NMR

(121 MHz, CD₃CN): δ 24.8 (Hauptprodukt, 1.85), 23.1 (Nebenprodukt, 1.01).

Beispiel 8

[1145] Verbindung 10: Die Verbindung 9 (0,041 g, 0,041 mmol) wurde in DMSO (1,9 ml) gelöst und dieser Lösung wurde phosphatgepufferte Kochsalzlösung, pH 7,4 (10 ml) und Schweineleberesterase (Sigma, 0,2 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Nach 24 Stunden wurde zusätzliche Esterase (0,2 ml) zugesetzt, und die Reaktion wurde 24 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, in Methanol resuspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und durch Umkehrphasenchromatographie gereinigt, was nach der Lyophilisation ein weißes Pulver ergab (8 mg, 0,010 mmol, 25 %). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2 H, (SO₂C(CH₃)₂), 7.43-7.35 (m, 4 H, Ar), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2 H, (CH₂)₂COCH₃), 5.62 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, OCHO), 4.96-4.77 (m, 2 H, CH₂CHOC(O), POCHC), 4.21 (br s, 2 H, PhCH₂N), 3.97-3.70 (m, 6 H), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 3.50-3.30 (m, 3 H), 3.26-3.02 (m, 2 H), 2.94-2.58 (m, 4 H), 2.09-1.78 (m, 5 H), 1.63-1.52 (m, 2 H), 1.05-0.97 (m, 3 H); 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3 H); ³¹P-NMR (121 MHz, CD₃OD): δ 20.8.

Schema 2



Reagenzien und Bedingungen: i: Ethylenglykol, Mg(OtBu)₂, DMF, 48 %; ii: a. Tf₂O, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C; b. 13 CsCO₃, CH₃CN, 0 °C bis Raumtemperatur, 65 %; iii: H₂, Pd/C, EtOH, 107 %; iv: DCC, PhOH, Pyr, 70 °C, 31 %; v: a. NaOH, CH₃CN, 0 °C; b. DCC, Ethylacetat, Pyr, 70 °C, 52 %; vi: CH₃CN, DMSO, PBS, Schweineleberesterase, 38 °C, 69 %.

Beispiel 9

[1146] Verbindung 12: Einer Lösung von Verbindung 11 (4,10 g, 9,66 mmol) und wasserfreiem Ethylenglykol (5,39 ml, 96,6 mmol) in wasserfreiem DMF (30 ml) wurde bei 0 °C pulverförmiges Magnesium-tert-butoxid (2,05 g, 12,02 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 Stunden lang bei 0 °C gerührt, dann eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und H₂O verteilt und mit 1 N HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und

Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), eingeeengt und gereinigt (Silicagel, 4 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), was ein farbloses Öl ergab (1,55 g, 48 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (s, 10 H, Ar), 5.40-5.05 (m, 4 H, CH_2Ph), 3.84 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, PCH_2O), 3.70-3.60 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ 22.7.

Beispiel 10

[1147] Verbindung 14: Einer Lösung von Verbindung 12 (0,75 g, 2,23 mmol) und 2,6-Lutidin (0,78 ml, 6,69 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei -78°C Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0,45 ml, 2,68 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten bei -78°C gerührt, dann mit CH_2Cl_2 verdünnt und 1 N HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die Einengung ergab ein gelbes Öl, das in wasserfreiem Acetonitril gelöst wurde (20 ml). Phenol 13 (1,00 g, 1,73 mmol) wurde der Lösung zugesetzt, die auf 0°C abgekühlt wurde. Cäsiumcarbonat (0,619 g, 1,90 mmol) wurde zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 0°C , dann 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Weiteres Cäsiumcarbonat (0,200 g, 0,61 mmol) wurde zugesetzt, die Reaktion wurde 1,5 Stunden fortgesetzt, dann wurde filtriert. Die Einengung des Filtrats und die Reinigung (Silicagel, 3 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergaben ein gelbes Gummi (1,005 g, 65 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, $\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 7.34 (s, 10 H, PhCH_2O), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_3$), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_2$), 5.62 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, OCHO), 5.16-4.97 (m, 6 H), 4.05-3.65 (m, 12 H), 3.86 (s, 3 H, OCH_3), 3.19-2.66 (m, 7 H), 1.95-1.46 (m, 3 H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ 21.9.

Beispiel 11

[1148] Verbindung 15: Ein Gemisch von Verbindung 14 (0,410 g, 0,457 mmol) und 10 % Palladium auf Aktivkohle (0,066 g) in Ethanol (5,0 ml) wurde unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) 16 Stunden gerührt. Celite wurde zugesetzt und das Gemisch wurde 5 Minuten gerührt, dann durch Celite filtriert und eingeeengt, was einen Schaum ergab (0,350 g, 107 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, $\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_3$), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_2$), 5.59 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, OCHO), 5.16-4.97 (maskiert durch CD_3OH , 1 H), 4.09-4.02 (m, 2 H), 3.99-3.82 (m, 10 H), 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 3.52-3.32 (m, 1 H), 3.21-2.75 (m, 5 H), 2.55-2.40 (m, 1 H), 2.10-1.95 (m, 1 H), 1.75-1.25 (m, 2 H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_3OD): δ 19.5.

Beispiel 12

[1149] Verbindung 16: Die Verbindung 15 (0,350 g, 0,488 mmol) wurde mit wasserfreiem Pyridin (3×10 ml) coevaporiert, wobei jedes Mal mit N_2 aufgefüllt wurde. Der Rückstand wurde in wasserfreiem Pyridin (2,5 ml) gelöst, und Phenol (0,459 g, 4,88 mmol) wurde zugesetzt. Diese Lösung wurde auf 70°C erhitzt, dann wurde 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (0,403 g, 1,93 mmol) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 7 Stunden auf 70°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, mit Toluol coevaporiert und der so erhaltene Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, wobei 1,3-Dicyclohexylharnstoff ausfiel. Das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat konzentriert, und der so erhaltene Rückstand wurde gereinigt (Silicagel, 2 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, dann auf einer anderen Säule 75 % EtOAc/Hex), was ein klares Öl ergab (0,1324 g, 31 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, $\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 7.41-7.18 (m, 10 H, Ar), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_3$), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_2$), 5.64 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, OCHO), 5.16-4.92 (m, 2 H), 4.32-3.62 (m, 12 H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.22-2.73 (m, 7 H), 1.95-1.75 (m, 3 H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ 14.3.

Beispiel 13

[1150] Verbindung 17: Einer Lösung der Verbindung 16 (0,132 g, 0,152 mmol) in Acetonitril (1,5 ml) wurde bei 0°C 1,0 M NaOH (0,38 ml, 0,381 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt, dann wurde Dowex 50-(H⁺)-Harz zugesetzt, bis der pH-Wert 1 erreichte. Das Harz wurde durch Filtration entfernt, das Filtrat wurde eingeeengt und mit EtOAc/Hex (1:2, 25 ml) gewaschen, dann unter Hochvakuum getrocknet, was einen klaren Film ergab (0,103 g, 85 %). Dieser Film wurde in wasserfreiem Pyridin (3×5 ml) coevaporiert, wobei mit N_2 aufgefüllt wurde. Der Rückstand wurde in wasserfreiem Pyridin gelöst (1 ml), und Ethyllactat (0,15 ml, 1,30 mmol) wurde zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde auf 70°C erhitzt. Nach 5 Minuten wurde 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (0,107 g, 0,520 mmol) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 2,5 Stunden bei 70°C gerührt. Zusätzliches 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (0,055 g, 0,270 mmol) wurde zu-

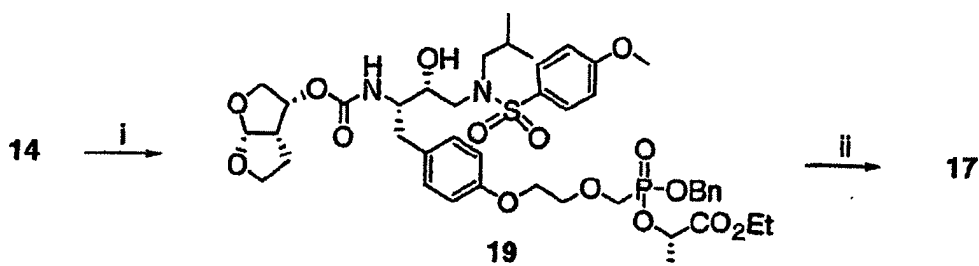
gesetzt, und die Reaktion wurde weitere 1,5 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und mit Toluol coevaporiert und mit EtOAc verdünnt, wobei 1,3-Dicyclohexylharnstoff ausfiel. Das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat wurde konzentriert und der so erhaltene Rückstand wurde gereinigt (Silicagel, 80 bis 100 % EtO-Ac/Hex), was einen weißen Schaum ergab (0,0607 g, 52 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, $\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 7.39-7.16 (m, 5 H, Ar), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_3$), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_2$), 5.64 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, OCHO), 5.16-4.92 (m, 3 H), 4.35-3.65 (m, 14 H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.22-2.73 (m, 7 H), 1.95-1.80 (m, 3 H), 1.59 (d, J = 6.9 Hz, 1.5 H, CCHCH_3), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 1.5 H, CCHCH_3), 1.37-1.18 (m, 3 H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ 19.2, 17.2.

Beispiel 14

[1151] Verbindung 18. Verbindung 17 (11,5 mg, 0,013 mmol) wurde in DMSO (0,14 ml) und Acetonitril (0,29 ml) gelöst. PBS (pH 7,4, 1,43 ml) wurde langsam unter Rühren zugesetzt. Schweineleberesterase (Sigma, 0,1 ml) wurde zugesetzt, das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig bei 38 °C gerührt. Nach 24 Stunden wurden zusätzliche Schweineleberesterase (0,1 ml) und DMSO (0,14 ml) zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden bei 38 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert, und Methanol wurde zur Ausfällung des Enzyms zugesetzt. Das Gemisch wurde filtriert, konzentriert und durch Umkehrphasenchromatographie gereinigt, was nach der Lyophilisation ein weißes Pulver ergab (7,1 mg, 69 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, $\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_3$), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_2$), 5.59 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, OCHO), 5.16-4.90 (maskiert durch CD_3OH , 2 H), 4.19-3.65 (m, 12 H), 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 3.50-3.27 (m, 1 H), 3.20-2.78 (m, 5 H), 2.55-2.40 (m, 1 H), 2.05-1.90 (m, 1 H), 1.75-1.30 (m, 2 H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CCHCH_3), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_3OD): δ 16.7.

[1152] Alternativ wurde Verbindung 17 wie nachfolgend beschrieben (Schema 3) hergestellt.

Schema 3



Reagenzien und Bedingungen: i. a. 14, DABCO, Tol, Reflux, b. Ethyllactat, PyBOP, DIPEA, DMF, 59 %; ii. a. H_2 , Pd/C, EtOH; b. PhOH, PyBOP, DIPEA, DMF, 35 %.

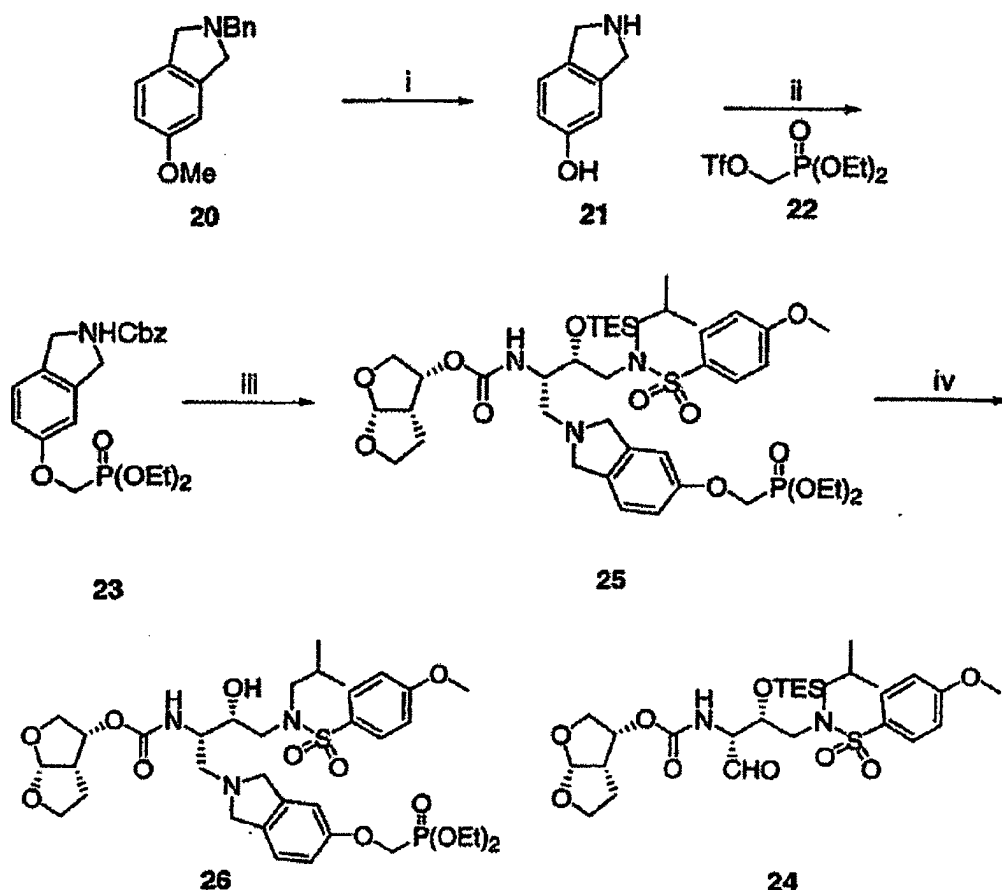
Beispiel 15

[1153] Verbindung 19. Eine Lösung der Verbindung 14 (0,945 g, 1,05 mmol) in wasserfreiem Toluol (10,0 ml) wurde 1,4-Diazobicyclo[2.2.2]octan (0,130 g, 1,16 mmol) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit EtOAc verdünnt und mit 1,0 N HCl gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Konzentrieren ergab einen weißen Schaum (0,785 g, 93 %). Der Rückstand wurde in wasserfreiem DMF (10,0 ml) gelöst, und dieser Lösung wurden Ethyl-(S)-lactat (0,23 ml, 2,00 mmol) und Diisopropylethylamin (0,70 ml, 4,00 mmol) zugesetzt, gefolgt von Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (1,041 g, 2,00 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden gerührt, dann eingeeengt, der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mit 1,0 N HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Konzentration und Reinigung (Silicagel, 2 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergaben einen weißlichen Schaum (0,520 g, 59 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, $\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 7.50-7.27 (m, 4 H, Ar), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 7.00 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_3$), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}_2$), 5.64 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, OCHO), 5.37-4.90 (m, 5 H), 4.35-3.65 (m, 14 H), 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 3.24-2.70 (m, 7 H), 1.90-1.70 (m, 3 H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 1.5 H, CCHCH_3), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 1.5 H, CCHCH_3), 1.37-1.22 (m, 3 H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ 22.3, 21.2.

Beispiel 16

[1154] Verbindung 17: Ein Gemisch von Verbindung 19 (0,520 g, 0,573 mmol) und 10 % Palladium auf Aktivkohle (0,055 g) in Ethanol (10,0 ml) wurde unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) 2 Stunden gerührt. Celite wurde dem Reaktionsgemisch zugesetzt und 5 Minuten gerührt, dann wurde das Gemisch durch Celite filtriert und eingengt, was einen weißen Schaum ergab (0,4649 g, 99 %). Der Rückstand wurde in wasserfreiem DMF (5,0 ml) gelöst, und der Lösung wurden Phenol (0,097 g, 1,03 mmol) Diisopropylethylamin (0,36 ml, 2,06 mmol) zugesetzt, gefolgt von Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (0,536 g, 1,03 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden gerührt, dann eingengt und der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mit 1 N HCl, H₂O, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Einengung und Reinigung (Silicagel, 2 % MeOH/CH₂Cl₂) ergaben einen weißen Schaum (0,180 g, 35 %).

Schema 4



Reagenzien und Bedingungen: i. a. 48 %, HBr, 120 °C, 65 %; b. H₂, Pd(OH)₂, EtOH, 100 %; ii. CbzCl, NaOH, Tol/H₂O, 0 °C bis RT, 43 %, b. 22, CsCO₃, CH₃CN, 99 %; iii. a. H₂, Pd/C, AcOH, EtOAc/EtOH, 95 %; b. 24, NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE, 21 %; iv. 4 % HF/CH₃CN, 62 %.

Beispiel 17

[1155] Verbindung 21: Verbindung 20 (11,5 g, 48,1 mmol) in 48 % HBr (150 ml) wurde 4 Stunden auf 120 °C erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit EtOAc verdünnt. Das Gemisch wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und festem NaHCO₃ neutralisiert und mit MeOH enthaltendem EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), eingengt und gereinigt (Silicagel, 1:2, EtOAc/Hex mit 1 % MeOH), was einen braunen Feststoff ergab (7,0 g, 65 %). Die resultierende Verbindung (7,0 g, 31,1 mmol) und 10 % Palladiumhydroxid (2,1 g) in EtOH (310 ml) wurden 1 Tag lang unter Wasserstoffatmosphäre gerührt, dann durch Celite filtriert und eingengt, was einen weißlichen Feststoff ergab (4,42 g, 100 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 6.64 (s, 1 H, Ar), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, Ar), 4.07 (s, 2 H, ArCH₂N), 4.05 (s, 2 H, ArCH₂N).

Beispiel 18

[1156] Verbindung 22: Einer Lösung der Verbindung 21 (4,42 g, 32,7 mmol) in 1,0 M NaOH (98 ml, 98,25 mmol) wurde bei 0 °C tropfenweise Benzylchlorformiat (7,00 ml, 49,13 mmol) in Toluol (7 ml) zugesetzt. Nach Abschluss der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt und mit EtOAc (3 ×) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), konzentriert und gereinigt (Silicagel, 2 % MeOH/CH₂Cl₂), was einen weißen Feststoff ergab (3,786 g, 43 %). Die resultierende Verbindung (0,6546 g, 2,43 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril (10 ml) gelöst, und die Verbindung 23 (0,782 g, 2,92 mmol) wurde zugesetzt, gefolgt von Cäsiumcarbonat (1,583 g, 4,86 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann filtriert, eingeeengt und gereinigt (3 % MeOH/CH₂Cl₂), was ein bräunliches Öl ergab (1,01 g, 99 %).

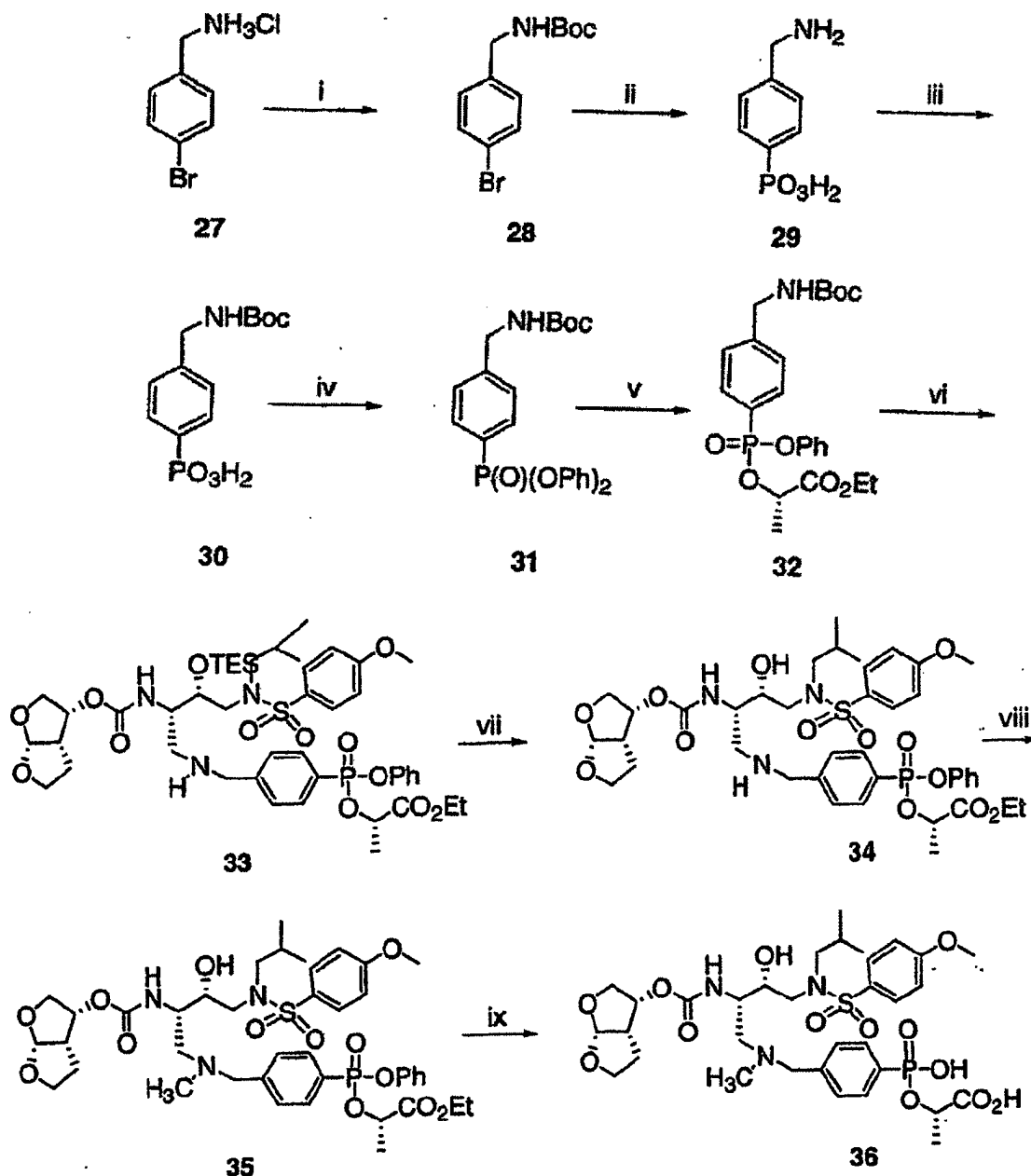
Beispiel 19

[1157] Verbindung 25: Einer Lösung der Verbindung 22 (0,100 g, 0,238 mmol) in EtOAc/EtOH (2 ml, 1:1) wurden Essigsäure (14 µl, 0,238 mmol) und 10 % Palladium auf Aktivkohle (0,020 g) zugesetzt, und das Gemisch wurde 2 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde Celite zugesetzt, und es wurde 5 Minuten gerührt, dann durch Celite filtriert. Einengung und Trocknung unter Hochvakuum ergaben einen rötlichen Film (0,0777 g, 95 %). Das resultierende Amin (0,0777 g, 0,225 mmol) und der Aldehyd 24 (0,126 g, 0,205 mmol) in 1,2-Dichlorethan (1,2 ml) wurden 5 Minuten bei 0 °C gerührt, dann wurden Natriumtriacetoxyborhydrid (0,0608 g, 0,287 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, dann mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gequenchet. Nach Extraktion mit EtOAc wurde die organische Schicht getrocknet (MgSO₄), eingeeengt und gereinigt (Silicagel, 2 % MeOH/CH₂Cl₂), was einen braunen Schaum ergab (38,7 mg, 21 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, Ar), 7.05-6.72 (m, 4 H, Ar), 5.71 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.22-5.07 (m, 2 H), 4.22-4.17 (m, 7 H), 4.16-3.69 (m, 9 H), 3.82 (s, 3 H), 3.25-2.51 (m, 7 H), 2.22-1.70 (m, 3 H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 6 H), 1.10-0.58 (m, 21 H); ³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 19.5.

Beispiel 20

[1158] Verbindung 26: Einer Lösung der Verbindung 25 (38,7 mg, 0,0438 mmol) in Acetonitril (0,5 ml) wurde bei 0 °C 48 %-ige HF (0,02 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gequenchet und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO₄), eingeeengt und gereinigt (Silicagel, 3 bis 5 % MeOH/CH₂Cl₂), was einen roten Film (21,2 mg, 62 %) ergab. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, Ar), 6.97 (d, J = 8.70 Hz, 2 H), 6.90-6.76 (m, 2 H), 5.72 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 5.15 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.38-4.17 (m, 7 H), 4.16-3.65 (m, 9 H), 3.87 (s, 3 H), 3.20-2.82 (m, 7 H), 2.75-1.79 (m, 3 H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 6 H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); ³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 19.3.

Schema 5



Reagenzien und Bedingungen: i. Boc_2O , NaOH, H_2O , 96 %; ii. a. $\text{HP}(\text{OEt})_2$, Et_3N , $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$, 90 °C, b. TMSBr, CH_3CN , 65 %; iii. Boc_2O , NaOH, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 89 %; iv. PhOH, DCC, Pyr, 70 °C, 71 %; v. a. NaOH, CH_3CN , 94 %; b. Et-Lactat, DCC, Pyr, 70 °C, 80 %; vi. a. TFA, CH_2Cl_2 ; b. 24, AcOH, NaBH_3CN , EtOH, 33 %; vii. 4 % HF/ CH_3CN , 88 %; viii. HCHO, AcOH, NaBH_3CN , EtOH, 67 %; ix. CH_3CN , DMSO, PBS, Schweineleberesterase, 38 °C, 21 %.

Beispiel 21

[1159] Verbindung 28: Einem Gemisch von Brombenzylaminhydrochlorid (15,23 g, 68,4 mmol) in H_2O (300 ml) wurde Natriumhydroxid (8,21 g, 205,2 mmol) zugesetzt, gefolgt von Di-tert-butyl dicarbonat (16,45 g, 75,3 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden heftig gerührt, dann mit EtOAc (500 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und die wässrige Schicht mit EtOAc extrahiert (200 ml). Die kombinierte organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), eingedampft und im Hochvakuum getrocknet, was einen weißen Feststoff ergab (18,7 g, 96 %). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.82 (s, 1 H, NH), 4.22 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.41 (s, 9 H).

Beispiel 22

[1160] Verbindung 29: Verbindung 28 (5,00 g, 17,47 mmol) wurde mit Toluol coevaporiert. Diethylphosphit (11,3 ml, 87,36 mmol) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Toluol coevaporiert (2 ×). Triethylamin (24,0 ml, 174,7 mmol) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde 10 Minuten mit Argon durchströmt, dann wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (4,00 g, 3,49 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden unter Rückfluss gehalten, abgekühlt, eingeeengt und mit EtOAc verdünnt. Es wurde mit 0,5 N HCl, 0,5 M NaOH, H₂O und Kochsalz gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Einengung und Reinigung (Silicagel, 70 %, EtOAc/Hex) ergaben ein unreines Reaktionsprodukt als gelbes Öl (6,0 g). Dieses Material (6,0 g) wurde in wasserfreiem Acetonitril (30 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bromtrimethylsilan (11,5 ml, 87,4 mmol) wurde zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde im Verlauf von 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, in MeOH (50 ml) gelöst und 1,5 Stunden gerührt. H₂O (1 ml) wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden gerührt. Es wurde bis zur Trockenheit eingeeengt und unter Hochvakuum getrocknet, dann mit 2 % MeOH enthaltendem Et₂O trituriert, was einen weißen Feststoff ergab (3,06 g, 65 %). ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 7.67 (dd, J = 12.9, 7.6 Hz, 2 H), 7.45-7.35 (m, 2 H), 4.10 (s, 2 H); ³¹P-NMR (121 MHz, D₂O): δ 12.1.

Beispiel 23

[1161] Verbindung 30: Verbindung 29 (4,78 g, 17,84 mmol) wurde in Natriumhydroxid (3,57 g, 89,20 mmol) enthaltendem H₂O (95 ml) gelöst. Di-tert-butyldicarbonat (7,63 g, 34,94 mmol) wurde zugesetzt, gefolgt von THF (25 ml). Das klare Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann auf ungefähr 100 ml eingeeengt. Es wurde mit EtOAc gewaschen, mit 1N HCl auf pH 1 angesäuert und mit EtOAc (7 ×) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), eingeeengt und unter Hochvakuum getrocknet. Triturierung mit Et₂O ergab ein weißes Pulver (4,56 g, 89 %). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.85-7.71 (m, 2 H), 7.39-7.30 (m, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 1.46 (s, 9 H); ³¹P-NMR (121 MHz, CD₃OD): δ 16.3.

Beispiel 24

[1162] Verbindung 31: Verbindung 30 (2,96 g, 10,32 mmol) wurde mit wasserfreiem Pyridin (3 × 10 ml) coevaporiert. Zu diesem Gemisch wurde Phenol (9,71 g, 103,2 mmol) zugesetzt, und das Gemisch wurde mit wasserfreiem Pyridin (2 × 10 ml) coevaporiert. Pyridin (50 ml) wurde zugesetzt, die Lösung wurde auf 70 °C erhitzt. Nach 5 Minuten wurde 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (8,51 g, 41,26 mmol) zugesetzt, das resultierende Gemisch wurde 8 Stunden bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, eingeeengt und mit Toluol coevaporiert. Der erhaltene Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, und das so erhaltene Präzipitat wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde eingeeengt und gereinigt (Silicagel, 20 bis 40 %, EtOAc/Hex, auf einer anderen Säule mit 30 bis 40 %, EtOAc/Hex), was einen weißen Feststoff ergab (3,20 g, 71 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (dd, J = 13.8, 8.2 Hz, 2 H), 7.41-7.10 (m, 14 H), 5.17 (br s, 1 H, NH), 4.35 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 1.46 (s, 9 H); ³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 11.8.

Beispiel 25

[1163] Verbindung 32: Einer Lösung von Verbindung 31 (3,73 g, 8,49 mmol) in Acetonitril (85 ml) wurde bei 0 °C 1 M NaOH (21,2 ml, 21,21 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann im Verlauf von 4 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt, und Dowex-(H⁺)-Rest wurde bis zu einem pH-Wert von 2 zugesetzt. Das Gemisch wurde filtriert, eingeeengt, der erhaltene Rückstand wurde mit EtOAc/Hex (1:2) trituriert, was ein weißes Pulver (2,889 g, 94 %) ergab. Diese Verbindung (2,00 g, 5,50 mmol) wurde mit wasserfreiem Pyridin (3 × 10 ml) coevaporiert. Der Rückstand wurde in wasserfreiem Pyridin (30 ml) und Ethyl-(S)-lactat (6,24 ml, 55 mmol) gelöst und das Reaktionsgemisch wurde auf 70 °C erhitzt. Nach 5 Minuten wurde 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (4,54 g, 22,0 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden bei 70 °C gerührt, dann abgekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, und das Präzipitat wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde eingeeengt und gereinigt (25 bis 35 % EtOAc/Hex, auf einer anderen Säule mit 40 % EtOAc/Hex), was ein farbloses Öl ergab (2,02 g, 80 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96-7.85 (m, 2 H), 7.42-7.35 (m, 2 H), 7.35-7.08 (m, 4 H), 5.16-5.00 (m, 1 H), 4.93 (s, 1 H, NH), 4.37 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.21 (q, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.11 (dq, J = 5.7, 2.2 Hz, 1 H), 1.62-1.47 (m, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 1.5 H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 1.5 H); ³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 16.1, 15.0.

Beispiel 26

[1164] Verbindung 33: Verbindung 32 (2,02 g, 4,36 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (41 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dieser Lösung wurde Trifluoressigsäure (3,5 ml) zugesetzt, das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0 °C, dann 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, mit EtOAc coevaporiert und mit H_2O (400 ml) verdünnt. Das Gemisch wurde mit Amberlite IRA-67 schwach basischem Harz neutralisiert, dann filtriert und eingeeengt. Coevaporation mit MeOH und Trocknung unter Hochvakuum ergaben das TFA-Aminosalz als halbfestes Produkt (1,48 g, 94 %). Einer Lösung des Amins (1,48 g, 4,07 mmol) in absolutem Alkohol (20 ml) wurde bei 0 °C der Aldehyd 24 (1,39 g, 2,26 mmol) zugesetzt, gefolgt von Essigsäure (0,14 ml, 2,49 mmol). Nach fünfminütigem Rühren wurde Natriumcyanoborhydrid (0,284 g, 4,52 mmol) zugesetzt, das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet und in EtOAc und H_2O verdünnt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (3 ×) extrahiert, und die vereinigte organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), eingeeengt und gereinigt (Silicagel, 2 bis 4 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), was einen weißen Schaum ergab 0,727 g, 33 %. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.98-7.86 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.49 (br s, 2 H), 7.38-7.05 (m, 5 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.72 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.28-5.00 (m, 2 H), 4.30-3.72 (m, 12 H), 3.42-3.58 (m, 1 H), 3.20-2.68 (m, 7 H), 2.25-1.42 (m, 6 H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 1.5 H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 1.5 H), 1.08-0.50 (m, 21 H); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ 16.1, 15.1:

Beispiel 27

[1165] Verbindung 34: Einer Lösung der Verbindung 33 (0,727 g, 0,756 mmol) in Acetonitril (7,6 ml) wurde bei 0 °C 48 %-ige Flusssäure (0,152 ml) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten bei 0 °C gerührt, dann mit EtOAc und H_2O verdünnt. Gesättigte NaHCO_3 -Lösung wurde zugesetzt, und die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert (2 ×). Die vereinigte organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), eingeeengt und gereinigt (Silicagel, 4 bis 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), was einen farblosen Schaum (0,5655 g, 88 %) ergab. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95-7.82 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.41 (br s, 2 H), 7.38-7.05 (m, 5 H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.76 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.67 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 5.32-4.98 (m, 2 H), 4.25-3.75 (m, 13 H), 3.25-2.70 (m, 7 H), 2.15-1.76 (m, 3 H), 1.53-1.41 (m, 3 H), 1.25-1.08 (m, 3 H), 0.87 (d, J = 4.2 Hz, 6 H); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ 16.1, 15.0.

Beispiel 28

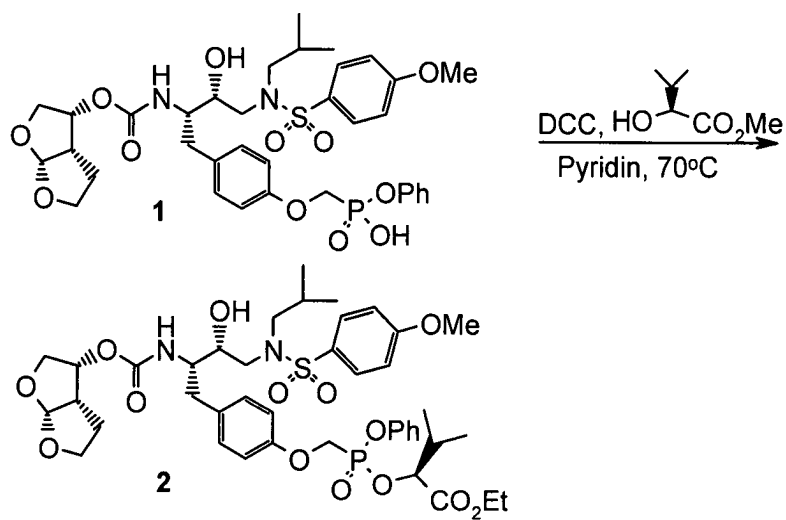
[1166] Verbindung 35: Einer Lösung von Verbindung 33 (0,560 g, 0,660 mmol) in absolutem Alkohol (13 ml) wurde 37 %-iger Formaldehyd (0,54 ml, 6,60 mmol) bei 0 °C zugesetzt, gefolgt von Essigsäure (0,378 ml, 6,60 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 5 Minuten bei 0 °C gerührt, dann wurde Natriumcyanoborhydrid (0,415 g, 6,60 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, dann wurde es mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung gequenchet. EtOAc wurde zugesetzt und das Gemisch wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert (2 ×), und die kombinierte organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), eingeeengt und gereinigt (Silicagel, 3 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), was einen weißen Schaum ergab (0,384 g, 67 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95-7.82 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.38 (br s, 2 H), 7.34-7.10 (m, 5 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.72 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 5.50 (br s, 1 H), 5.19-5.01 (m, 2 H), 4.29-3.75 (m, 10 H), 3.85 (s, 3 H), 3.35-2.70 (m, 7 H), 2.23 (s, 3 H), 2.17-1.79 (m, 3 H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 1.5 H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 1.5 H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 1.5 H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 1.5 H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3 H). $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ 16.0, 14.8.

Beispiel 29

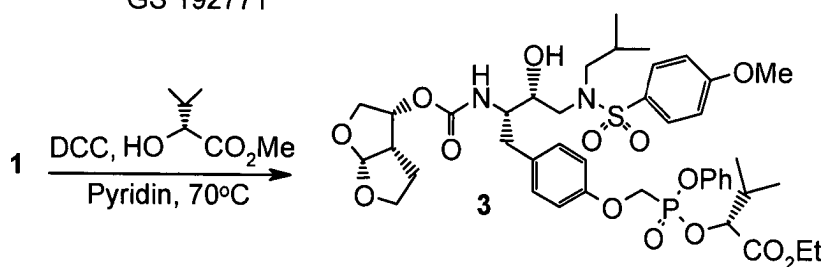
[1167] Verbindung 36: Einer Lösung der Verbindung 35 (44 g, 0,045 mmol) in Acetonitril (1,0 ml) und DMSO (0,5 ml) wurde phosphatgepufferte Kochsalzlösung (pH 7,4, 5,0 ml) zugesetzt, was eine trübe weiße Lösung ergab. Schweineleberesterase (200 μl) wurde zugesetzt, das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden bei 38 °C gerührt. Es wurde zusätzliche Esterase (600 μl) zugesetzt, und die Reaktion wurde 4 Tage lang fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, mit MeOH verdünnt, und das resultierende Präzipitat wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde eingeeengt und durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt, was nach der Lyophilisation ein weißes Pulver ergab (7,2 mg, 21 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.95 (br s, 2 H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.64 (br s, 2 H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.68 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.14 (br s, 1 H), 4.77 (br s, 1 H), 4.35-3.59 (m, 8 H), 3.89 (s, 3 H), 3.45-2.62 (m, 10 H), 2.36-1.86 (m, 3 H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CD_3OD): δ 13.8.

Beispielsektion W

Schema 1

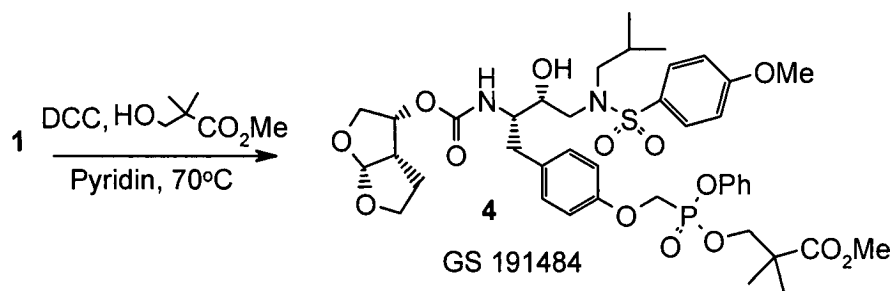


GS 192771

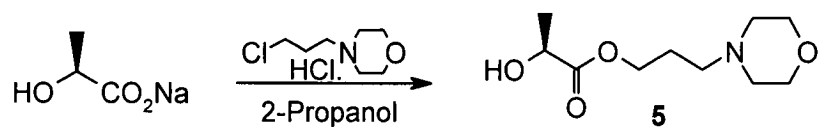


GS 192772

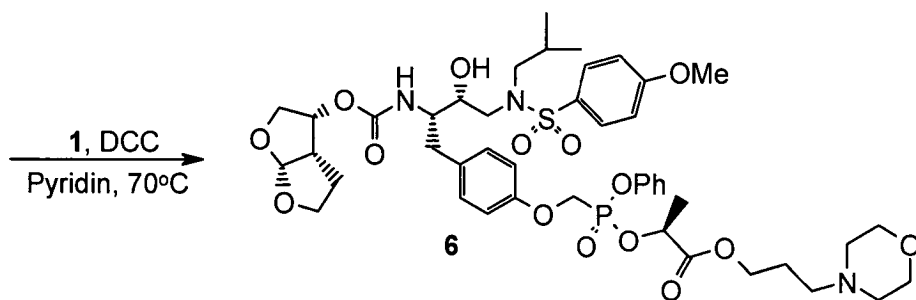
Schema 2



GS 191484

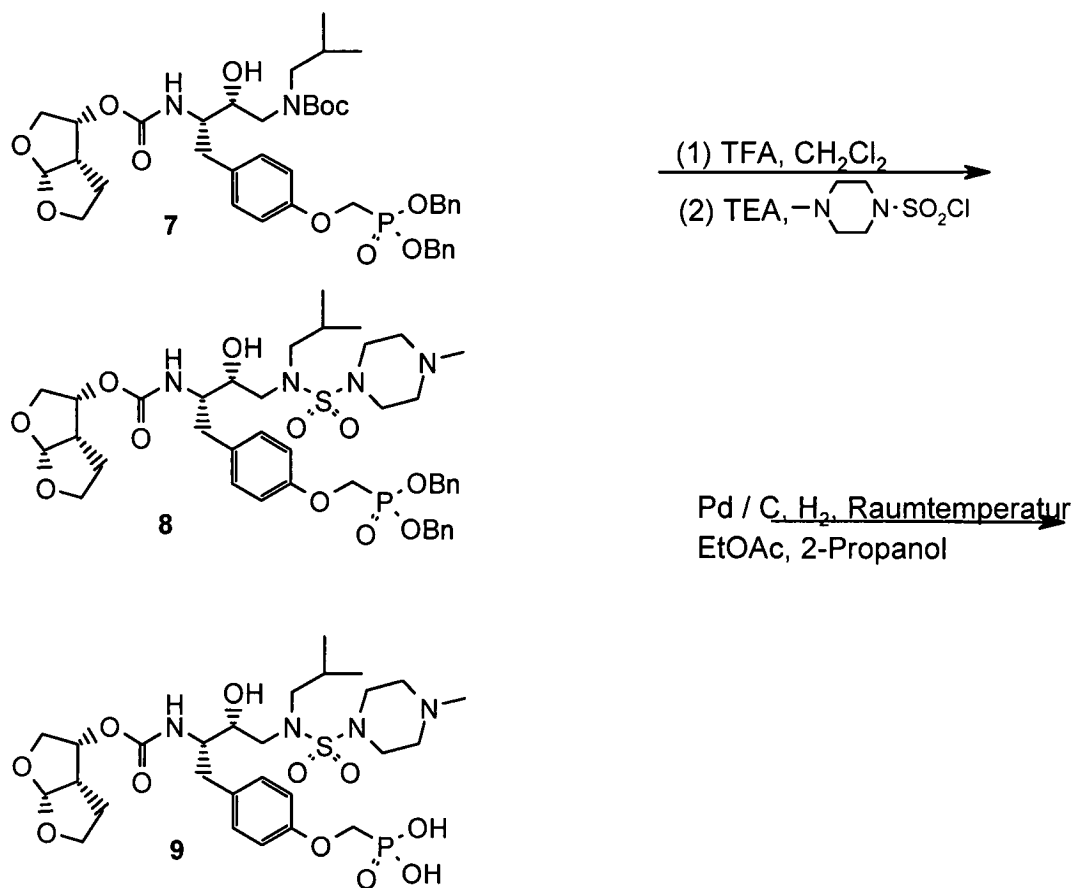


5

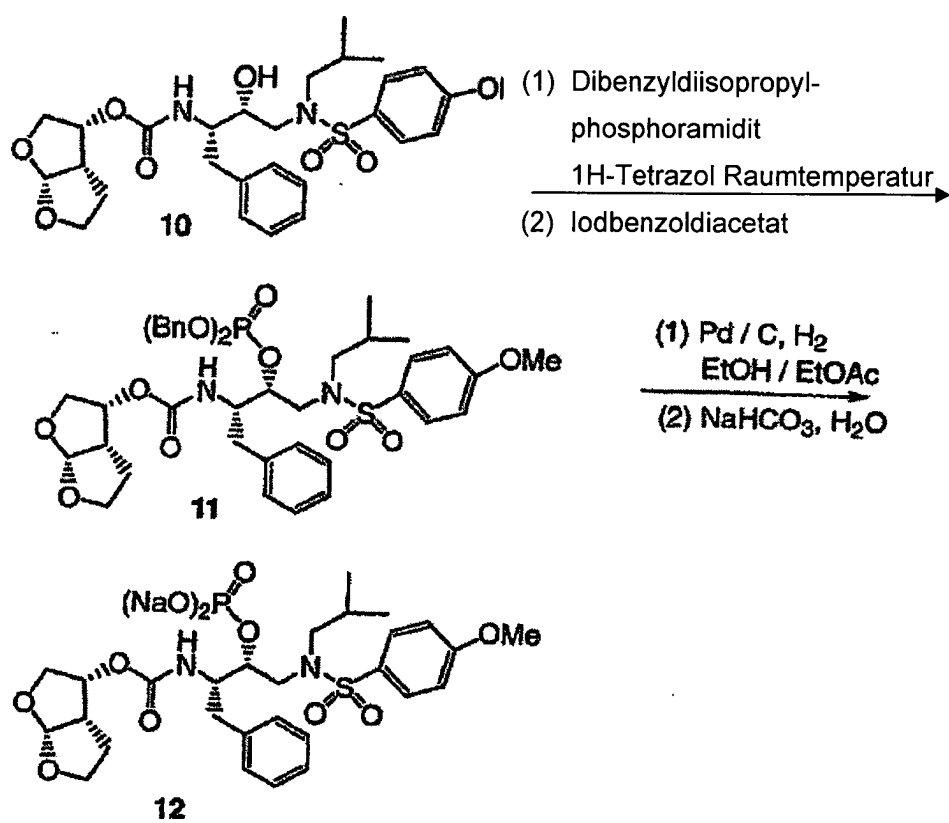


GS 192781

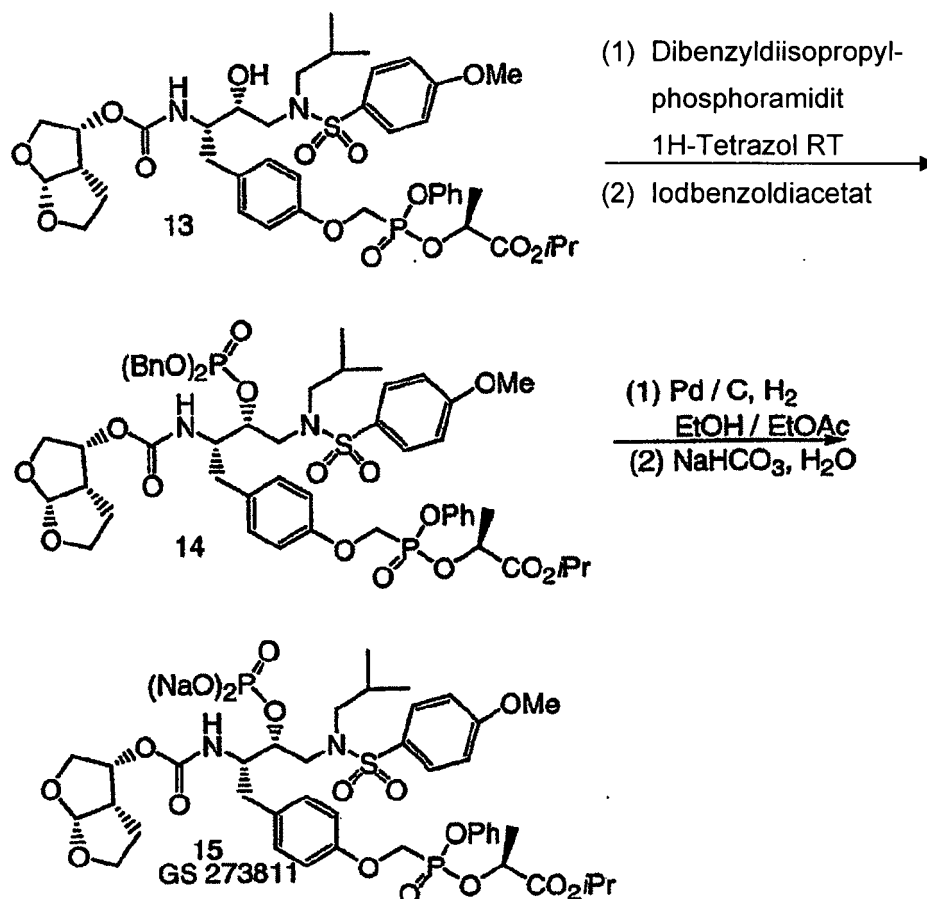
Schema 3



Schema 4



Schema 5



Beispiel 1

[1168] Monophospholactat 2: Einer Lösung von 1 (0,11 g, 0,15 mmol) und α -Hydroxyisovaleriansäureethyl-(S)-ester (71 mg, 0,49 mmol) in Pyridin (2 ml) wurde auf 70 °C erhitzt und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (0,10 g, 0,49 mmol) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 70 °C gerührt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc suspendiert, und 1,3-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Produkt wurde zwischen EtOAc und 0,2 N HCl verteilt. Die EtOAc-Schicht wurde mit 0,2 N HCl, H₂O, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silica-gel gereinigt (3 % 2-Propanol/CH₂Cl₂), was das Monophospholactat (35 mg, 28 %, GS 192771, 1:1 Diastereomerengemisch) als weißen Feststoff ergab: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36-7.14 (m, 7H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94-6.84 (dd, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.00-4.85 (m, 3H), 4.55 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 3.96-3.68 (m, 9H), 3.12-2.74 (m, 7H), 2.29 (m, 1H), 1.85-1.57 (m, 3H), 1.24 (m, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.9 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.7, 15.1.

Beispiel 2

[1169] Monophospholactat 3: Eine Lösung von 1 (0,11 g, 0,15 mmol) und α -Hydroxyisovaleriansäureethyl-(R)-ester (71 mg, 0,49 mmol) in Pyridin (2 ml) wurde auf 70 °C erhitzt und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (0,10 g, 0,49 mmol) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 70 °C gerührt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc suspendiert, und 1,3-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Produkt wurde zwischen EtOAc und 0,2 N HCl verteilt. Die EtOAc-Schicht wurde mit 0,2 N HCl, H₂O, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silica-gel gereinigt (3 % 2-Propanol/CH₂Cl₂), was das Monophospholactat (35 mg, 28 %, GS 192772, 1:1 Diastereomerengemisch) als weißen Feststoff ergab: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36-7.14 (m, 7H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94-6.84 (dd, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.00-4.85 (m, 3H), 4.55 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 3.96-3.68 (m, 9H), 3.12-2.74 (m, 7H), 2.29 (m, 1H), 1.85-1.57 (m, 3H), 1.24 (m, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.9 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.7, 15.1.

Beispiel 3

[1170] Monophospholactat 4: Einer Lösung von 1 (0,10 g, 0,13 mmol) und Methyl-2,2-dimethyl-3-hydroxypropionat (56 µg, 0,44 mmol) in Pyridin (1 ml) wurde auf 70 °C erhitzt und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (91 mg, 0,44 mmol) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 70 °C gerührt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc suspendiert, und 1,3-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Produkt wurde zwischen EtOAc und 0,2 N HCl verteilt. Die EtOAc-Schicht wurde mit 0,2 N HCl, H₂O, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt (3 % 2-Propanol/CH₂Cl₂), was das Monophospholactat (72 mg, 62 %, GS 191484) als weißen Feststoff ergab: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 5H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.38 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.87-3.63 (m, 12H), 3.12-2.78 (m, 7H), 1.85-1.67 (m, 3H), 1.20 (m, 6H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 16.0.

Beispiel 4

[1171] Lactat 5: 4-(3-Chloropropyl)morpholinhydrochlorid (8,30 g, 44,6 mmol) wurden einer Suspension von Natriumlactat (5 g, 44,6 mmol) in 2-Propanol (60ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Feststoff wurde filtriert und das Filtrat wurde aus EtOAc/Hexan umkristallisiert, was das Lactat ergab (1,2 g, 12 %).

Beispiel 5

[1172] Monophospholactat 6: Einer Lösung von 1 (0,10 g, 0,13 mmol) und Lactat 5 (0,10 g, 0,48 mmol) in Pyridin (2 ml) wurde auf 70 °C erhitzt und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (0,10 g, 0,49 mmol) wurde zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 70 °C gerührt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc suspendiert, und 1,3-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Produkt wurde zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die EtOAc-Schicht wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt (4 % 2-Propanol/CH₂Cl₂), was das Monophospholactat (30 mg, 24 %, GS 192781, 1:1 Diastereomereengemisch) als weißen Feststoff ergab: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38-7.15 (m, 7H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (m, 2H), 5.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.18-4.98 (m, 3H), 4.54 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.00-3.67 (m, 16H), 3.13-2.77 (m, 7H), 2.4 (m, 5H), 1.85-1.5 (m, 5H), 1.25 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 17.4, 15.4.

Beispiel 6

[1173] Sulfonamid 8: Eine Lösung von Dibenzylphosphonat 7 (0,1 g, 0,13 mmol) in CH₂Cl₂ (0,5 ml) wurde bei 0 °C mit Trifluoressigsäure (0,25 ml) behandelt. Die Lösung wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt und dann weitere 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Toluol verdünnt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rest wurde mit Toluol (2 ×), Chloroform (2 ×) coevaporiert und unter Vakuum getrocknet, was das Ammoniumtriflatsalz ergab, das in CH₂Cl₂ (1 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt wurde. Es wurde Triethylamin (72 µl, 0,52 mmol) zugesetzt, gefolgt von Behandlung mit 4-Methylpiperazinylsulfonchlorid (25 mg, 0,13 mmol). Die Lösung wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, das Produkt wurde zwischen CH₂Cl₂ und H₂O verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck evaporiert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (5 % 2-Propanol/CH₂Cl₂) gereinigt, was das Sulfonamid 8 (32 mg, 30 %, GS 273835) als weißen Feststoff ergab.: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.35 (m, 10H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.2-4.91 (m, 4H), 4.2 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.0-3.69 (m, 6H), 3.4-3.19 (m, 5H), 3.07-2.75 (m, 5H), 2.45 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 1.89-1.44 (m, 7H), 0.93 (m, 6H); ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 20.3.

Beispiel 7

[1174] Phosphonsäure 9: 10 % Pd/C (5 mg) wurden zu einer Lösung von 8 (20 mg, 0,02 mmol) in EtOAc (2 ml) und 2-Propanol (0,2 ml) zugesetzt. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch ein Celitbett filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und unter Vakuum getrocknet, was die Phosphonsäure (10 mg, 64 %) als weißen Feststoff ergab.

Beispiel 8

[1175] Dibenzylphosphonat 11: Eine Lösung von 10 (85 mg, 0,15 mmol) und 1H-Tetrazol (14 mg, 0,20 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde mit Dibenzyldiisopropylphosphoramidit (60 μl , 0,20 mmol) behandelt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und H_2O verteilt, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt, was das Dibenzylphosphit-Zwischenprodukt (85 mg, 0,11 mmol) ergab, das in CH_3CN (2 ml) gelöst und mit Iodbenzoldiacetat (51 mg, 0,16 mmol) behandelt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und NaHCO_3 verteilt. Die organische Schicht wurde mit H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3 % 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, was das Dibenzylphosphonat (45 mg, 52 %) als weißen Feststoff ergab.

Beispiel 9

[1176] Dinatriumsalz der Phosphonsäure 12: Eine Lösung von 11 (25 mg, 0,03 mmol) in EtOAc (2 ml) wurden 10% Pd/C (10 mg) zugesetzt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch ein Celitbett filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und unter Vakuum getrocknet, was die Phosphonsäure ergab, die in H_2O (1 ml) gelöst und mit NaHCO_3 (2,53 mg, 0,06 mmol) behandelt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht lyophilisiert, was das Dinatriumsalz der Phosphonsäure (19,77 mg, 95 %, GS 273777) als weißen Feststoff ergab: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27-7.09 (m, 5H), 5.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.87-4.40 (m, 3H), 3.93-3.62 (m, 6H), 3.45-2.6 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 6H).

Beispiel 10

[1177] Dibenzylphosphonat 14: Eine Lösung von 13 (80 mg, 0,93 mmol) und 1H-Tetrazol (98 mg, 1,39 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) wurde mit Dibenzyldiisopropylphosphoramidit (0,43 ml, 1,39 mmol) behandelt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde zwischen CH_2Cl_2 und H_2O verteilt, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt, was das Dibenzylphosphit-Zwischenprodukt (0,68 g, 67 %) ergab. Zu einer Lösung des Dibenzylphosphits (0,39 g, 0,35 mmol) in CH_3CN (5 ml) Jodbenzoldiacetat (0,17 g, 0,53 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und NaHCO_3 verteilt. Die organische Schicht wurde mit H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (3 % 2-Propanol/ CH_2Cl_2) gereinigt, was das Dibenzylphosphonat (0,35 g, 88 %) als weißen Feststoff ergab.

Beispiel 11

[1178] Dinatriumsalz der Phosphonsäure 15: Einer Lösung von 14 (0,39 g, 0,35 mmol) in EtOAc (30 ml) wurden 10 % Pd/C (0,10 g) zugesetzt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch ein Celitbett filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und unter Vakuum getrocknet, was die Phosphonsäure ergab, die in H_2O (3 ml) gelöst und mit NaHCO_3 (58 mg, 0,70 mmol) behandelt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht lyophilisiert, was das Dinatriumsalz der Phosphonsäure (0,31 g, 90 %, GS 273811) als weißen Feststoff ergab: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,43-7,2 (m, 7H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,9 (m, 2H), 5,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,07 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,64-4,4 (m, 4H), 3,93-3,62 (m, 9H), 3,33-2,63 (m, 5H), 2,11 (m, 1H), 1,6-1,42 (m, 4H), 1,38-1,25 (m, 7H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Biologische Assays, die zur Charakterisierung von PI-Propharmaka verwendet werden

HIV-1-Protease Enzymassay (Ki)

[1179] Der Assay basiert auf der fluorimetrischen Detektion der Spaltung eines synthetischen Hexapeptidsubstrates durch die HIV-1-Protease in einem definierten Reaktionspuffer, wie ursprünglich beschrieben von M.V. Toth und G.R. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990).

Substrat: (2-Aminobenzoyl)Thr-Ile-Nle-(p-nitro)Phe-Gln-Arg

Substrat geliefert von Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. no. H-2992)

Enzym: Rekombinante HIV-1-Protease, in E. Coli exprimiert

Enzym geliefert von Bachem California, Inc. (Torrance, CA, Cat. no. H-9040)

Reaktionspuffer:	100 mmol Ammoniumacetat, pH 5,3
	1 mol Natriumchlorid
	1 mmol Ethylendiamintetraessigsäure
	1 mmol Dithiothreitol und
	10 % Dimethylsulfoxid

[1180] Versuchsprotokoll zur Bestimmung der Inhibitionskonstante K_i :

1. Es wird eine Reihe von Lösungen, die eine gleiche Menge des Enzyms (1 bis 2,5 1 nM) und einen geprüften Inhibitor mit verschiedenen Konzentrationen in dem Reaktionspuffer enthalten.
2. Die Lösungen (jeweils 190 μ l) werden in eine weiße 96-Loch-Platte übertragen
3. Es wird 15 Minuten bei 37 °C inkubiert
4. Das Substrat wird mit einer Konzentration von 800 μ mol in 100 % Dimethylsulfoxid solubilisiert. Die Reaktion wird durch Zusatz von 10 μ l bis 800 μ mol Substrat des in jedem Napf begonnen (Substrat M Konzentration = 40 μ M)
5. Die Echtzeitreaktionskinetiken werden bei 37 °C unter Verwendung eines Gemini-96-Loch-Platten-Fluorimeters (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) bei λ (Em) = 330 nm und λ (Em) = 420 nm gemessen.
6. Die Anfangsgeschwindigkeit und die Reaktionen werden mit verschiedenen Inhibitorkonzentrationen bestimmt, der Wert von K_i (in picomolaren Konzentrationseinheiten) wird unter Verwendung des EnzFitter-Programms (Biosoft, Cambridge, U.K.) gemäß einem Algorithmus für fest bindende kompetitive Inhibition, beschrieben von Ermoloeff J., Lin X., und Tang J., Biochemistry 36, 12364 (1997) berechnet.

Anti-HIV-1-Zellkulturassay (EC_{50})

[1181] Der Assay basiert auf der Quantifikation des HIV-1-assoziierten zytopathischen Effekts durch colorimetrische Detektion der Lebensfähigkeit virusinfizierter Zellen in Gegenwart oder Abwesenheit geprüfter Inhibitoren. Der HIV-1-ausgelöste Zelltod wird unter Verwendung eines metabolischen Substrates 2,3-bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide (XTT) bestimmt, das nur von intakten Zellen in ein Produkt mit spezifischen Absorptionseigenschaften umgewandelt wird, wie beschrieben von Weislo OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH und Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989).

[1182] Versuchsprotokoll zur Bestimmung des EC_{50} :

1. MT2-Zellen werden in mit 5 % fötalem Kälberserum und Antibiotika ergänzt mit RPMI-1640 Medium gehalten.
2. Die Zellen werden 3 Stunden bei 37 °C mit dem Wildtyp HIV-1-Stamm IIB (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) infiziert, wobei ein Virus-Inoculum verwendet wird, bei dem das Verhältnis von Viren zu Zellen gleich 0,01 ist.
3. Es wird ein Satz von Lösungen, die verschiedene Konzentrationen des zu testenden Inhibitors enthalten, hergestellt, in dem 5-fache Verdünnungsreihen in einer 96-Lochplatte hergestellt werden (100 μ l/Napf). Die infizierten Zellen werden auf die 96-Lochplatte verteilt (20.000 Zellen in 100 μ l/Napf). Es werden Proben mit unbehandelten infizierten und unbehandelten pseudoinfizierten Kontrollzellen eingeschlossen.
4. Die Zellen werden 5 Tage lang bei 37 °C inkubiert,
5. Es wird eine XTT-Lösung (6 ml pro Versuchsplatte) mit einer Konzentration von 2 mg/ml in phosphatgepufferter Kochsalzlösung, pH 7,4, hergestellt. Die Lösung wird 5 Minuten im Wasserbad bei 55 °C erhitzt. Pro 6 ml der XTT-Lösung werden 50 μ l an N-Methylphenazoniummethasulfat (5 μ g/ml) zugegeben.
6. Aus jedem Napf der Versuchsplatte werden 100 μ l Medium entfernt.
7. Pro Napf werden 100 μ l der XXT-Substratlösung zugesetzt, und es wird 45 bis 60 Minuten bei 37 °C in einem CO_2 -Inkubator inkubiert.
8. Pro Napf werden 20 μ l an 2 % Triton X-100 zugesetzt, um das Virus zu inaktivieren.
9. Die Absorption wird bei 450 nm gemessen, wobei die Hintergrundabsorption bei 650 nm abgezogen wird.
10. Es wird die relative Absorption im Vergleich zu unbehandelten Kontrolle in Prozent aufgetragen und der EC_{50} -Wert als diejenige Pharmakonkonzentration ermittelt, die zu einem 50 %igen Schutz der infizierten Zellen führt.

Zytotoxizitätszellkulturassay (CC_{50}):

[1183] Der Assay basiert auf der Messung der zytotoxischen Wirkung zu prüfender Verbindungen unter Ver-

wendung eines metabolischen Substrates wie beschrieben von Weislo OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH und Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989).

[1184] Versuchsprotokoll zur Bestimmung des CC_{50} :

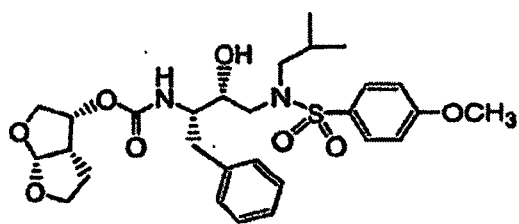
1. MT2-Zellen werden in mit 5% fötalem Kälberserum und Antibiotika ergänzt mit RPMI-1640 Medium gehalten.
2. Es wird ein Satz von Lösungen, die verschiedene Konzentrationen des zu testenden Inhibitors enthalten, hergestellt, in dem 5-fache Verdünnungsreihen in einer 96-Lochplatte hergestellt werden (100 µl/Napf). Die infizierten Zellen werden auf die 96-Lochplatte verteilt (20.000 Zellen in 100 µl/Napf). Es werden Proben mit unbehandelten infizierten und unbehandelten pseudoinfizierten Kontrollzellen eingeschlossen.
3. Die Zellen werden 5 Tage lang bei 37 °C inkubiert.
4. Es wird eine XTT-Lösung (6 ml pro Versuchsplatte) mit einer Konzentration von 2 mg/ml in phosphatgepufferter Kochsalzlösung, pH 7,4, hergestellt. Die Lösung wird 5 Minuten im Wasserbad bei 55 °C erhitzt. Pro 6 ml der XTT-Lösung werden 50 µl an N-Methylphenazoniummethasulfat (5 µg/ml) zugegeben.
5. Aus jedem Napf der Versuchsplatte werden 100 µl Medium entfernt und pro Napf werden 100 µl der XXT-Substratlösung zugesetzt, und es wird 45 bis 60 Minuten bei 37 °C in einem CO₂-Inkubator inkubiert.
6. 20 µl an 2 % Triton X-100 werden pro Napf zugesetzt, um die metabolische Umwandlung von XTT zu beenden.
7. Die Absorption wird bei 450 nm gemessen, wobei die Hintergrundabsorption bei 650 nm abgezogen wird.
8. Es wird die relative Absorption im Vergleich zu unbehandelten Kontrolle in Prozent aufgetragen und der (? CC_{50}) EC_{50} -Wert als diejenige Pharmakonkonzentration ermittelt, die zu einer 50 %igen Inhibition des Zellwachstums führt. Die Absorption wird als direkt proportional zum Zellwachstum betrachtet.

Resistenzbewertung (150V und 184V/L90M – relative Veränderung)

[1185] Der Assay basiert auf der Bestimmung eines Unterschiedes in der Anfälligkeit gegenüber einem bestimmten HIV-Proteaseinhibitor zwischen dem Wildtyp HIV-1-Stamm und einem mutierten HIV-1-Stamm, der im viralen Proteasegen eine oder mehrere spezifische im Zusammenhang mit Arzneimitteln stehende Mutation(en) enthält. Die absolute Empfindlichkeit jedes Virus (EC_{50}) gegenüber einer bestimmten Testverbindung wird unter Verwendung des XTT-basierten Zytophatieassays, wie oben beschrieben, gemessen. Das Ausmaß der Resistenz gegenüber einer Testverbindung wird berechnet als der Quotient der EC_{50} zwischen einem bestimmten mutierten Virus und dem Wildtyp. Dies stellt einen Standardansatz zur Messung der HIV-Pharmakonresistenz dar, wie in verschiedenen Publikationen kommentiert (zum Beispiel Maguire et al., Antimicrob. Agents Chemother. 46:731, 2002; Gong et al., Antimicrob. Agents Chemother. 44:2319, 2000; Vandamme und De Clercq, in Antiviral Therapy (Ed. E. De Clercq), Seite 243, ASM Press, Washington, DC, 2001).

[1186] Zur Resistenzmessung verwendete HIV-1-Stämme: Zwei Stämme mutierter Viren, die die 150V-Mutation einer Proteasegen enthalten, wurden in den Resistenzassays verwendet: eine mit den Mutationen M461/147V/150V (als 150V Nr. 1 bezeichnet) und der andere mit L101/M461/150V (als 150V Nr. 2 bezeichnet) in dem viralen Proteasegen. Ein drittes Virus mit den Mutationen 184V/L90M wurde ebenfalls in den Resistenzassays verwendet. Die Mutanten 150V Nr.1 und 184V/L90M wurden durch eine homologe Rekombination zwischen drei überlappenden DNA-Fragmenten hergestellt: 1. Linearisiertes Plasmid, enthaltend Wildtyp HIV-1-Provirus-DNA (Stamm HX62D) mit Deletion der Gene für Protease und reverse Transkriptase, 2. durch PCR-Amplifikation hergestelltes DNA-Fragment, enthaltend das reverse Transkriptasegen aus dem HXB2D-Stamm (Wildtyp), 3. durch PCR-Amplifikation hergestelltes DNA-Fragment des mutierten viralen Proteasegens. Ein Ansatz ähnlich dem von Shi and Mellors in Antimicrob. Agents Chemother. 41: 2781-85, 1997, beschrieben wurde verwendet zur Herstellung mutanter Viren aus den erzeugten DNA-Fragmenten. Ein Gemisch von DNA-Fragmenten wurde unter Verwendung einer standardmäßigen Elektroporationstechnik in Sup-Ti-Zellen übertragen. Die Zellen wurden in mit 10 % fötalem Kälberserum und Antibiotika ergänztem RPMI-1640-Medium kultiviert, bis das rekombinante Virus erschien (üblicherweise 10 bis 15 Tage nach der Elektroporation). Der das rekombinante Virus enthaltende Zellkulturüberstand wurde geerntet und in Aliquots gelagert. Nach Überprüfung der Proteasegenesequenz und der Bestimmung des infektiösen Virustiters wurde die Virussuspension für Pharmakonresistenzuntersuchungen verwendet. Die Mutante 150 V Nr. 2 ist ein Amprenavir-resistenter HIV-1-Stamm, der in vitro in Gegenwart zunehmender Konzentration von Amprenaviren über einen Zeitraum von mehr als 9 Monaten hinweg unter Verwendung eines Ansatzes ähnlich dem von Partaledis et al., J. Virol. 69: 5228–5235, 1995, beschriebenen aus dem Wildtyp IIIB-Stamm selektiert wurde. Zum Wachstum in Gegenwart von 5 µM Amprenavirfähiges Virus wurde aus dem Überstand infizierter Zellen geerntet und im Anschluss an Titration und Proteasegenesequenzierung für Resistenzuntersuchung verwendet.

[1187] Die enzyminhibitorische Wirkung (K_i), die antivirale Aktivität (EC_{50}) und die Zytotoxizität (CC_{50}) der Testverbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.



94-003

Tabelle 1:

Enzym inhibierende Aktivität (Ki), antivirale Zellkulturaktivität (EC₅₀), and Cytotoxizität (CC₅₀) der getesteten Verbindungen

Substitution des P1-Phe-nyls	Verbindung	Phospho-nat-Substituti-on	HIV-1-Protea-se Inhibition Ki [pM]	Anti-HIV-1-Zell-kulturaktivität EC ₅₀ [nM]	Zytotoxizität CC ₅₀ [μM]
keine	Amprenavir	keine	45,6 ± 18,2	16 ± 2,2	
keine	94-003	keine	1,46 ± 0,58	1,4 ± 0,3	
Phosphonyl	27	Disäure	11,8 ± 6,0	> 100000	> 100
	28	Diethyl	1,2 ± 0,8	5,0 ± 2,8	70
Phosphonyl-methoxy	11	Disäure	2,1 ± 0,2	4800 ± 1800	> 100
	13	Diethyl	2,6 ± 1,5	3,0 ± 0	50
	14	Dibenzyl	12,7 ± 1,9	2,3 ± 0,4	35
	16c	Bis(Alaethyles-ter)	15,4 ± 0,85	105 ± 43	60
	16d	Bis(Alabutyles-ter)	18,75 ± 3,04	6,0 ± 1,4	
	16e	Bis(ABAethyl-ester)	8,8 ± 1,7	12,5 ± 3,5	
	16f	Bis(ABAbuty-lester)	3,5 ± 1,4	4,8 ± 1,8	
	16a	Bis(Glyethyles-ter)	29 ± 8,2	330 ± 230	
	16b	Bis(Glybutyl-lester)	4,9 ± 1,8	17,5 ± 10,5	
	16g	Bis(Leuethyl-ester)	29 ± 9	6,8 ± 0,4	
	16h	Bis(Leubuty-lester)	31,7 ± 19,3	120 ± 42	
	16i	Bis(Pheethyl-ester)		17 ± 12	
	16j	Bis(Phebuty-lester)		35 ± 7	
	15	Bis(POC)	36	825 ± 106	
	11	Monoethyl, Mo-nosäure	0,45 ± 0,15	700 ± 0	

Kreuzresistenzprofilassay

[1188] Der Assay basiert auf der Bestimmung eines Unterschiedes und Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten HIV-Protease-Inhibitor zwischen dem Wildtyp HIV-1-Stamm und einem rekombinanten HIV-1-Stamm, der im viralen Proteasegen ein oder mehrere spezifische im Zusammenhang mit Arzneimittel-resistenz stehende Mutationen und Mutationen exprimiert. Die absolute Empfindlichkeit jedes Virus gegenüber einer bestimmten Testverbindung wird unter Verwendung des XTT-basierten Zytopathieassays, wie in Beispiel B beschrieben, bestimmt. Das Ausmaß der Resistenz gegenüber einer Testverbindung wird berechnet als der EC₅₀-Quotient zwischen einem spezifischen mutierten Virus und dem Wildtyp.

Rekombinante HIV-1-Stämme mit Resistenzmutationen in dem Proteasegen:

[1189] Ein mutiertes Virus (82T/84V) wurde von dem NIH AIDS Research and Reference Reagent Program (Rockville, MD) erhalten. Die Mehrzahl der mutierten HIV-1-Stämme wurden durch eine homologe Rekombination zwischen drei überlappenden DNA-Fragmenten erhalten: 1. linearisiertes Plasmid, das provirale Wildtyp-HIV-1 DNA (Stamm HXB2D) mit deletierten Protease- und reversen Transcriptasegenen enthält, 2. DNA-Fragment generiert durch PCR-Amplifikation, enthaltend das reverse Transcriptasegen aus dem HXB2D-Stamm (Wildtyp), 3. DNA-Fragment, das durch RT-PCR-Amplifikation aus Patientenplasma-proben gewonnen wurde, die virale Proteasegene mit spezifischen Mutationen enthielten, die während antiretroviraler Therapie mit verschiedenen Proteaseinhibitoren selektiert wird. Weitere mutierte HIV-1-Stämme wurden durch ein abgewandeltes Verfahren hergestellt, das auf einer homologen Rekombination von nur zwei überlappenden DNA-Fragmenten beruhte: 1. linearisiertes Plasmid, das provirale Wildtyp-HIV-1 DNA (Stamm HXB2D) mit deletierten Protease- und reversen Transcriptasegenen enthält, 2. DNA-Fragment generiert durch PCR-Amplifikation, enthaltend das reverse Transcriptasegen aus dem HXB2D-Stamm (Wildtyp). In beiden Fällen wurde ein Gemisch von DNA-Fragmenten unter Verwendung eines standardmäßigen Elektroporationsverfahrens in Sup-T1-Zellen übertragen. Die Zellen wurden in mit 10 % des fötalen Kälberserums und Antibiotika des RPMI-1640-Medium gehalten, bis das rekombinante Virus erschien (üblicherweise 10 bis 15 Tage nach der Elektroporation). Das rekombinante Virus enthaltender Zellkulturüberstand wurde geerntet und in Aliquots gelagert. Nach Bestimmung des Virustiters wurde die Virussuspension für Pharmakonresistenzuntersuchung verwendet.

Kreuzresistenzprofil der Testverbindungen

[1190] Die Kreuzresistenzprofile gegenwärtig verwendeter HIV-1-Protease-Inhibitoren wurden mit denen der neu erfundenen Verbindungen verglichen (Tabelle 2).

Tabelle 2
Kreuzresistenzprofil der HIV-1-Protease-Inhibitoren

Verbindung	EC ₅₀ [nM] WT HIV -1	Veränderung: Quotient der EC ₅₀ im Verhältnis zur WT HIV-1												
		8K ^a 46I 90M	46I 84A	10I 48V 54V 82A	46I 47V 50V	10R 46I 82T 84V	30N 50S 82I 88D	54V 71V 82S	10F 46I 71V 82T 90M	10I 48V 71V 82A 90M	48V 54V 71V 82S	10I 84V 71V 73S 90M	Gesamt- zahl re- sistenter Viren	
Amprenavir	20	1,25	14	2	38	4	0,8	4	13	2,5	2	10	4	
Nelfinavir	14	13	11	11,5	2	3	43	12	33	27	12	65	9	
Indinavir	15	4	10	15	nicht b.	7	1	10	13	28	23	43	8	
Ritonavir	15	34	18	20	13	47	2	20	32	22	>50	42	10	
Saquinavir	4	1	2,5	11	1	2,5	1	3	2,5	12	45	40	4	
Lopinavir	8	nicht bestimmt	9	nicht bestimmt	19	11	nicht b.	nicht b.	7,5	4,5	60	11	6	
Tipranavir	80	nicht bestimmt	1	0,4	0,5	5	0,5	3,5	3	0,3	2	nicht b.	1	
94-003	0,5	nicht bestimmt	8	0,5	29	nicht b.	0,4	3,5	nicht b.	nicht b.	nicht b.	8	3	
GS 16503	16	1,2	1	0,4	3,3	1	0,6	0,9	1	0,4	16	2	0	
GS 16571	22	1,8	1	0,3	0,8	0,6	0,7	0,6	0,8	0,2	0,2	0,9	0	
GS 16587	15	1,5	1	0,5	2	1	1	0,9	1	0,4	15	1	0	

^a. Im Zusammenhang mit der resistenzstehenden Mutationen, die in der viralen Protease vorliegen. Die hervorgehobenen Veränderungen stellen primäre Resistenzmutationen dar.

^b. Als Resistenz wird eine 5-fache und höhere Zunahme des EC₅₀-Wertes des mutanten Virus relativ zum Wildtyp-Virus betrachtet.

Plasma- und PBMC-Genetik nach intravenöser und oraler Verabreichung des Prodrugs an Beagles

[1191] Die Pharmakokinetik eines Phosphonatprodrugs GS77366 (P1-monoLac-iPr), seines aktiven Metabolits (Metabolit X, oder GS77568) und von GS8373 wurden nach intravenöser und oraler Verabreichung des Prodrugs an Hunden untersucht.

Dosisverabreichung und Probenentnahme

[1192] Die in vitro-Phase dieser Studie wurde in Übereinstimmung mit dem USDA Animal Welfare Act und der Public Health Service Policy an Humane Care and Use of Laboratory Animals durchgeführt und entsprach den Standards für Tierhaltung und -pflege, dem Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 7th Edition, Revised 1996. Alle Tierhaltungs- und Untersuchungsverfahren, in denen lebende Tiere beteiligt waren, wurden in einer Einrichtung durchgeführt, die von der Accreditation of Laboratory Animal Care – International (AAA-LAC) akkreditiert worden war.

[1193] Jedes Tier in einer Gruppe von 4 weiblichen Beagles erhielt eine Bolusdosis von GS77366 (P1-monoLac-iPr) intravenös zu 1 mg/kg in einer 40 % PEG 300, 20 % Propylenglykol und 40 % einer 5 %igen Dextrose enthaltenden Formulierung. Eine andere Gruppe von 4 weiblichen Beagles erhielt über eine Schlundsonde GS77366 in einer Dosierung von 20 mg/kg in einer 60 % Vitamin-E TPGS, 30 % PEG 400 und 10 % Propylenglykol enthaltenden Formulierung.

[1194] Blutproben wurden vor der Verabreichung und jeweils 5 Minuten, 15 Minuten, 30 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden, 8 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden nach der Verabreichung abgenommen. Aus jeder Probe wurde Plasma (0,5 bis 1 ml) gewonnen und bis zur Analyse bei –70 °C gelagert. Blutproben (8 ml) wurden auch nach 2, 8 und 24 Stunden nach der Verabreichung in Becton-Dickinson CPT Vacutainer-Röhrchen abgenommen. PBMCs wurden aus dem Blut durch 15-minütige Zentrifugation bei 1500 bis 1800 G isoliert. Nach der Zentrifugation wurde die PBMCs enthaltende Fraktion in ein konisches 15 ml-Zentrifugenröhrchen überführt, und die PBMCs wurden zweimal mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) ohne Ca²⁺ und Mg²⁺ gewaschen. Letzte Waschung des Zellpellets wurde bis zu einer Lösung bei –70 °C gehalten.

[1195] Messung des Prodrugs, des Metaboliten X und GS8373 in Plasma und den PBMCs Zur Plasmaprobenanalyse wurden die Proben durch eine nachfolgend umrissene Festphasenextraktion (SPE) aufgearbeitet. Speedisk C18-Festphasenextraktionskartuschen (1 ml, 20 mg, 10 µm von J.T. Baker) wurden mit 200 µl Methanol, gefolgt von 200 µl Wasser, konditioniert. Ein Aliquot von 200 µl Plasmaprobe wurde auf jede Kartusche aufgetragen, gefolgt von zwei Waschungsschritten mit jeweils 200 µl deionisierten Wassers. Die Verbindungen wurden in einem zweischrittigen Verfahren mit jeweils 125 µl Methanol aus den Kartuschen eluiert. Zu jedem Napf wurden 50 µl Wasser zugesetzt, und es wurde gemischt. Ein Aliquot von 25 µl des Gemischs wurde in einen ThermoFinnigan TSQ Quantum LC/MS/MS-System injiziert.

[1196] Die in der Flüssigchromatographie verwendete Säule war HyPURITY® C18 (50 × 2,1 mm, 3,5 µm) von Thermo-Hypersil. Die mobile Phase A enthielt 10 % Acetonitril in 10 mM Ammoniumformiat, pH 3,0. Die mobile Phase B enthielt 90 % Acetonitril in 10 mM Ammoniumformiat, pH 4,6. Die Chromatographie erfolgte mit einer Fließgeschwindigkeit von 250 µl/min unter isokratischen Bedingungen von 40 % mobiler Phase A und 60 % mobiler Phase B. Ausgewählte Reaktionsüberwachung (SRM) wurde verwendet, um GS77366, GS8373 und Metabolit X im positiven Ionisierungsmodus auf der Elektrospraysonde zu messen. Die Quantifizierungsgrenze (LOQ) war 1 nM für GS77366, GS8373 und GS77568 (Metabolit X) in Plasma.

[1197] Für die PBMC-Probenuntersuchung wurde phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) jedem PBMC-Pellet zugesetzt, um das gesamte Probenvolumen auf 500 µl pro Probe einzustellen. 150 µl-Aliquot aus jeder PBMC-Probe wurde mit einem gleichen Volumenmethanol gemischt, gefolgt vom Zusatz von 700 µl 1 %-iger Ameisensäure in Wasser. Das resultierende Gemisch wurde auf eine Speedisk C18-Festphasenextraktionskartusche (1 ml, 20 mg, 10 µm von J.T. Baker) aufgetragen, die wie zuvor konditioniert worden war. Die Verbindungen wurden nach 3-maliger Waschung der Kartusche mit 10 % Methanol mit Methanol eluiert. Das Lösungsmittel wurde unter einem Stickstoffstrom verdampft, und die Probe wurde in 150 µl 30%-igen Methanols rekonstituiert. Ein Aliquot von 75 µl der Lösung wurde zur LC/MS/MS-Analyse injiziert. Die Quantifizierungsgrenze lag bei 0,1 ng/ml in der PBMC-Suspension.

Pharmakokinetische Berechnungen

[1198] Die pharmakokinetischen Parameter wurden unter Verwendung von WinNonlin berechnet. Nichtkompartimentierte Analyse wurde für alle pharmakokinetischen Berechnungen verwendet. Die intrazellulären Konzentrationen wie in den PBMCs wurden aus den in der PBMC-Lösung gemessenen Konzentrationen anhand eines beschriebenen Volumens von 0,2 Picoliter/Zelle (B.L. Robins, R.V. Srinivas, C. Kim, N. Bischofberger und A. Fridland (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42, 612) berechnet.

Plasma- und PBMC-Konzentrationszeitprofile

[1199] Die Konzentrationszeitprofile von GS77366, GS77568 und GS8373 in Plasma und in PBMCs nach intravenöser Verabreichung von GS77366 wurden bei 1 mg/kg in Hunden verglichen. Die Daten zeigen, dass das Prodrug die aktiven Verbindungen (Metabolit X und GS8373) wirksam in Zellen übertragen können, die für die HIV-Replikation hauptverantwortlich sind, und dass die aktiven Verbindungen in diesen Zellen eine wesentlich größere Halbwertszeit als im Plasma haben.

[1200] Die pharmakokinetischen Eigenschaften der GS77568 in PBMCs nach oraler Verabreichung von GS77366 an Hunde werden mit denen von Nelfinavir und Amprenavir, zwei auf dem Markt befindlichen HIV-Proteaseinhibitoren, verglichen (Tabelle 3). Diese Daten zeigen, dass die aktive Verbindung (GS77568) aus dem Phosphonatprodrug nachhaltige Spiegel in PBMCs im Vergleich zu Nelfinavir und Amprenavir hat.

Tabelle 3

Vergleich von GS77568 mit Nelfinavir und Amprenavir in PBMCs nach oraler Verabreichung an Beagles.

Verbindung	Dosis	$t_{1/2}$ (Stunde)	AUC _(2-24 Stunden)
Nelfinavir	17,5 mg/kg	3,0 Stunden	33000 nM-Stunden
Amprenavir	20 mg/kg	1,7 Stunden	102000 nM-Stunden
GS77568	20 mg/kg von GS77366	> 20 Stunden	42200 nM-Stunden

Beispiel Sektion Z

Intrazellulärer Metabolismus/in vitro-Stabilität

1. Aufnahme und Persistenz in MT2-Zellen, ruhenden und stimulierten PBMCs

[1201] Die Proteaseinhibitor (PI)-Phosphonatpropharmaka durchlaufen schnelle Aufnahme in die Zellen und Metabolismus zu Säuremetaboliten einschließlich der Ausgangs-Phosphonsäure.

[1202] Infolge des Vorliegens von Ladungen sind die Säuremetaboliten in den Zellen erheblich persistenter als nichtgeladene Pls. Zur Abschätzung der relativen intrazellulären Spiegel der verschiedenen PI-Propharmaka wurden drei Verbindungen, die repräsentativ für die drei Klassen von Phosphonat-PI-Propharmaka waren – Bisamidatphosphonat, Monoamidat, Phenoxyphosphonat und Monolactatphenoxyphosphonat (**Fig. 1**) – eine Stunde bei einer Konzentration von 10 µM mit MT-2-Zellen, stimuliert und ruhenden peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) inkubiert (Pulsphase). Nach der Inkubation wurden die Zellen gewaschen, in dem Zellkulturmedium resuspendiert und 24 Stunden inkubiert (chase Phase). In einem bestimmten Zeitpunkt wurden die Zellen gewaschen, lysiert und die Lysate wurden durch HPLC mit UV-Detektion analysiert. Typischerweise wurden die Zelllysate zentrifugiert, und 100 µl des Überstands wurden mit 200 µl an 7,5 µM Amprenavir (Innerer Standard) in 80 % Acetonitril/20 % Wasser gemischt und in ein HPLC-System injiziert (70 µl).

HPLC-Bedingungen:

Analytische Säule: Prodigy ODS-3, 75 × 4,6, 3u + C18 guard at 40 °C.

Gradient:

Mobile Phase A: 20 mM Ammoniumacetat in 10 % ACN/90% H₂O

Mobile Phase B: 20 mM Ammoniumacetat in 70 % ACN/30% H₂O 30–100 % B in 4 Minuten, 100 % B über 2

Minuten hinweg, 30 % B über 2 Minuten hinweg bei 2,5 ml/Minute.

Laufzeit: 8 Minuten

UV-Detektion bei 245 nm

[1203] Die Konzentrationen intrazellulärer Metaboliten wurden berechnet an Zellvolumen von 0,2 µl/mL Zellen für PBMCs und 0,338 µl/mL (0,676 µl/ml) für MT-2-Zellen berechnet.

[1204] Chemische Strukturen ausgewählter Proteaseinhibitorphosphonatpropharmaka und intrazellulärer Metaboliten:

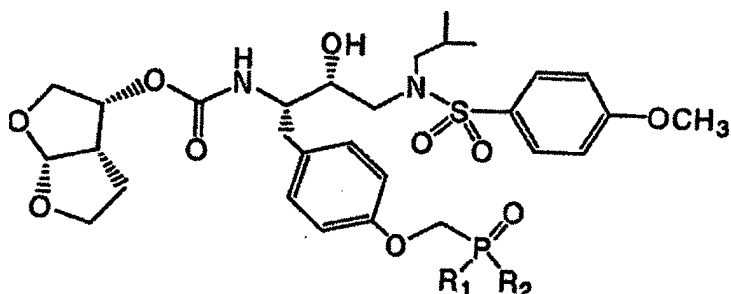


Tabelle 4

GS Nr.	R1	R2	EC ₅₀ (nM)
8373	OH	OH	4800 ± 1800
16503	HNCH(CH ₃)COOBu	HNCH(CH ₃)COOBu	6,0 ± 1,4
16571	OPh	HNCH(CH ₃)COOEt	15 ± 5
17394	OPh	OCH(CH ₃)COOEt	20 ± 7
16576	OPh	HNCH(CH ₂ CH ₃)COOEt	12,6 ± 4,8
Met X	OH	HNCH(CH ₃)COOH	> 10000
Met LX	OH	OCH(CH ₃)COOEt	1750 ± 354

[1205] Bei allen drei Verbindungen wurde in allen Zelltypen eine erhebliche Aufnahme und Umwandlung beobachtet (Tabelle 4). Die Aufnahme in die ruhenden_PBMCs war 2–3 mal größer als in den stimulierten Zellen. GS-16503 und GS-16571 wurden in Metabolit X und GS-8373 umgewandelt. GS-17394 wurde in den Metaboliten LX umgewandelt. Die scheinbaren intrazellulären Halbwertszeiten waren für alle Metaboliten in allen Zelltypen ähnlich (7–12 Stunden). Es wurde die Persistenz der Gesamtsäuremetaboliten der Proteaseinhibitorpropharmaka in stimulierten (A), ruhenden PBMCs (B) und MT-2-Zellen (C) (1 Stunde, 10 µm Puls, 24 Stunden Chase) beobachtet.

2. Aufnahme und Persistenz in stimulierten und ruhenden T-Zellen

[1206] Da HIV in erster Linie T-Lymphozyten befällt ist es wichtig, Aufnahme, Metabolismus und Persistenz der Metaboliten in menschlichen T-Zellen zu untersuchen. Um die relativen intrazellulären Spiegel der verschiedenen PI-Propharmaka einzuschätzen, wurden GS-16503, 16571 und 17394 in Konzentrationen von 10 µM 1 Stunde mit ruhenden und stimulierten T-Zellen inkubiert (Pulsphase). Die Propharmaka wurden mit einem Nichtpropharmaka PI, Nelfinavir, verglichen. Nach der Inkubation wurden die Zellen gewaschen, in dem Zellkulturmedium resuspendiert und 4 Stunden inkubiert (Chasephase). Zu einem bestimmten Zeitpunkt wurden die Zellen gewaschen und lysiert und die Lysate wurden HPLC mit UV-Detektion analysiert. Die Probenvorbereitung und Analyse waren den für MT-2-Zellen, ruhende und stimulierte PBMCs beschriebenen ähnlich.

[1207] Tabelle 5 zeigt die Spiegel der gesamten Säuremetaboliten und der korrespondierenden 5 Propharmaka in T-Zellen im Anschluss an Puls/Chase und fortgesetzte Inkubation. Bei T-Lymphozyten gab es signifikante Aufnahme in die Zellen und Metabolisierung. Es gab keinen erkennbaren Unterschied in der Aufnahme zwischen stimulierten und ruhenden T-Lymphozyten. Es gab eine signifikant höhere Aufnahme von Phosphonat-PIs als von Nelfinavir. GS-17394 zeigt höhere intrazelluläre Spiegel als GS-16571 und GS-16503. Das

Ausmaß der Umwandlung 10 in Säuremetaboliten variierte zwischen verschiedenen Propharmaka. GS-17395 zeigte das höchste Ausmaß an Umwandlung, gefolgt von GS-16503 und GS-16571. Im allgemeinen waren die Metaboliten ein Gemisch von gleichen Anteilen des Monophosphonsäuremetaboliten und von GS-8373, mit der Ausnahme von GS-17394, bei dem der Metabolit LX stabil war und kein GS-8373 gebildet wurde.

Tabelle 5

Intrazelluläre Spiegel der Metaboliten und des intakten Prodrugs nach kontinuierlicher und 1 Stunde Puls/4 Stunden Chase-Inkubation (10 µm/0,7 mL Zellen/1 ml) von 10 µm PI-Propharmaka und Nelfinavir mit ruhenden und stimulierten T-Zellen

Verbindung	Zeit (h)	Kontinuierliche Inkubation				1 Stunde Puls/4 Stunden Chase			
		Ruhende T-Zellen		Stimulierte T-Zellen		Ruhende T-Zellen		Stimulierte T-Zellen	
		Säuremetabolit (µm)	Prodrug (µm)	Säuremetabolit (µm)	Prodrug (µm)	Säuremetabolit (µm)	Prodrug (µm)	Säuremetabolit (µm)	Prodrug (µm)
16503	0	1180	42	2278	0	2989	40	1323	139
	2	3170	88	1083	116	1867	4	1137	31
	4	5262	0	3198	31	1054	119	1008	0
16571	0	388	1392	187	1417	1042	181	858	218
	2	947	841	1895	807	1170	82	1006	35
	4	3518	464	6147	474	1176	37	616	25
17394	0	948	1155	186	1194	4480	14	2818	10
	2	7231	413	3748	471	2898	33	1083	51
	4	10153	167	3867	228	1548	39	943	104
	0		101		86		886		1239
Nelfinavir	2		856		846		725		770
	4		992		1526		171		544

3. PBMC-Aufnahme und Metabolismus ausgewählter PI-Propharmaka nach 1-stündiger Inkubation mit MT-2-Zellen bei Konzentrationen von 10, 5 und 1 µm

[1208] Um zu bestimmen, ob Zellaufnahme und Metabolismus konzentrationsabhängig sind, wurden ausgewählte PIs mit 1 ml MT-2-Zellsuspension (2,74 mm Zellen/ml) über 1 Stunde hinweg bei 37 °C bei 3 verschiedenen Konzentrationen inkubiert: 10, 5 und 1 µm. Nach der Inkubation wurden die Zellen zweimal mit dem Zellkulturmedium gewaschen, lysiert und unter Verwendung von HPLC mit UV-Detektion gemessen. Die Probenvorbereitung entsprach den für MT-2-Zellen, ruhende und stimulierte PBMCs beschriebenen. Die intrazellulären Konzentrationen wurden berechnet anhand der Zellzahl, einem veröffentlichten Einzelzellvolumen von 0,338 pl für MT-2-Zellen und Analytenkonzentrationen in Zelllysaten. Die Daten sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Aufnahme aller drei PIs in MT-2-Zellen scheint im 1 bis 10 µm-Bereich konzentrationsunabhängig zu sein. Der Metabolismus (Umwandlung in Säuremetaboliten) schien für GS-16503 und GS-16577 konzentrationsabhängig (3-fache Steigerung bei 1 µm gegenüber 10 µm), 15 aber für GS 17394 (Monolactat) unabhängig zu sein. Die Umwandlung eines jeweiligen Metaboliten X in GS-8373 war sowohl für GS-16503 als auch GS-16577 konzentrationsunabhängig (für den Metaboliten LX von GS-17394 wurde keine Umwandlung beobachtet).

Tabelle 6

Aufnahme und Metabolismus ausgewählter PI-Propharmaka nach einstimmiger Inkubation mit 20 MT-2-Zellen bei 10, 5 und 1 μm

Verbindung	Extrazelluläre Konzentration, μm	Konzentration des zellassoziierten Prodrugs und seiner Metaboliten, μm				Umwandlung in Säuremetaboliten
		Metabolit X	GS-8373	Prodrug	Gesamt	
GS-17394	10	1358	0	635	1993	68
	5	916	0	449	1365	67
	1	196	0	63	260	76
GS-16576	10	478	238	2519	3235	22
	5	250	148	621	1043	40
	1	65	36	61	168	64
GS-16503	10	120	86	1506	1712	12
	5	58	60	579	697	17
	1	12	18	74	104	29

* Für GS-16576 ist der Metabolit X Monoaminobuttersäure.

4. PBMC-Aufnahmemetabolismus ausgewählter PI-Propharmaka nach 1-stündiger Inkubation in menschlichem Vollblut bei 10 μm

[1209] Zur Abschätzung der relativen intrazellulären Spiegel der verschiedenen PI-Propharmaka unter Bedingungen, die die in vivo-Umgebung simulieren, wurden für die drei Klassen der Phosphonat-PI-Propharmaka repräsentative Verbindungen – Bisamidatphosphonat (GS-16503), Monoamidatphenoxyphosphonat (GS-16571) und Monolactatphenoxyphosphonat (GS-17394) – 1 Stunde bei 37 °C in einer Konzentration von 10 μm mit unbehandeltem menschlichem Vollblut inkubiert. Nach der Inkubation wurden PBMCs isoliert und lysiert, und die Lysate wurden durch HPLC mit UV-Detektion analysiert. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 7 dargestellt. Es gab nach der Inkubation mit Vollblut signifikante Zellaufnahme und Metabolismus. Es gab keinen erkennbaren Unterschied in der Aufnahme zwischen GS-16503 und GS-16571. GS-17394 zeigte signifikant höhere intrazelluläre Spiegel als GS-16571 und GS-16503.

[1210] Das Ausmaß der Umwandlung in Säuremetaboliten variiert nach 1-stündiger Inkubation zwischen den Propharmaka. GS-17394 zeigte das höchste Ausmaß der Umwandlung, gefolgt von GS-16503 und GS-16571 (Tabelle 7). Im allgemeinen waren die Metaboliten ein äquimolares Gemisch des Monophosphonsäuremetaboliten von GS-8373 (Ausgangssäure) mit der Ausnahme von GS-17394, bei dem Metabolit LX stabil war und kein GS-8373 gebildet wurde.

Tabelle 7

PBMC-Aufnahme und Metabolismus ausgewählter PI-Propharmaka nach 1-stündiger Inkubation bei 10 μm in menschlichem Vollblut (Mittelwert \pm Standardabweichung, N = 3)

GS Nr.	Intrazellulärer Prodrug-Metabolitenkonzentration, μm			Wichtigste intrazelluläre Metaboliten
	Säuremetabolit	Prodrug, μm	Gesamt, μm	
16503	279 \pm 47	61 \pm 40	340 \pm 35	X, GS-8373
16571	319 \pm 112	137 \pm 62	432 \pm 208	X, GS-8373
17394	629 \pm 303	69 \pm 85	698 \pm 301	LX

* Intrazelluläres Volumen von PBMCs = 0,2 µl/min

5. Verteilung von PI-Prophearmaka bei PBMC

[1211] Zum Vergleich der Verteilung und Persistenz von PI-Phosphonatpropharmaka mit denen von Nicht-Prophearmaka-PIs wurden GS-16503, GS-17394 und Nelfinavir 1 Stunde bei 10 µm mit PBMCs inkubiert (Pulsphase). Nach der Inkubation wurden die Zellen gewaschen, in dem Zellkulturmedium resuspendiert und 20 Stunden weiter inkubiert (Chase-Phase). An bestimmten Zeitpunkten wurden die Zellen gewaschen und ly-siert. Das Zellzytosol wurde von den Membranen durch Zentrifugation bei 9000 xg getrennt. Sowohl Zytosol als auch Membranen wurden mit Acetonitril extrahiert und durch HPLC mit UV-Detektion analysiert.

[1212] Tabelle 8 stellt die Spiegel der gesamten Säuremetaboliten und korrespondierenden Propharmaka in Zytosol und Membranen vor und nach der 22-stündigen Chase-Periode dar.

[1213] Beide Propharmaka zeigten komplette Umwandlung in die Säuremetaboliten (GS-8373 und X für GS-16503 beziehungsweise LX für GS-17394). Die Spiegel der Säuremetaboliten der PI-Phosphonatpropharmaka in der Zytosolfraktion waren 2–3 mal größer als diejenigen in der Membranfraktion nach dem einstündigen Puls und 10 mal größer nach dem 22-stündigen Chase. Nelfinavir lag nur in der Membranfraktion vor. Die GS-17394-Aufnahme war ungefähr 3 Mal größer als die von GS-16503 und 30 mal größer als die von Nelfinavir. Die Metaboliten waren ein äquimolares Gemisch von Metabolit X und GS-8373 (Ausgangssäure) für GS-16503 und lediglich Metabolit LX für GS-17394.

Tabelle 8

Aufnahme und intrazelluläre Verteilung von Metaboliten und intakten Propharmaka nach kontinuierlicher und 1 Stunde Puls/22 Stunden Chase-Inkubation von 10 µm PI-Prophearmaka und Nelvinavir mit ruhenden PBMCs.

GS Charge	Zelltyp	Fraktion	Zellassozierte Pls, pmol/min Zellen			
			1 Stunde Puls/0 Stunden Chase		1 Stunde Puls/22 Stunden Chase	
			Säuremeta-boliten	Propharma-ka	Säuremeta-boliten	Propharma-ka
GS-16503	PBMC	Membran	228	0	9	0
GS-16503	PBMC	Zytosol	390	0	130	0
GS-17394	PBMC	Membran	335	0	26	0
GS-17394	PBMC	Zytosol	894	0	249	0
Nelfinavir	PBMC	Membran		42		25
Nelfinavir	PBMC	Zytosol		0		0

[1214] Aufnahme und Verteilung der Metaboliten und der intakten Propharmaka nach 1 Stunde Puls/22 Stunden Chase-Inkubation von 10 µm PI-Prophearmaka und Nelfinavir mit ruhenden PBMCs wurde gemessen.

6. PBMC-Extrakt/Hundeplasma/Menschenserum-Stabilität ausgewählter PI-Prophearmaka

[1215] Der in vitro-Metabolismus und die Stabilität der PI-Phosphonatpropharmaka wurden in PBMC-Extrakt, Hundeplasma und Menschenserum bestimmt (Tabelle 9). Die nachfolgend aufgeführten biologischen Proben (120 µl) wurden in einen 8-Röhrchen-Streifen übertragen, der in einem 37 °C Aluminiumheizblock/halter platziert wurde, und wurden 5 Minuten bei 37 °C inkubiert. Aliquots (2,5 µl) der Lösung, die 1 mM der Testverbindung in DMSO enthielt, wurden in einen frischen 8-Röhrchen-Streifen übertragen, und in den 37 °C Aluminiumheizblock/halter platziert. 60 µl Aliquots von 80 % Acetonitril/20 % Wasser, die 7,5 µm Amprenavir als internen Standard für die HPLC-Analyse enthielten, wurden in fünf 8-Röhrchen-Streifen gefüllt und vor der Verwendung auf Eis gehalten/gekühlt. Eine enzymatische Reaktion wurde begonnen, indem man 120 µl der Aliquots einer biologischen Probe dem Streifen mit den Testverbindungen zusetzte, wobei man eine Multikanalpipette verwendete. Der Streifen wurde sofort durch Vortex gemischt, und eine Probe des Reaktionsgemisches (20 µl) wurde entnommen und in den Internal Standard/ACN-Streifen übertragen. Die Probe wurde als Nullzeitpunktprobe betrachtet (tatsächlich war die Zeit 1–2 Minuten). Dann wurden an bestimmten Zeitpunkten Proben (20 µl) des Reaktionsgemisches entnommen und in den korrespondierenden IS/ACN-Streifen übertra-

gen. Typische Probenentnahmezeiten waren 6, 20, 60 und 120 Minuten. Wenn Proben für alle Zeitpunkte entnommen worden waren, wurde ein 80 µl Wasseraliquot jedem Röhrchen zugesetzt, und die Streifen wurden 30 Minuten bei 3000 xg zentrifugiert. Die Überstände wurden durch HPLC unter den folgenden Bedingungen analysiert:

Säule: Inertsil ODS-3, 75 × 4,6 mm, 3 µm bei 40 °C.

Mobile Phase A: 20 mM Ammoniumacetat in 10 % ACN/90 % Wasser

Mobile Phase B: 20 mM Ammoniumacetat in 70 % ACN/30 % Wasser

Gradient: 20 % B bis 100 % B in 4 Minuten, 2 Minuten 100 % B, 2 Minuten 20 % B

Fließgeschwindigkeit: 2 ml/min

Detektion: UV bei 243 nm

Laufzeit: 8 Minuten

Die gemessenen biologischen Proben waren folgende:

[1216] Der PBMC-Zellextrakt wurde aus frischen Zellen unter Verwendung einer Abwandlung eines publizierten Verfahrens (A. Pompon, I. Lefebvre, J-L. Imbach, S. Kahn und D. Farquhar, Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 5, 91–98 (1994)) hergestellt. Zusammengefasst wurde der Extrakt wie folgt hergestellt: Die Zellen wurden durch Zentrifugation (1000 g, 15 Minuten, Raumtemperatur) von ihrem Kulturmedium getrennt. Der Rückstand (ungefähr 100 µl, $3,5 \times 10^8$ Zellen) wurde in 4 ml eines Puffers (0,010 M HEPES, pH 7,4, 50 mM Kaliumchlorid 5 mM Magnesiumchlorid und 5 mM dl-Dithiothreitol resuspendiert und mit Ultraschall behandelt. Das Lysat wurde zentrifugiert (9000 g, 10 Minuten, 4 °C), um die Membran zu entfernen. Die obere Schicht (0,5 mg Protein/ml) wurde bei –70 °C gelagert. Das Reaktionsgemisch enthielt den Zellextrakt mit einer Konzentration von ungefähr 0,5 mg Protein/ml.

[1217] Menschenserum (gepooltes normales Menschenserum von George King Biomedical Systems, Inc.). Die Proteinkonzentration im Reaktionsgemisch betrug ungefähr 60 mg Protein/ml.

[1218] Hundeplasma (gepooltes normales Hundeplasma (EDTA) von Pel Freez, Inc.). Die Proteinkonzentration beim Reaktionsgemisch betrug ungefähr 60 mg Protein/ml.

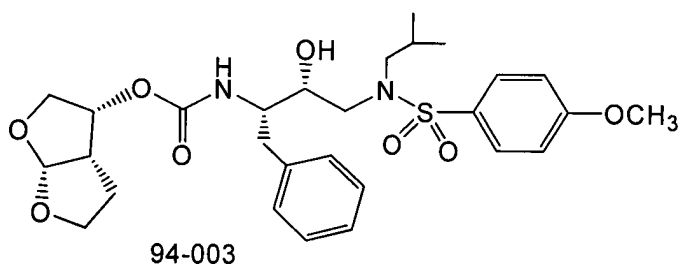
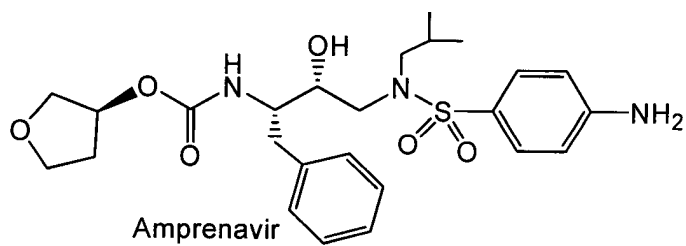
Tabelle 9

Der PBMC Extrakt/Hundeplasma/Menschenserum-Stabilität von ausgewählten PI-Propharmaka

GS Charge	PBMC Extrakt ¹ T _{1/2} , Minute	Hundeplasma T _{1/2} , Minute	Menschenserum T _{1/2} , Minute	HIV EC ₅₀ (nM)
16503	2	368	>>400	6,0 ± 1,4
16571	49	126	110	15 ± 5
17394	15	144	49	20 ± 7

Tabelle 10: Enzymatische und zelluläre Daten

Formel II ALPPI-Aktivität



Ki [pM]

≤ 10	+++
> 10 to ≤ 100	++
> 100 to ≤ 1,000	+
> 1,000	–

EC₅₀ [nM]

≤ 50	+++
> 50 to ≤ 500	++
> 500 to ≤ 5,000	+
> 5,000	–

150V- und 184V/L90M- rel. Änderung

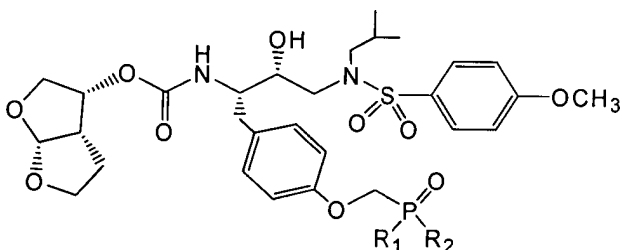
> 30	+++
> 10 to ≤ 30	++
> 3 to ≤ 10	+
≤ 3	–

CC₅₀ [μM]

≤ 5	++
> 5 to ≤ 50	+
> 50	–

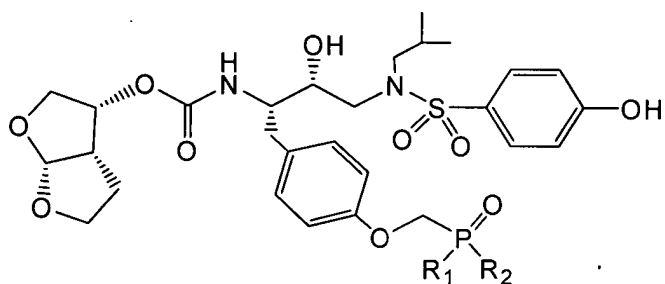
Verbindung	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	150V (#1) rel. Ände- rung	150V (#2) rel. Ände- rung	184V/L90 M rel. Ände- rung	CC ₅₀ (µM)
Saquinavir	++	+++	–	–	+++	
Nelfinavir	+	+++	–	+	+++	
Indinavir	+	+++	–	+	+++	
Ritonavir	++	+++	++	++	+++	
Lopinavir	++	+++	++	+++	++	
Amprenavir	+	+++	+++	+++	++	–
Atazanavir	++	+++	–	–	+++	
Tipranavir	++	++	–	–	+	
94-003	+++	+++	+++	+++	++	+
TMC 114	+++	+++	++	++	–	

P1 - Phosphonsäure und Ester



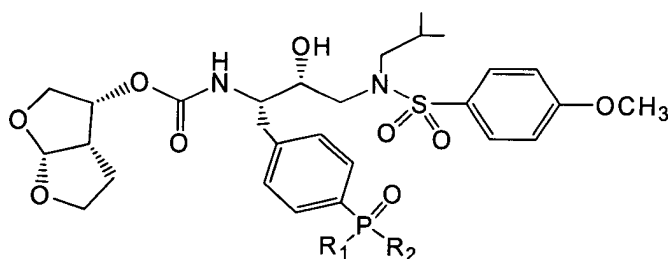
R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Ände- rung	184V/L90 M rel. Ände- rung	CC50 (μM)
OH	OH	+++	+	–	–	–
OMe	OMe	++	+++			
OEt	OEt	+++	+++	–	–	+
OCH2CF3	OCH2CF3	++	–			
OiPr	OiPr	++	+++	–	–	
OPh	OPh		+++			
OMe	OPh	++	+++			
OEt	OPh	+++	+++			
OBn	OBn	++	+++			
OEt	OBn	++	+++			+++
OPoc	OPoc		+			
OH	OEt		+++			
OH	OPh	+++	–			
OH	OBn		+	–	–	

P1 - Phosphonsäure und Ester

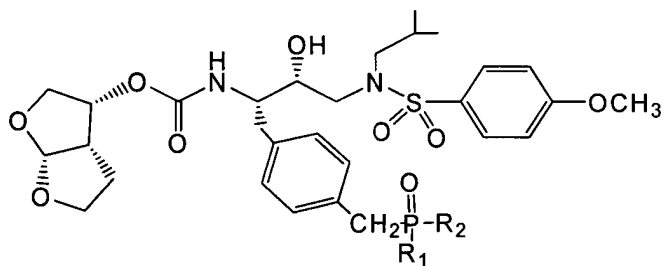


R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
OH	OH	+++	+			
Et	Et	+++	+++			

P1 - Direkte Phosphonsäure und Ester

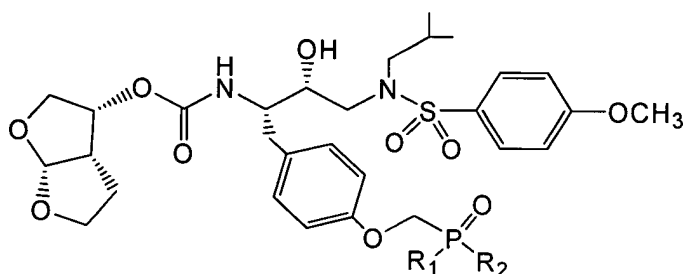


R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
OH	OH	++	–			
OEt	OEt	+++	+++	+	–	

P1 - CH₂ - Phosphonsäure und Ester

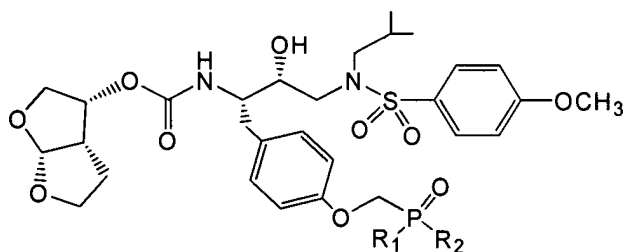
R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
OE	OE	+++	+++	+	+	

P1 - P - Bisamidate



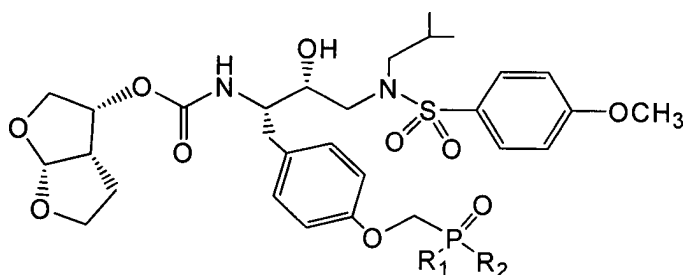
R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
NHEt	NHEt	+++	++	–	–	–
Gly-Et	Gly-Et	++	++			
Gly-But	Gly-But	+++	+++			
Ala-Et	Ala-Et	++	++		–	–
Ala-Bu	Ala-Bu	++	+++	+	–	
Aba-Et	Aba-Et	+++	+++			
Aba-Bu	Aba-Bu	+++	+++	++	+	
Val-Et	Val-Et	+	+++	–	–	
Leu-Et	Leu-Et	++	+++			
Leu-Bu	Leu-Bu	++	++	+	+	
Phe-Et	Phe-Et		+++			
Phe-But	Phe-But		+++			

P1 - P - Bislactate



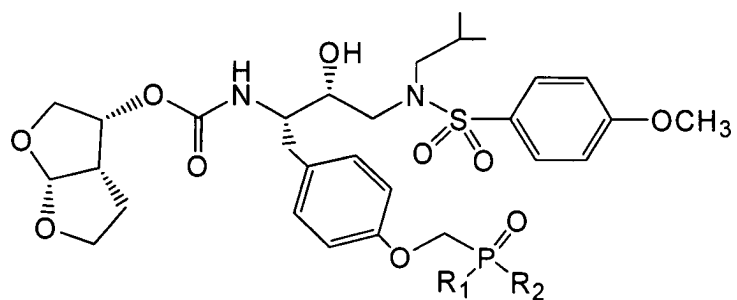
R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Ände- rung	184V/L90 M rel. Ände- rung	CC50 (µM)
Glc-Et	Glc-Et	+++	+	–	–	
Lac-Et	Lac-Et	++	++	–	–	
Lac-iPr	Lac-iPr	++	+++		–	

P1 - P - Monoamidate



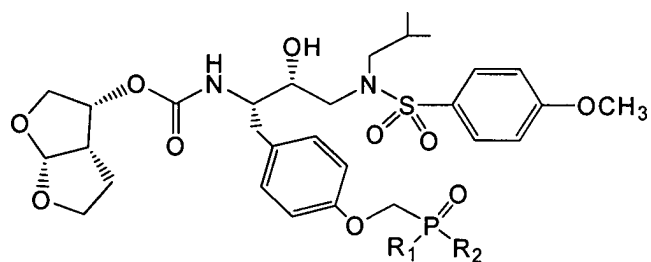
R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Ände- rung	184V/L90 M rel. Ände- rung	CC50 (µM)
OPh	Gly-Bu	++	++	–	–	
OPh	Ala-Me	++	+++		–	
OPh	Ala-Et	+++	+++	–	–	
OPh	Ala-iPr	++	+++	–	–	
OPh	Ala-iPr	+++	+++			
OPh	Ala-iPr	++	+++			
OPh	(D)Ala-iPr	++	+++		–	
Ph	(D)Ala-iPr	+++	+++			
OPh	(D)Ala-iPr	+++	+++			
OPh	Ala-Bu	++	+++	–	–	
OPh	Ala-Bu	++	+++	–		
OPh	Ala-Bu	++	+++	–		
OPh	Aba-Et		+++			
OPh	Aba-Et		+++	–	–	
OPh	Aba-Et		++		–	
OPh	Aba-Bu		+++	+	–	
OPh	Aba-Bu		++	–	–	
OBn	Ala-Et	+++	+++	–		
OH	Ala-OH	+++	–			
OH	Ala-Bu		–			

P1 - P - Monolactate (1)



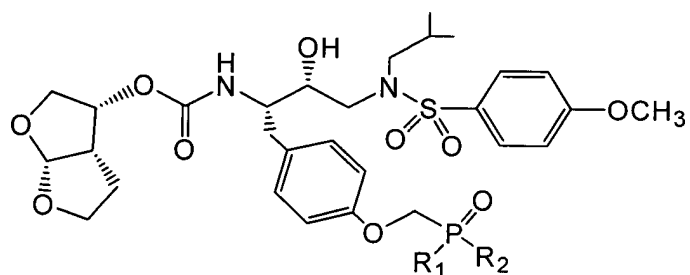
R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	150V (#2) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
OPh	Gic-Et	+++	+++	–		–	
OPh	Lac-Me		++	–			
OPh	Lac-Et		+++	–	+	–	+
OPh	Lac-Et	+++	+++	–		–	
OPh	Lac-Et	++	+++	–		–	
OPh	Lac-iPr	++	+++	–		–	
OPh	Lac-iPr	+++	+++				
OPh	Lac-iPr	++	+++				
OPh	Lac-Bu	++	++			–	
OPh	Lac-Bu	++	++				
OPh	Lac-Bu	++	++				
OPh	Lac-EtMor		–				
OPh	Lac-PrMor		–				
OPh	(R)Lac-Me	+++	+++				
OPh	(R)Lac-Et	+++	+++	–		–	
OEt	Lac-Et		++				
OCH ₂ CF ₃	Lac-Et		++				
OBn	Lac-Bn	++	++				
OBn	(R)Lac-Bn						
OH	Lac-OH	+++	+			–	
OH	(R)Lac-OH	++	+			–	

P1 - P - Monolactate (2)

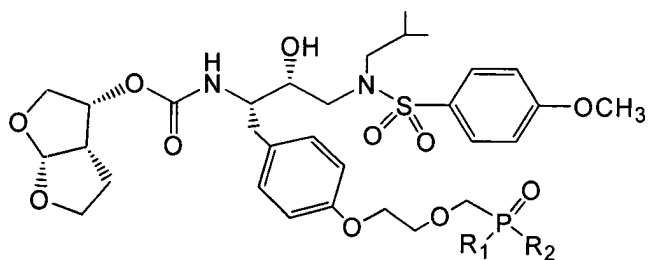


R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
OPh	Misch-Hba-Et	++	+++	+	–	
OPh	(S)Hba-Et	+	+++			
OPh	(S)Hba-tBu		+++			
OH	(S)Hba-OH	++				
OPh	(R)Hba-Et		+++			
OPh	(S)Me-But-Et		+++			
OPh	(R)Me-But-Et		+++			
OPh	DiMe-Pro-Me	++				
OPh	(S)Lac-Et-Mor		–			
OPh	(S)Lac-PrMor		–			
OPh	(S)Lac-Et-Pip		++	–	–	

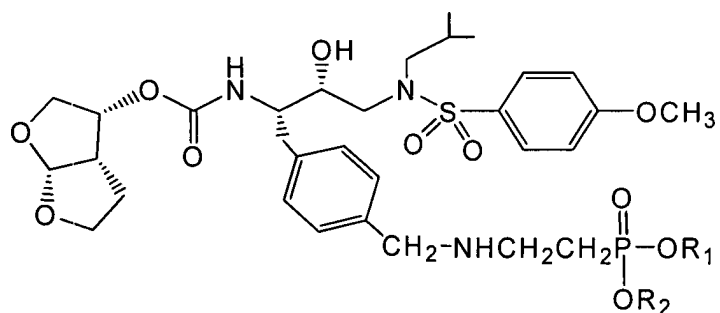
P1 - P - Monolactate (3)



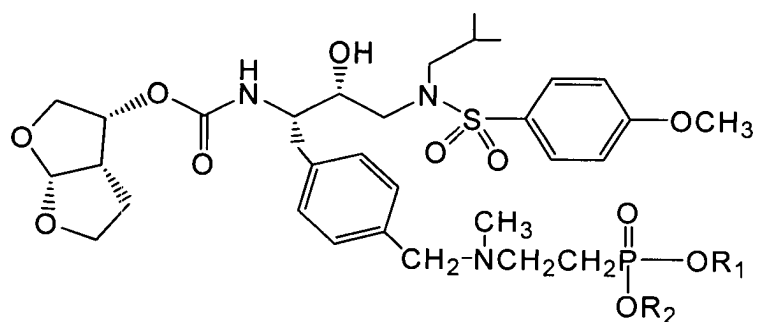
R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Ände- rung	184V/L90 M rel. Ände- rung	CC50 (µM)
OPh-o-i-But	(S)Lac-Et		+++			
OPh-p-n-Oct	(S)Lac-Et		++			
OPh-p-n-But	(S)Lac-Et		+++			
OPh-m-CO OBn	(S)Lac-Et		++			
OPh-m-CO- OH	(S)Lac-Et		++			
OPh-m-CH2 OH	(S)Lac-Et		++	–	–	
OPh-m-CH2 NH2	(S)Lac-Et	++	++			
OPh-m-CH2 NMe2	(S)Lac-Et		+			
OPh-m-CH2 Mor	(S)Lac-Et		++	–	–	
OPh-m-CH2 Pip	(S)Lac-Et		++			
OPh-m-CH2 NMeC20M	(S)Lac-Et		++			
OPh-o-OEt	(S)Lac-Et		+++			
ONMe2	(S)Lac-Et		++			
OPip	(S)Lac-Et		+			
OMor	(S)Lac-Et		–			

P1 - C₂H₄ - P - Monolactate

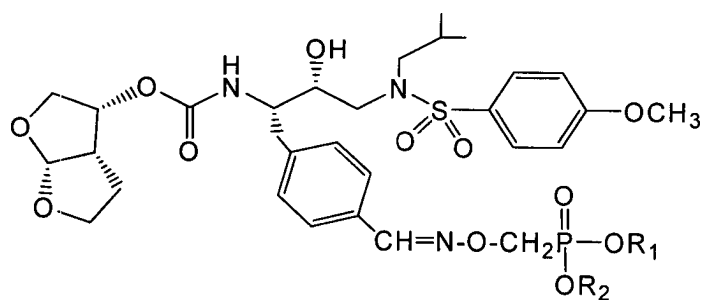
R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Ände- rung	184V/L90 M rel. Ände- rung	CC50 (µM)
-OC2H4OBn			+++			
OEt	OEt		+++	–	–	
OPh	Lac-Et		++	–	–	
OH	OH	++				
OH	Lac	++				

P1 - CH₂N - P - Diester und Monolactat (1)

R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	150V (#2) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
Et	Et	++	+++		–		
H	H	++	–		+		
Ph	Lac-Et		++	–	++	–	
Ph	Lac-Et		+		+	–	
Ph	Lac-Et		+		++	–	
Ph	Aba-Et		+		+	–	
Ph-oEt	Lac-Et	++	++	–	++	–	
Ph-dM	Lac-Et		+++		+	+	
Ph-dM	Lac-Pr		+++				
H	Lac	++					
Ph	Hba-Et		++		++	–	
Ph	Hba-Et		++		++	–	+
Ph	Hba-Et		++		++	–	
H	Hba	+					

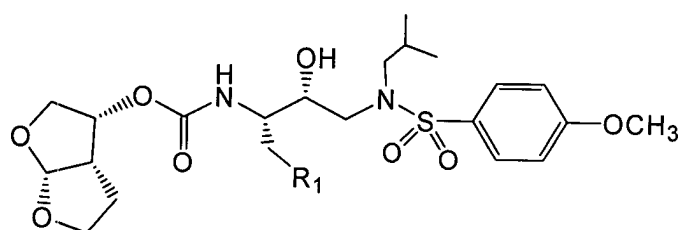
P1 - CH₂N - P - Diester und Monolactat (2)

R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
Ph	Lac-Et	+	++	+	+	
H	H	++				

P1 - CH₂N - P - Diester und Monolactat (3)

R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
Et	Et	++	+++		–	

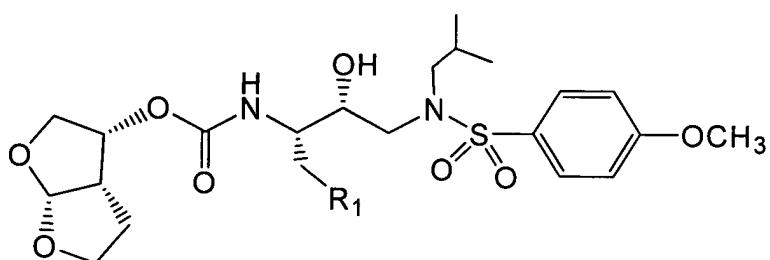
P1 - N - P1 - Phosphonsäure und Ester (1)

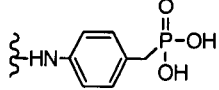
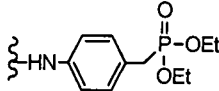
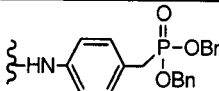
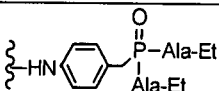
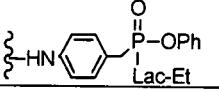
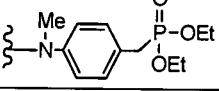
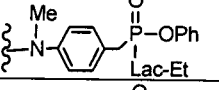
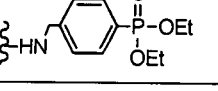


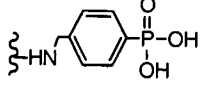
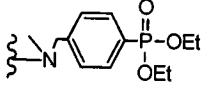
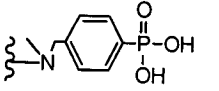
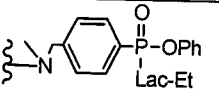
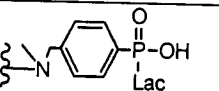
R1	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC ₅₀ μM
	-	++			
	-	++			
	-				
	++	+++		+	
		-			
	-				
	+	++			

	++	+++		+	
		-			
		-			
	-				
	+	+++		+	

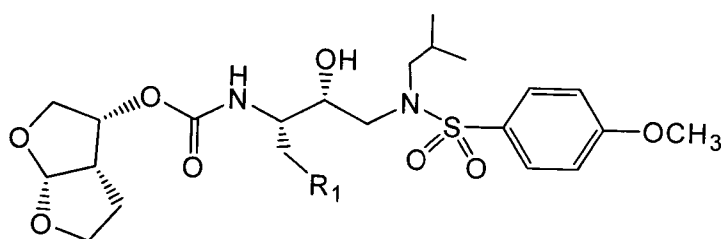
P1 - N - P1 - Phosphonsäure und Ester (2)



R1	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC ₅₀ μM
	+	+		+	
	++	+++		+	
	++	+++			
	++	++		-	
		+++			
	++	+++		+	
		+++		-	
	-	+++		++	

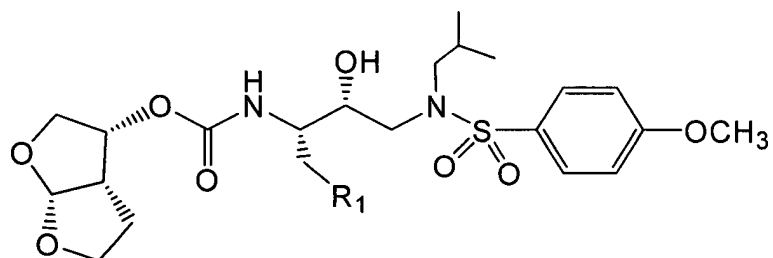
	-				
	+	+++	+++	-	
	-				
		+++	++	+	
	-				

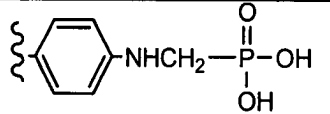
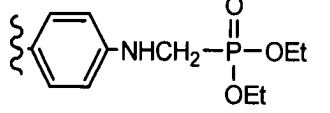
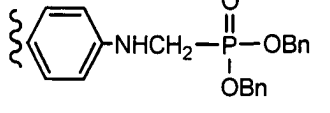
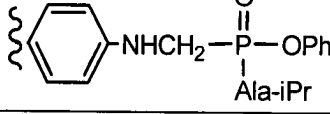
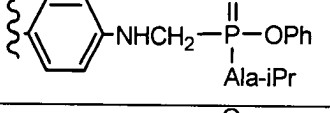
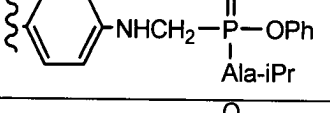
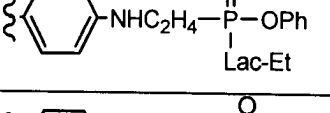
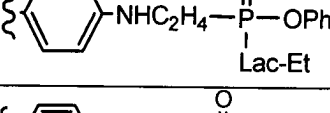
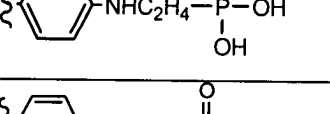
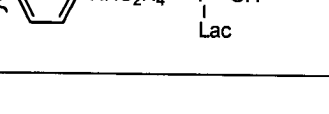
P1 - N - P1 - Phosphonsäure und Ester (3)



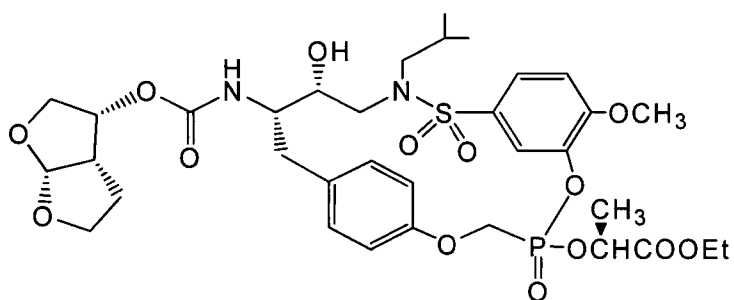
R1	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) rel. Ände- rung	I84V/L90M rel. Ände- rung	CC ₅₀ μM
	++	+++	+	+	
	+	++	+	+	
	+	++	+	+	
	+				
	-	-			

P1 - N - P1 - Phosphonsäure und Ester (4)



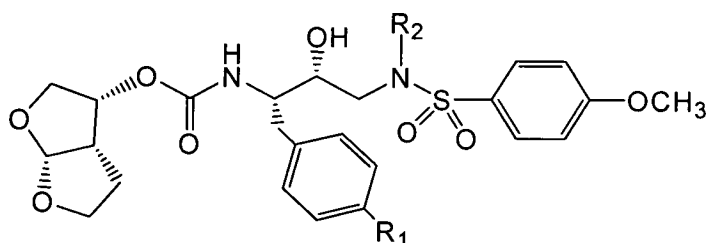
R1	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) Fold- change	I84V/L90M Fold- change	CC ₅₀ μM
	+++				
	+++	+++	-	-	
	++	+++	+	-	
	++	+++			
	++	++			
	+++	+++			
		+++	++	-	
		+++	++	-	
	++				
	++				

P1 - P - zyklisches Monolactat



R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
		n.best.	n.best.			
		n.best.	n.best.			

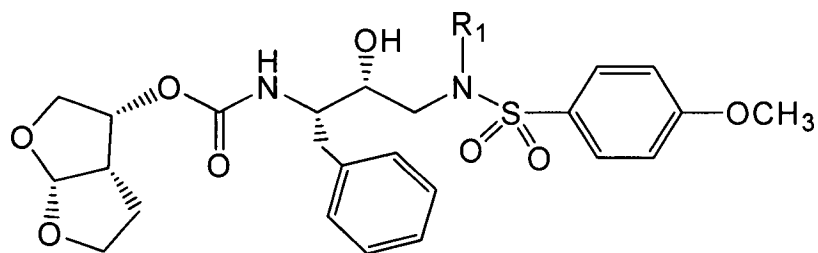
P1 - N - P1 – Phosphonsäure und Ester



R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC ₅₀ μM
CH ₃		++	+++	++	+	
OH			+++	–	–	
CH ₂ OH		+++	+++	–	–	
OBn		+++	+++	–	–	
OH		–	++	–	–	
OBn		–	+++		–	
		–	–	+	+	
		+	++	+	+	
OH		–	–			
		++	–			

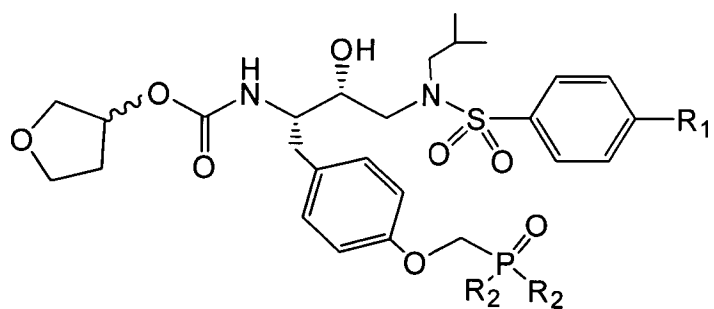
		++	–			
		++	++			
		+	–			

P1' - Phosphonsäure und Ester



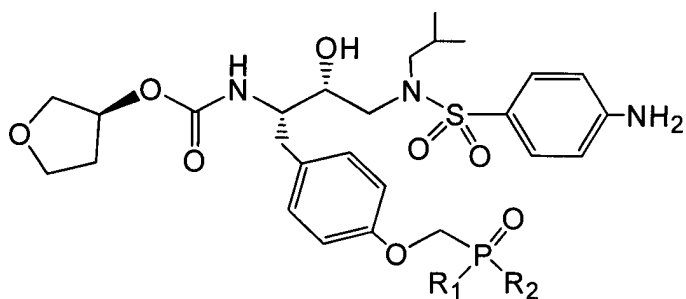
R1	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC ₅₀ μ M
	++	+++	+++	+++	
	+++	+++	+++	+++	
	++	+		+++	
	+++	+++		+++	
	+++	+++		++	
	++	++	++	++	
	++	+++	+++	+++	

P2 - Monofuran - P1-Phosphonsäure und Ester



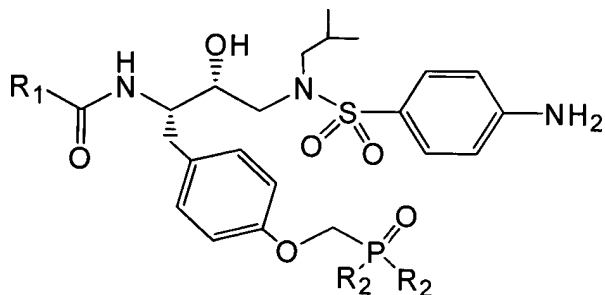
R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
OMe	OH		–	+++	+++	
OMe	OEt	+++	+++	+++	++	
OMe	OBn		+++	++	++	
OMe	Phenol	+++	+++	+++	+	
OMe	OEt	++	+++	+++	++	
NH2	Phenol	+	++	+	–	
NH2	OH		–		+	
NH2	OBn	++	++		+	

P2 - Monofuran - P1 - P - Monoamidate



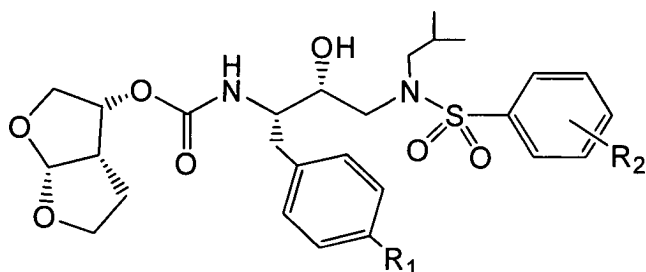
R1	R2	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90 M rel. Änderung	CC50 (μM)
OPh	Ala-iPr	++	++		+	
OPh	Ala-iPr	++	++			
OPh	Ala-iPr	+	++			

P2 - Andere Modifikationen - P1 - Phosphonsäure und Ester



R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC ₅₀ μ M
	phenyl	+	+++	+++	++	
	phenol	+	++	++	+	
	OH	–	–	++	–	
	OBn	+	++	+	–	
	phenyl	+	++	+++	+	
	OH	+	–	++	+	
	OBn	+	++	+++	+	
	phenyl	–	++		++	
	phenol	+	+		–	
	OH	+	–	–	–	
	OBn	++	++	+	–	

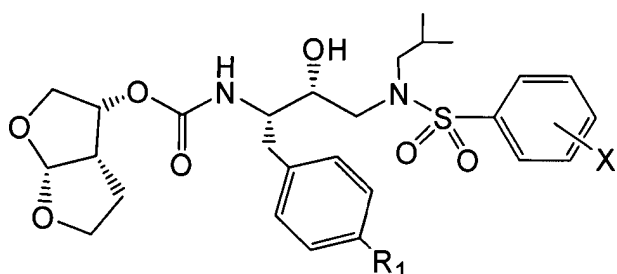
P2'-Amino-P1-Phosphonsäure und Ester



R1	R2	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC ₅₀ μ M
OH	<i>p</i> -NH ₂	++	++	–	–	
	<i>p</i> -NH ₂	++	–	+	–	
	<i>p</i> -NH ₂	++	+++		–	
	<i>p</i> -NO ₂	++	+++		–	
	<i>p</i> -NH ₂ t	++	+++		–	

	<i>p</i> -NH ₂	++	+++	—	—	
OH	<i>m</i> -NH ₂	++	++		—	
	<i>m</i> -NH ₂	++	+		—	
	<i>m</i> -NH ₂	++	++		—	
	<i>m</i> -NH ₂	++	+++	—	—	
	<i>m</i> -NH ₂	+	++	—	—	
	<i>m</i> -NH ₂	++	++			
	<i>m</i> -NH ₂	+	++			

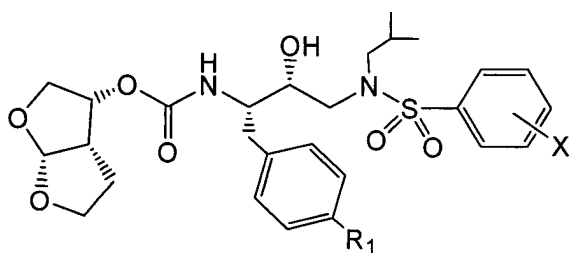
P2 substituierte - P1 - Phosphonsäure und Ester (1)



R1	X	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC ₅₀ μM
	<i>p</i> -OH	+++	+			
	<i>p</i> -OH	+++	+++			
	<i>p</i> -OH	++				
	<i>p</i> -OH		+++		—	
	<i>p</i> -OBn		++			
	<i>p</i> -OBn		—			
	<i>p</i> -H	++	—			
	<i>p</i> -H	++	+++		+	
	<i>p</i> -H		+++	+	+	
	<i>p</i> -H		++			
	<i>p</i> -H	++				
	<i>p</i> -F	++	+			

	<i>p</i> -F	++	+++		+	
	<i>p</i> -F		+++	+	+	
	<i>p</i> -F		++	+	+	
	<i>p</i> -F	++				
	<i>p</i> -CF ₃	+++	+			
	<i>p</i> -CF ₃	++	+++		—	
	<i>p</i> -OCF ₃	++	+			
	<i>p</i> -OCF ₃	++	+++		+	
	<i>p</i> -CN	++	+++		—	
	<i>p</i> -Pip	—	—			
	<i>p</i> -Pip-Me	—	—			

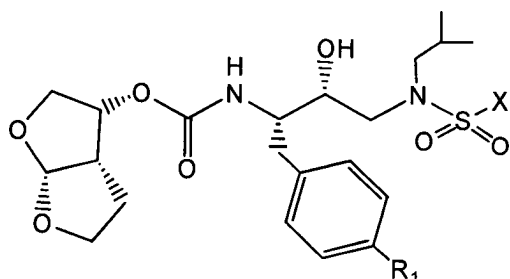
P2 substituierte - P1 - Phosphonsäure und Ester (2)



R1	X	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC ₅₀ μM
	<i>m</i> -Py	++	+++			
	<i>m</i> -Py	++				
	<i>m</i> -Py	++	++	+	—	
	<i>m</i> -Py	++	++			
	<i>m</i> -Py	++				
	<i>m</i> -Py-Me ⁺		+			
	<i>m</i> -Py-Me ⁺		++			
	<i>m</i> -Py-oxide		++			
	<i>m</i> -Py-oxide	++				
	<i>m</i> -Py-oxide	++	++		—	

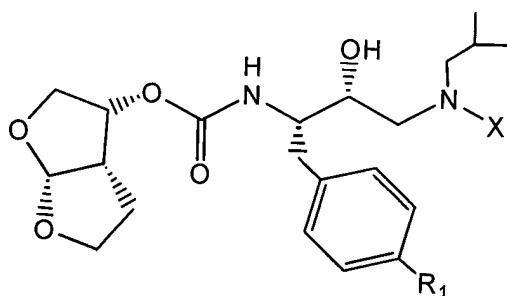
	<i>m</i> -Py-oxide	+				
	<i>m</i> -Py-oxide		–			
<i>p</i> -Py-oxide	<i>p</i> -OMe	++	–			
	<i>p</i> -CHO		+++			
	<i>p</i> -CHO		+++			
	<i>p</i> -CH ₂ OH		+++	–	–	
	<i>p</i> -CH ₂ OH	++				
	<i>p</i> -CH ₂ OH	++				
	<i>p</i> -CH ₂ Mor		++	–	–	
	<i>p</i> -CH ₂ Mor	–				
	<i>p</i> -CH ₂ Mor	–				

P2' - Alkylsulfonyl - P1 - Phosphonsäure und Ester



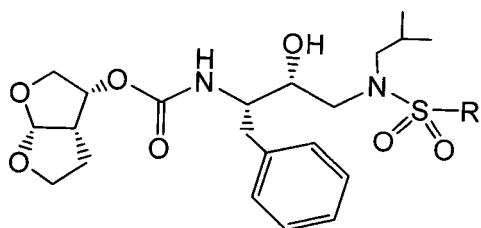
R1	X	Ki (pM)	EC50 (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC50 (μM)
		–	–			
		+	++			

P2' - Carbonylsubstituierte - P1 - Phosphonsäure und Ester



R1	X	Ki (pM)	EC50 (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC50 (μM)
		-				
		-	++			
			+			

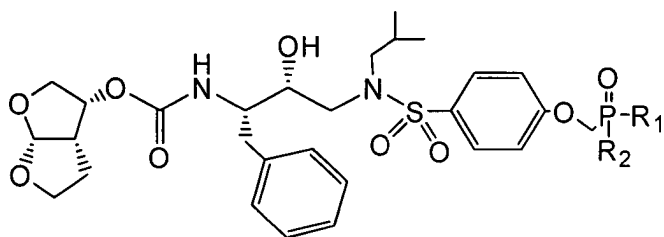
P2' - Phosphonsäure und Ester



R	Ki (pM)	EC ₅₀ (nM)	I50V (#1) rel. Änderung	I84V/L90M rel. Änderung	CC ₅₀ □M
	+++	+++	-	-	
	+++	+	-	-	
	++	-			
	++	+++	++	++	
	+	++	+++	+++	
	+++	+++	+	+	
	+++	+++	+++	++	

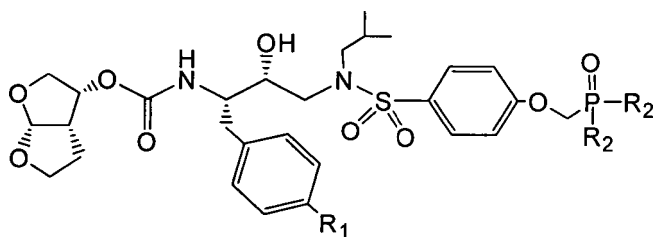
	++	++	++	+	
	+++	+++	+++	++	
	++	+++	++	++	
	+++	+++	—	—	
	+++	++	+	—	
	+	++	+	+	
	—	+	+++	++	
	+	++	+	—	

P2' - P - Bisamidat, Monoamidat und Monolactat



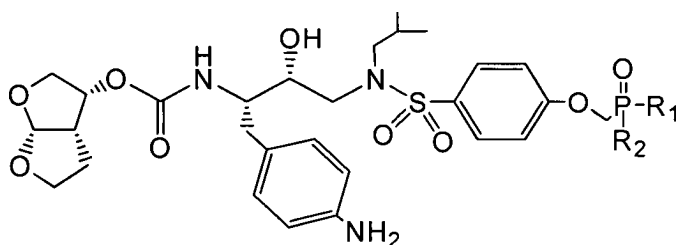
R ₁	R ₂	K _i (pM)	EC ₅₀ (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90M rel. Änderung	CC ₅₀ (μM)
Ala-Bu	Ala-Bu	+	++	+	+	
OPh	Ala-iPr	++	++			
OPh	Lac-iPr	+	+			
OH	Ala-OH	++				

P1 - N - P2' - Phosphonsäure und Ester



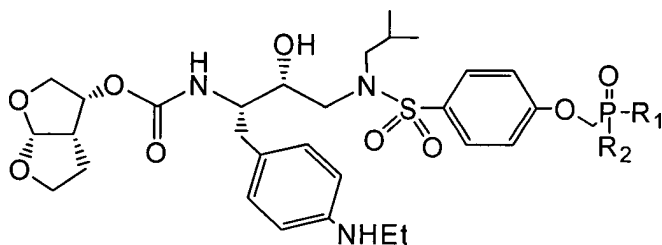
R ₁	R ₂	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90M rel. Änderung	CC50 (μM)
NO ₂	Phenol		+++	–		
NH ₂	OH	++	–			
NH ₂	OE _t	+	++		++	
NH ₂	OBn	+	+		+	
NMe ₂	OE _t	++	+++		++	
OH	OH	++	–			
OH	OBn	++	++			
OC ₂ H ₄ NMe ₂	OH	+++	+			
OC ₂ H ₄ NMe ₂	OBn	++	++			

P1 - N - P2' - Bisamidat und Monoamidat

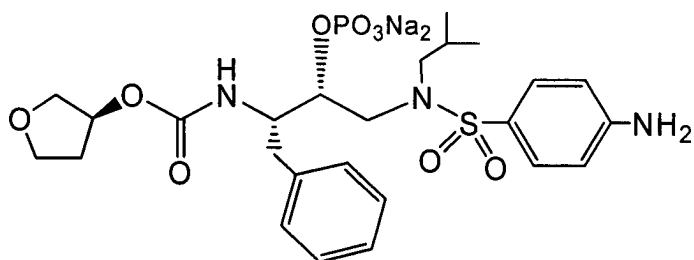


R ₁	R ₂	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90M rel. Änderung	CC50 (μM)
Ala-Bu	Ala-Bu	+	+			
O _{Ph}	Ala-iPr	+	–			
O _{Ph}	Ala-iPr	++	–			

P1 - NEt - P2' - Bisamidat und Monoamidat



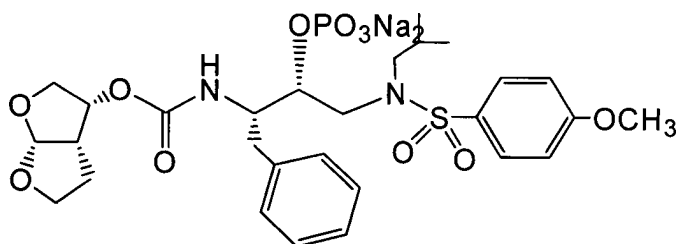
R ₁	R ₂	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90M rel. Änderung	CC50 (μM)
O _{Ph}	Ala-iPr	+	+			
O _{Ph}	Ala-iPr	+	+	–	–	



Amprenavir-Phosphatprodrug

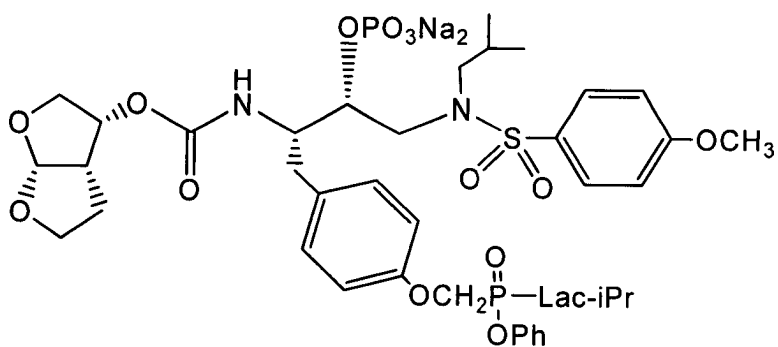
R ₁	R ₂	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Ände- rung	184V/L90M rel. Ände- rung	CC50 (μM)
			++			

Phosphatprodrug von 94-003



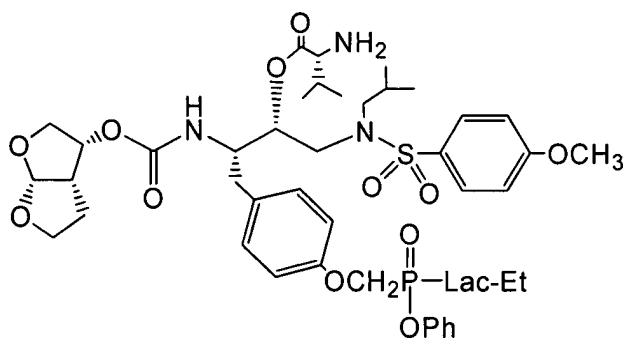
R ₁	R ₂	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Ände- rung	184V/L90M rel. Ände- rung	CC50 (μM)
			+++			

Phosphatprodrug von GS77366 (P1-mono(S)Lac-iPr)

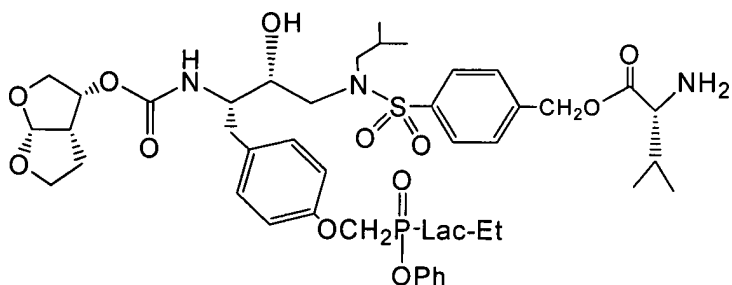


R ₁	R ₂	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90M rel. Änderung	CC50 (μM)
			+++			

Valinprodrug von P1-mono(S)Lac-iPr



R ₁	R ₂	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90M rel. Änderung	CC50 (μM)
			++			

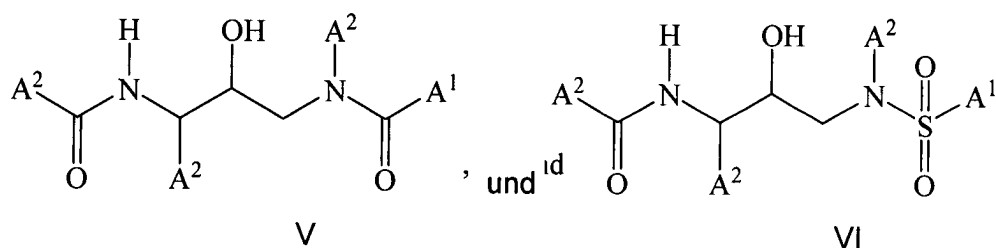
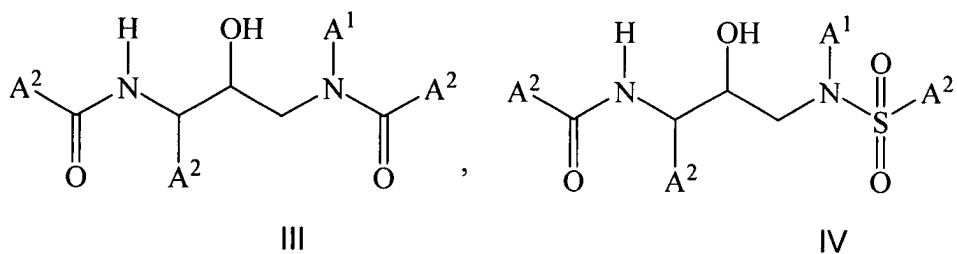
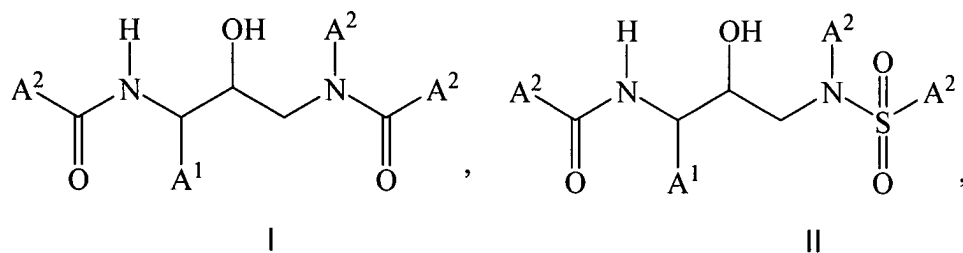
Valinprodrug von GS278053 (P1-mono(S)Lac-Et,P2'-CH₂OH)

R ₁	R ₂	Ki (pM)	EC50 (nM)	150V (#1) rel. Änderung	184V/L90M rel. Änderung	CC50 (μM)
				rel. Änderung	rel. Änderung	
			++			

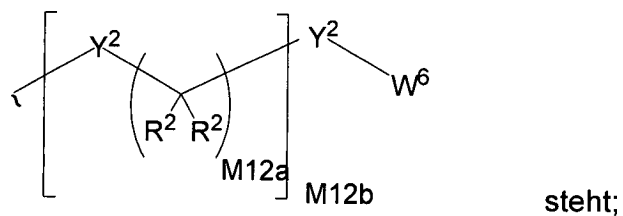
[1219] Obwohl bestimmte Ausführungsformen oben detailliert beschrieben worden sind, erkennt der Fachmann eindeutig, dass viele Abwandlungen der Ausführungsformen möglich sind, ohne von ihrer Lehre abzuweichen. Alle solchen Ausführungsformen sollen von den Ansprüchen der Erfindung umfasst werden.

Patentansprüche

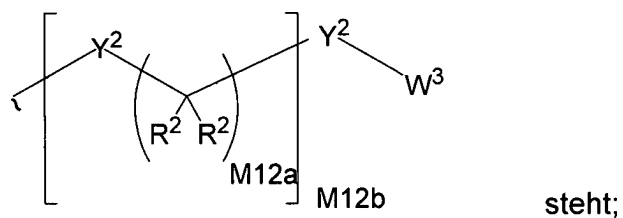
1. Verbindung, ausgewählt unter den Formeln



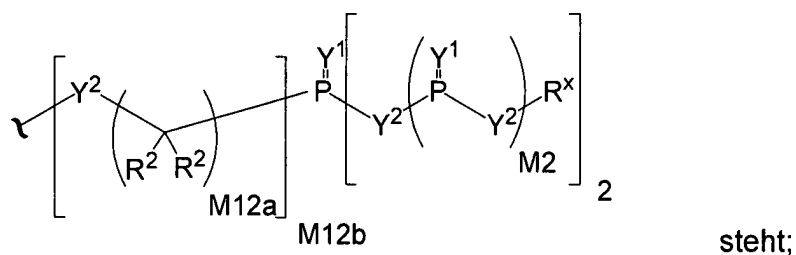
wobei
A¹ für



A² für



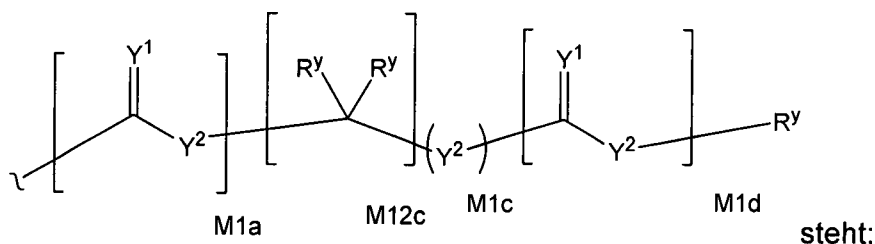
A³ für



Y^1 unabhängig für O, S, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, oder $N(N(R^x)(R^x))$ steht;

Y^2 unabhängig für eine Bindung, O, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, $N(N(R^x)(R^x))$, $-S(O)_{M2}$ oder $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ steht;

R^x unabhängig für H, R^1 , W^3 , eine Schutzgruppe oder die Formel:



R^y unabhängig für H, W^3 , R^2 oder eine Schutzgruppe steht;

R^1 unabhängig für H oder einen Alkylrest mit 1 to 18 Kohlenstoffatomen steht;

R^2 unabhängig für H, R^1 , R^3 oder R^4 steht, wobei jedes R^4 unabhängig mit 0 bis 3 R^3 -Gruppen substituiert ist, oder zwei R^2 -Gruppen zusammen an einem Kohlenstoffatom einen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden und der Ring mit 0 bis 3 R^3 -Gruppen substituiert sein kann;

R^3 für R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} oder R^{3d} steht, mit der Maßgabe, dass, wenn R^3 an ein Heteroatom gebunden ist, R^3 dann für R^{3c} oder R^{3d} steht;

R^{3a} für F, Cl, Br, I, $-CN$, N_3 oder $-NO_2$ steht;

R^{3b} für Y^1 steht;

R^{3c} für $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ oder $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$; R^{3d} für $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ oder $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ steht;

R^4 für einen Alkylrest mit 1 to 18 Kohlenstoffatomen, einen Alkenylrest mit 2 to 18 Kohlenstoffatomen oder einen Alkynylrest mit 2 to 18 Kohlenstoffatomen steht;

R^5 für R^4 steht, wobei jedes R^4 mit 0 bis 3 R^3 -Gruppen substituiert ist;

W^3 für W^4 oder W^5 steht;

W^4 für R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$ oder $-SO_2W^5$ steht;

W^5 für einen Carbozyklus oder Heterozyklus steht, wobei W^5 unabhängig mit 0 to 3 R^2 -Gruppen substituiert ist;

W^6 für unabhängig mit 1, 2 oder 3 A^3 -Gruppen substituiertes W^3 steht;

$M2$ für 0, 1 oder 2 steht;

$M12a$ für 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 steht;

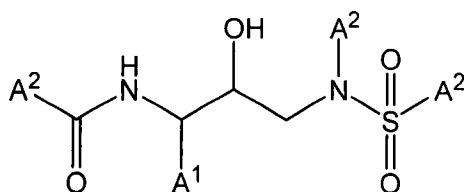
$M12b$ für 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 steht;

$M1a$, $M1c$ und $M1d$ unabhängig für 0 oder 1 stehen; und

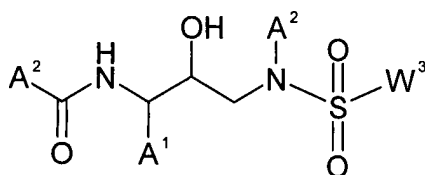
$M12c$ für 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 steht, und

die Enantiomeren und Diastereomeren sowie die physiologisch verträglichen Salze davon.

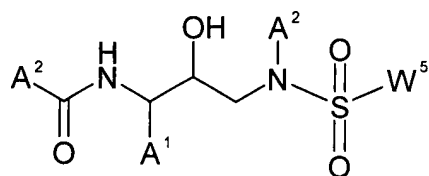
2. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



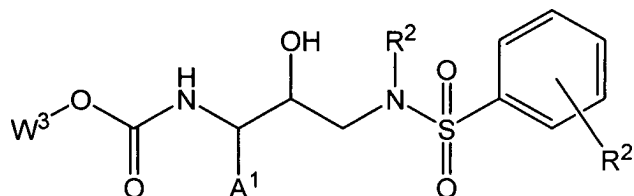
3. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



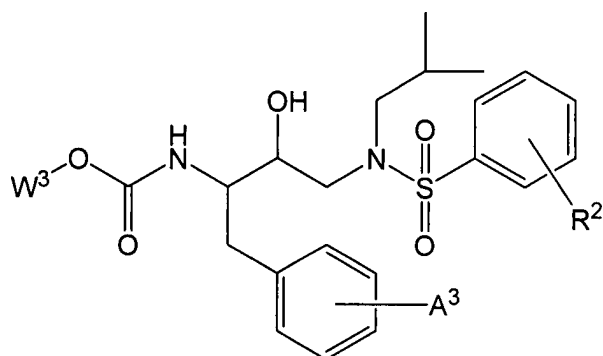
4. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel:



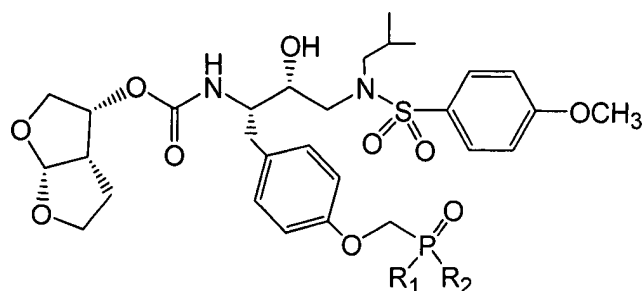
5. Verbindung nach Anspruch 4 der Formel:



6. Verbindung nach Anspruch 5 der Formel:

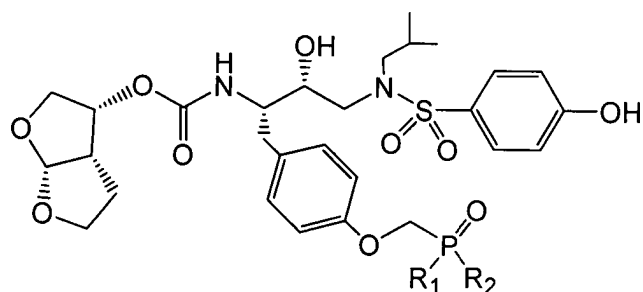


7. Verbindung nach Anspruch 6 der Formel:



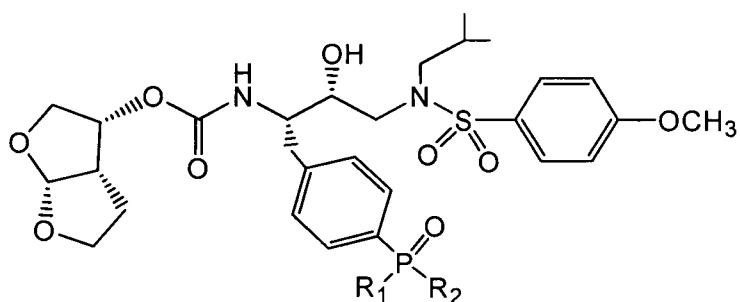
wobei R_1 und R_2 unabhängig unter Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluorethoxy, Isopropoxy, Phenoxy, Benzyloxy und o-Pivaloyloxymethyl ausgewählt sind.

8. Verbindung nach Anspruch 6 der Formel:



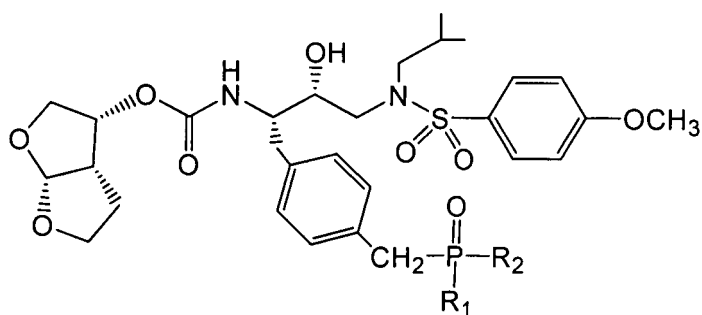
wobei R_1 und R_2 unabhängig unter Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluorethoxy, Isopropoxy, Phenoxy, Benzyloxy und o-Pivaloyloxymethyl ausgewählt sind.

9. Verbindung nach Anspruch 6 der Formel:



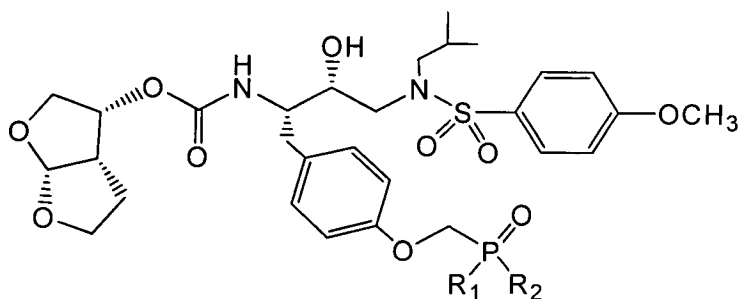
wobei R_1 und R_2 unabhängig unter Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluorethoxy, Isopropoxy, Phenoxy, Benzyloxy und o-Pivaloyloxymethyl ausgewählt sind.

10. Verbindung nach Anspruch 6 der Formel:



wobei R_1 und R_2 unabhängig unter Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluorethoxy, Isopropoxy, Phenoxy, Benzyloxy und o-Pivaloyloxymethyl ausgewählt sind.

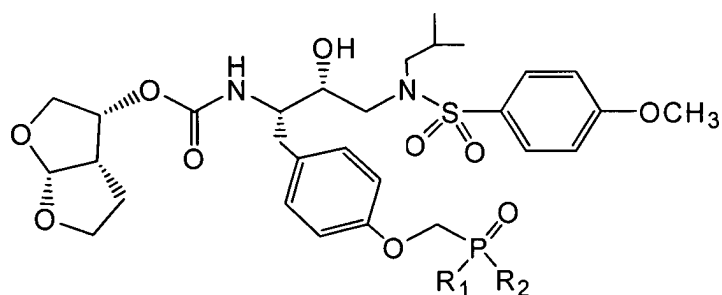
11. Verbindung nach Anspruch 6 der Formel:



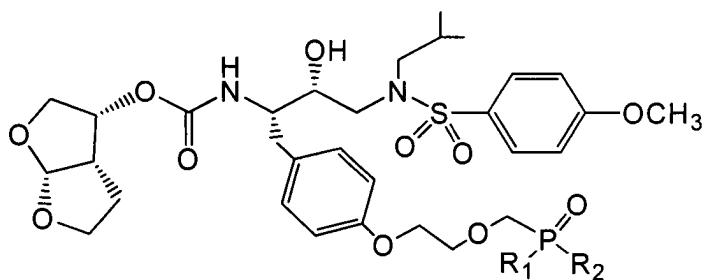
wobei R_1 und R_2 unabhängig unter -NR ausgewählt sind, wobei R für einen C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen Aminosäureester steht.

12. Verbindung nach Anspruch 11, wobei R_1 und R_2 unabhängig unter -NMe, -NEt, Gly-Et, Ala-Et, Aba-Et, Val-Et, Leu-Et, Phe-Bu und Phe-Et ausgewählt sind.

13. Verbindung nach Anspruch 6 der Formel:



oder



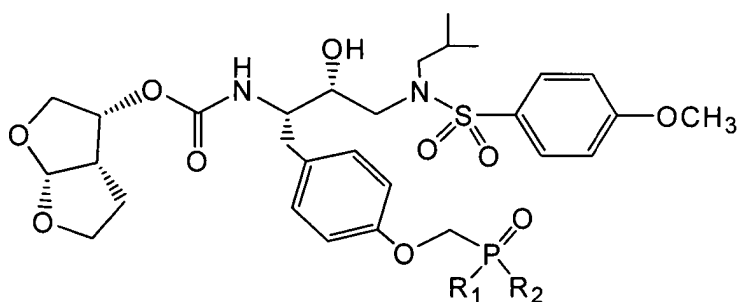
wobei R₁ und R₂ unabhängig unter Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluorethoxy, Isopropoxy, Phenoxy, Benzyloxy, o-Pivaloyloxymethyl und einem Lactatester ausgewählt sind.

14. Verbindung nach Anspruch 13, wobei R₁ für Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluorethoxy, Isopropoxy, Phenoxy, substituiertes Phenoxy oder Benzyloxy; und R₂ für Glc-Et, Lac-Me, Lac-Et, Lac-iPr, Lac-Bu, Lac-Et-Mor, Lac-Bn, Lac-OH, Hba-Et, Hba-tBu, Hba-OH, MeBut-Et oder DiMePro-Me steht.

15. Verbindung nach Anspruch 14, wobei der Lactatester in der (R)-Konfiguration vorliegt.

16. Verbindung nach Anspruch 14, wobei der Lactatester in der (S)-Konfiguration vorliegt.

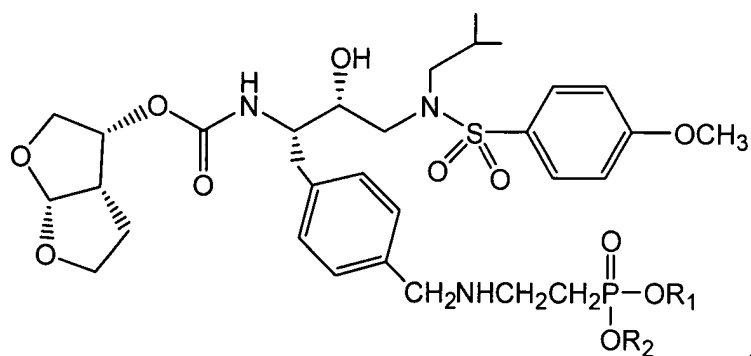
17. Verbindung nach Anspruch 6 der Formel:



wobei R₁ für Phenoxy, Benzyloxy, Ethoxy, Trifluorethoxy oder Hydroxy; und R₂ für einen Aminosäureester steht.

18. Verbindung nach Anspruch 17, wobei der Aminosäureester unter Gly-Bu, Ala-Me, Ala-Et, Ala-iPr, (D)Ala-iPr, Ala-Bu, Aba-Et, Aba-Bu und Ala-OH ausgewählt ist.

19. Verbindung nach Anspruch 6 der Formel:

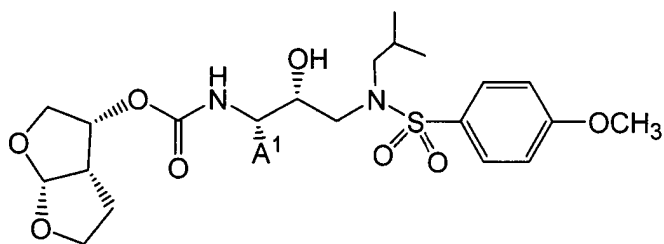


wobei R_1 und R_2 unabhängig unter Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluorethoxy, Isopropoxy, Phenoxy, Benzyloxy, o-Pivaloyloxymethyl, einem Aminosäureester und einem Lactatester ausgewählt sind.

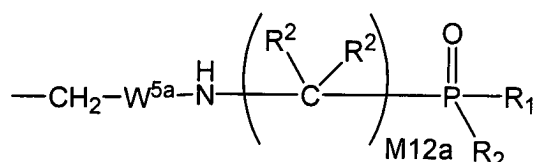
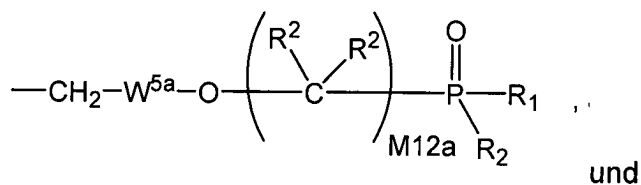
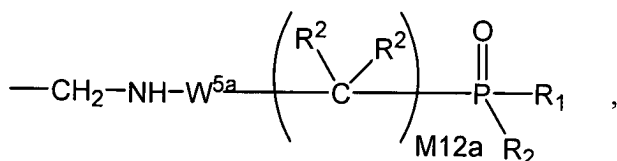
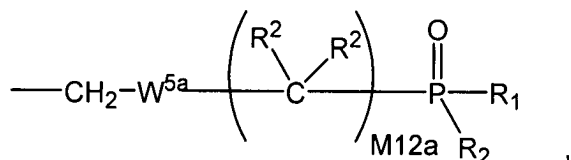
20. Verbindung nach Anspruch 19, wobei R_1 für Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluorethoxy, Isopropoxy, Phenoxy, substituiertes Phenoxy oder Benzyloxy; und R_2 für einen unter Glc-Et, Lac-Me, Lac-Et, Lac-iPr, Lac-Bu, Lac-EtMor, Lac-Bn, Lac-OH, Hba-Et, Hba-tBu, Hba-OH, MeBut-Et und DiMePro-Me ausgewählten Lactatester steht.

21. Verbindung nach Anspruch 19, wobei R_1 für Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluorethoxy, Isopropoxy, Phenoxy, substituiertes Phenoxy oder Benzyloxy; und R_2 für einen unter Gly-Bu, Ala-Me, Ala-Et, Ala-iPr, (D)Ala-iPr, Ala-Bu, Aba-Et, Aba-Bu und Ala-OH ausgewählten Aminosäureester steht.

22. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:

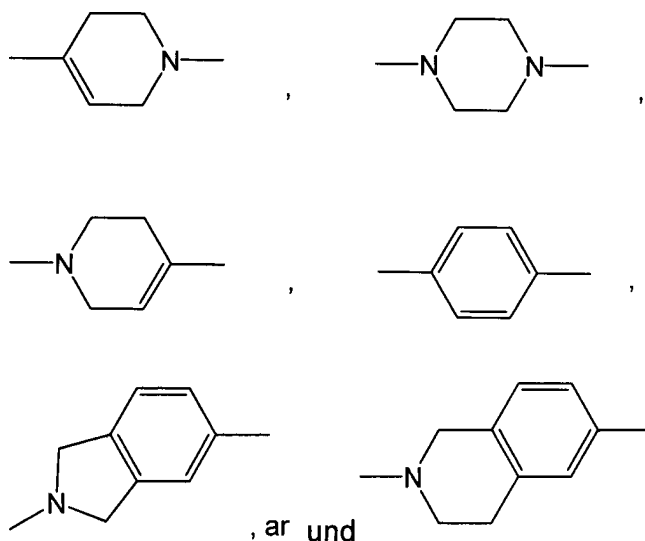


wobei A^1 unter den Formeln:



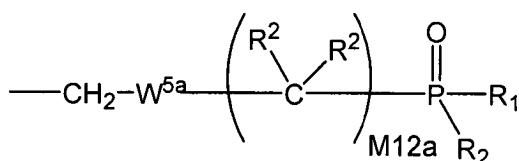
ausgewählt ist,

wobei R_1 und R_2 unabhängig unter Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluorethoxy, Isopropoxy, Phenoxy, Benzyloxy, o-Pivaloyloxymethyl, einem Aminosäureester und einem Lactatester ausgewählt sind, und W^{5a} unter den Formeln:



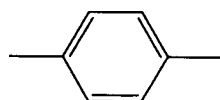
ausgewählt ist.

23. Verbindung nach Anspruch 22, wobei A^1 unter



ausgewählt ist.

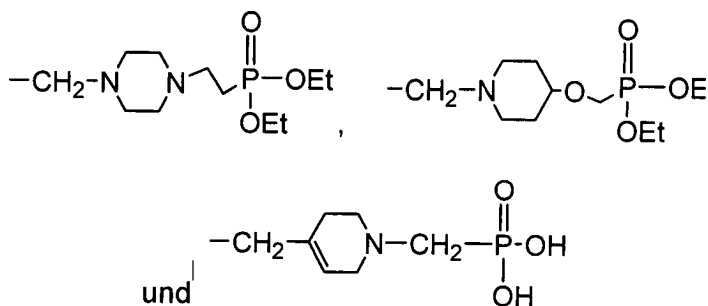
24. Verbindung nach Anspruch 22 oder 23, wobei W^{5a} für



steht.

25. Verbindung nach einem der Ansprüche 22 bis 24, wobei M12a für 1, 2, 3 oder 4 steht.

26. Verbindung nach Anspruch 22, wobei A^1 unter den Formeln:



ausgewählt ist.

27. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention der Symptome oder Wirkungen einer HIV-Infektion.

28. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Erkrankungen, die Leukozyten betreffen.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formeln I bis IV nach einem der Ansprüche 1 bis 26 und herkömmliche Träger und Hilfsstoffe und gewünschtenfalls andere therapeutische Mittel, wobei in den Formeln I to VI R^x und R^y nicht für Schutzgruppen stehen können.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, enthaltend eine zweite Verbindung mit Anti-HIV-Eigenschaften.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 30, wobei die zweite Verbindung unter einem Nukleotid-Reverse Transkriptase-Inhibitor, einem Nicht-Nukleotid-Reverse Transkriptase-Inhibitor, einem HIV-Protease-Inhibitor und einem HIV-Integrase-Inhibitor ausgewählt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen