



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 35 231 T2** 2006.07.13

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 976 734 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 35 231.1**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 117 934.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **26.02.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.02.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.09.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.07.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 211/68** (2006.01)

C07D 211/78 (2006.01)

C07D 309/16 (2006.01)

C07D 309/28 (2006.01)

C07D 335/02 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

395245 **27.02.1995** **US**

476946 **06.06.1995** **US**

580567 **29.12.1995** **US**

(73) Patentinhaber:

**Gilead Sciences, Inc., (n.d.Ges.d. Staates
Delaware), Foster City, Calif., US**

(74) Vertreter:

**Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Bischofberger, Norbert W., San Carlos, US; Kim,
Choung U., San Carlos, US; Lew, Willard, San
Mateo, US; Liu, Hongtao, Foster City, US;
Williams, Matthew A., Foster City, US**

(54) Bezeichnung: **Selektive Inhibitoren viraler oder bakterieller Neuraminidase**

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

Stand der Technik

Gebiet der Erfindung

[0001] Neuramidase (auch als Sialidase, Acylneuraminyldhydrolase und EC 3.2.1.18 bezeichnet) ist ein in Tieren und in einer Vielzahl von Mikroorganismen vorkommendes Enzym. Es ist eine Glykohydrolase, die terminale alpha-ketosidisch gebundene Sialinsäuren von Glykoproteinen, Glykolipiden und Oligosacchariden spaltet. Viele Neuraminidase-haltige Mikroorganismen sind für den Menschen und sonstige Tiere, einschließlich Geflügel, Pferde, Schweine und Robben pathogen. Diese pathogenen Organismen schließen den Influenza-Virus ein.

[0002] Neuraminidase wurde mit der Pathogenität von Influenza-Viren in Verbindung gebracht. Sie soll zur Elution der neu synthetisierten Virionen aus infizierten Zellen beitragen und die Bewegung des Virus (durch ihre Hydrolaseaktivität) durch den Schleim der Atemwege unterstützen.

Kurze Beschreibung des Stands der Technik

[0003] Itzstein, M. von et al., "Nature", 363 (6428): 418–423 (1993) offenbaren den rationalen Entwurf von Inhibitoren der Replikation des Influenza-Virus, die auf Sialidase beruhen.

[0004] Colman, P. M. et al.; Internationale Patentpublikation Nr. WO 92/06691 (Int. App. Nr. PCT/AU90/00501, publiziert am 30. April 1992), Itzstein, L. M. von et al.; Europäische Patentpublikation Nr. 0 539 204 A1 (EP App. Nr. 92309684,6, publiziert am 28. April 1992) und Itzstein, L. M. von et al.; Internationale Patentpublikation Nr. WO 91/16320 (Int. App. Nr. PCT/AU91/00161, publiziert am 31. Oktober 1991) und ebenso Chandler et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1995, 1189–1197, Ogawa et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 3, 1687–1696 (1992), Bamford, Enzyme Inhibition, 1995, 10, 1–16, Janakiraman et al., Biochemistry 1994, 33, 8172–8179 und Colman, Protein-Science (1994), 3: 1687–1696 offenbaren Verbindungen, die Neuraminidase binden und die eine antivirale Wirksamkeit in vivo aufweisen sollen.

Ziele der Erfindung

[0005] Ein Hauptziel der Erfindung ist die Inhibition von Viren, insbesondere Influenza-Viren. Ein Ziel ist insbesondere die Inhibition von glycolytischen Enzymen wie Neuraminidase, insbesondere die selektive Inhibition viraler und bakterieller Neuraminidasen.

[0006] Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Neuraminidase-Inhibitoren, die eine retardierte Harnausscheidungsrate haben, die aus dem Systemkreislauf in nasale oder pulmonale Sekretionen eindringen, die eine ausreichende orale Bioverfügbarkeit aufweisen, um therapeutisch wirksam zu sein, die eine gesteigerte Potenz haben, die klinisch akzeptable Toxizitätsprofile zeigen und weitere erwünschte pharmakologische Eigenschaften haben.

[0007] Ein weiteres Ziel ist die Bereitstellung verbesserter und preiswerterer Verfahren zur Synthese von Neuraminidase-Inhibitoren.

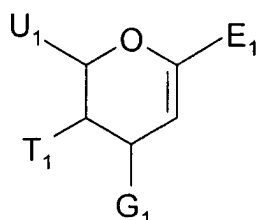
[0008] Außerdem ist ein weiteres Ziel die Bereitstellung verbesserter Verfahren zur Applikation bekannter und neuartiger Neuraminidase-Inhibitoren.

[0009] Ein zusätzliches Ziel ist die Bereitstellung von Zusammensetzungen, die für die Herstellung von Polymeren, Tensiden oder Immunogenen und für die Anwendung in anderen technischen Verfahren und Artikeln brauchbar sind.

[0010] Diese sowie andere Ziele sind ohne weiteres für den Fachmann bei Betrachtung der Erfindung im ganzen ersichtlich.

Zusammenfassung der Erfindung

[0011] Die Erfindung stellt Verbindungen der Formel I bereit:



I

worin

E₁ für COOH steht

G₁ für Guanidino, Amino, oder mit C₁-C₆-Alkyl-substituiertes Amino oder Guanidino steht;

T₁ für -NHCOCH₃, -NHCOCH₂F, -NHCOCHF₂, oder -NHCOCF₃;

U₁ für -O-CH₂CH(R₁)W₇ steht;

W₇ für CH₂OR₁ steht; und

R₁ für C₄-C₁₂-Alkyl steht;

und die Salze, Solvate, aufgespaltenen Enantiomere und gereinigten Diastereomere davon.

[0012] Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform betrifft die Bereitstellung einer Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.

[0013] Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform ist ein Verfahren zur Inhibierung der Aktivität von Neuraminidase, bei dem eine vermutlich Neuraminidase enthaltende Probe mit einer erfindungsgemäßen Verbindung in Kontakt gebracht wird.

[0014] Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer Influenza-Infektion oder zur Prophylaxe gegen eine Influenza-Infektion.

Stereoisomere

[0015] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind angereicherte oder aufgespaltene Enantiomere bezüglich eines oder aller asymmetrischen Atome. Zum Beispiel werden die aus den Darstellungen ersichtlichen chiralen Zentren als chirale Isomere oder Racemate bereitgestellt. Sowohl racemische und diastereomere Gemische als auch die individuellen, isolierten oder synthetisierten Enantiomere, die weitgehend enantiomeren- oder diastereomerenrein sind, fallen in den Rahmen dieser Erfindung. Die racemischen Gemische werden in ihre individuellen, weitgehend optisch reinen Isomere mittels wohl bekannter Verfahren getrennt, wie z.B. der Trennung diastereomerer Salze, die mit optisch aktiven Hilfsstoffen z.B. Säuren und Basen gebildet wurden, und anschließender Rücküberführung in die optisch aktiven Substanzen. Meistens synthetisiert man das gewünschte Enantiomer über stereospezifische Reaktionen, beginnend mit dem geeigneten Stereoisomeren des erwünschten Ausgangsmaterials.

[0016] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als tautomere Isomere existieren, wenn G₁ für Guanidino (En-Amin-Tautomer) steht. Alle ihre möglichen tautomeren Formen fallen in den Bereich der Erfindung.

Salze und Hydrate

[0017] Die Erfindung umfasst auch Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere pharmazeutisch verträgliche, nicht toxische Salze, die z.B. Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺⁺ und Mg⁺⁺ enthalten. Zu solchen Salzen können auch jene Salze gehören, die man durch Kombination geeigneter Kationen wie Alkali- oder Erdalkalimetallionen oder Ammonium- und quartäre Aminoionen mit einer sauren Anioneinheit, üblicherweise eine Carbonsäure der Gruppe E₁ erhält. Für ein wasserlösliches Salz werden einwertige Salze bevorzugt.

[0018] Metallsalze werden üblicherweise durch Umsetzung des Metallhydroxids mit einer erfindungsgemäßen Verbindung hergestellt. Beispiele für derart hergestellte Metallsalze sind Salze, die Li⁺, Na⁺ und K⁺ enthalten. Ein weniger lösliches Metallsalz lässt sich aus der Lösung eines besser löslichen Salzes durch Zugabe einer geeigneten Metallverbindung ausfällen.

[0019] Außerdem können Salze durch Säurezugabe von bestimmten organischen und anorganischen Säuren, z.B. HCl, HBr, H₂SO₄ oder organische Sulfonsäure zu basischen Zentren, üblicherweise Amine der Gruppe G₁ oder zu sauren Gruppen wie E₁ gebildet werden. Schließlich soll die Erfindung Verbindungen der Formel

I sowohl in ihrer nicht ionisierten wie auch in der zwitterionischen Form, sowie in Kombinationen mit stöchiometrischen Mengen Wasser sowie in Hydraten umfassen.

[0020] Die Salze der Stammverbindungen mit einer oder mehreren Aminosäuren fallen ebenfalls in den Rahmen dieser Erfindung. Jedwelche der vorstehend beschriebenen Aminosäuren eignen sich, insbesondere die natürlich vorkommenden Aminosäuren, die als Proteinbestandteile vorliegen, obgleich die Aminosäure üblicherweise eine Seitenkette mit einer basischen oder sauren Gruppe, z.B. Lysin, Arginin oder Glutaminsäure oder einer neutralen Gruppe wie Glycin, Serin, Threonin, Alanin, Isoleucin oder Leucin trägt.

Verfahren zur Inhibition der Neuraminidase

[0021] Ein weiterer Aspekt der Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Hemmung der Aktivität von Neuraminidase, bei dem eine vermutlich Neuraminidase enthaltene Probe mit einer erfindungsgemäßen Verbindung behandelt wird.

[0022] Erfindungsgemäße Verbindungen fungieren als Inhibitoren von Neuraminidase, als Zwischenverbindungen für solche Inhibitoren oder haben eine andere, nachfolgend beschriebene Nützlichkeit. Die Inhibitoren binden an Stellen an der Oberfläche oder in einem Hohlraum von Neuraminidase mit für Neuraminidase einzigartiger Geometrie. Verbindungen, die Neuraminidase binden, vermögen mit unterschiedlichen Reversibilitätsgraden zu binden. Die weitgehend irreversibel bindenden Verbindungen sind ideale Anwarter für die Anwendung in dem erfindungsgemäßen Verfahren. Die im Wesentlichen irreversibel bindenden Verbindungen sind nach erfolgter Markierung als Sonden zum Nachweis von Neuraminidase brauchbar. Folglich bezieht sich die Erfindung auf Verfahren zum Nachweis von Neuraminidase in einer vermutlich Neuraminidase enthaltenden Probe, bei dem eine Probe, die vermutlich Neuraminidase enthält, mit einer Zusammensetzung behandelt wird, die eine an einen Marker gebundene erfindungsgemäße Verbindung enthält; und die Wirkung der Probe auf die Aktivität des Markers bestimmt wird. Geeignete Marker sind in der Diagnostik wohl bekannt und hierzu zählen stabile freie Radikale, Fluorophore, Radioisotope, Enzyme, lumineszierende Gruppen und Chromogene. Die Verbindungen hierin werden auf herkömmliche Art unter Verwendung funktioneller Gruppen wie Hydroxyl oder Amino markiert.

[0023] Im Rahmen der Erfindung zählen zu den vermutlich Neuraminidase enthaltenden Proben natürliche oder künstlich hergestellte Substanzen wie lebende Organismen; Gewebe oder Zellkulturen; biologische Proben wie biologische Substanzproben (Blut, Serum, Urin, Cerebrospinalflüssigkeit, Tränen, Sputum, Speichel, Gewebeproben und dergleichen); Laborproben; Nahrungs-, Wasser- oder Luftproben; Bioproduktproben wie Zellextrakte, insbesondere rekombinierte, ein gewünschtes Glycoprotein synthetisierende Zellen; und dergleichen. Üblicherweise enthält die Probe vermutlich einen Organismus, der Neuraminidase erzeugt, häufig einen pathogenen Organismus wie einen Virus. Die Proben können in einem beliebigen Medium einschließlich Wasser und Gemischen von organischen Lösungsmitteln und Wasser enthalten sein. Die Proben umfassen lebende Organismen wie Menschen und künstlich hergestellte Stoffe wie Zellkulturen.

[0024] Die Behandlung schließt erfindungsgemäß die Zugabe der erfindungsgemäßen Verbindung zu der Probe oder die Zugabe einer Vorstufe der Verbindung zu der Probe ein. Die Zugabe umfasst jedwelches, vorstehend beschriebenes Verfahren zur Applikation.

[0025] Auf Wunsch lässt sich die Aktivität von Neuraminidase nach der Applikation nach irgendeinem Verfahren feststellen, einschließlich direkten und indirekten Verfahren zum Nachweis der Neuraminidase-Aktivität. Hierfür zieht man quantitative, qualitative und semiquantitative Verfahren zur Ermittlung der Neuraminidase-Aktivität in Erwägung. Üblicherweise wird eines der vorstehend beschriebenen Screening-Verfahren angewandt, jedoch lässt sich jedes andere Verfahren wie die Beobachtung der physiologischen Eigenschaften eines lebenden Organismus ebenfalls anwenden.

[0026] Zu den Organismen, die Neuraminidase enthalten, zählen Bakterien (*Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus pneumoniae* und *Arthrobacter sialophilus*) und Viren (insbesondere Orthomyxoviren oder Paramyxoviren wie der Influenza A- und B-Virus, Parainfluenzavirus, Mumpsvirus, Newcastle Disease Virus, Fowl Plague Virus und Sendaivirus). Zu den Zielen dieser Erfindung zählt die Hemmung der Neuraminidase-Aktivität, die man aus einem dieser Organismen erhält oder in einem dieser Organismen findet. Die Virologie der Influenza-Viren ist in "Fundamental Virology" (Raven Press, New York, 1986), Kapitel 24 beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Behandlung oder Prophylaxe von solchen Infektionen bei Tieren, z.B. der Ente, Nagern oder dem Schwein, oder beim Menschen.

[0027] Jedoch sollte man beim Screening von Verbindungen, die die Influenzaviren zu hemmen vermögen, bedenken, dass die Ergebnisse von Enzymbestimmungen nicht notwendigerweise mit Zellkulturbestimmungen korrelieren, wie es in Tabelle 1 von Chandler et al., supra, gezeigt wurde. Somit sollte eine Untersuchung der Plaque-Verringerung das primäre Screening-Verfahren sein.

Screens für Neuraminidase-Inhibitoren

[0028] Man unterzieht die erfindungsgemäßen Verbindungen nach einem beliebigen herkömmlichen Verfahren zur Beurteilung von Enzymaktivität einem Screening hinsichtlich der inhibierenden Wirksamkeit gegenüber Neuraminidase. Im Rahmen der Erfindung screent man üblicherweise die Verbindungen zunächst in vitro hinsichtlich der Hemmung von Neuraminidase, und anschließend screent man die Verbindungen, die eine hemmende Wirksamkeit zeigen, in vivo auf ihre Wirksamkeit.

[0029] Für die in vivo Anwendung nimmt man vorzugsweise Verbindungen mit einer in vitro K_i (Inhibierungskonstanten) von weniger als 5×10^{-6} M, üblicherweise weniger als 1×10^{-7} M und vorzugsweise weniger als 5×10^{-8} M.

[0030] Brauchbare in vitro Screens sind ausführlich beschrieben und werden hier nicht weiter behandelt. In- des beschreiben Itzstein, M. von et al., "Nature", 363 (6428): 418–423 (1993), insbesondere S. 420, Spalte 2, dritter ganzer Absatz bis S. 421, Spalte 2, erster Teilabsatz, eine geeignete in vitro Untersuchung von Potier, M. et al. "Analyt. Biochem.", 94: 287–296 (1979), modifiziert von Chong, A. K. J. et al., "Biochem. "Biophys. Acta", 1077: 65–71 (1991); und Colman, P. M. et al., Internationale Publikation Nr. WO 92/06691 (Int. App. Nr. PCT/AU90/00501, veröffentlicht am 30. April 1992), beschreiben auf S. 34, Zeile 13 bis S. 35, Linie 16 einen weiteren brauchbaren in vitro Screen.

[0031] In vivo Screens wurden auch ausführlich von Itzstein, M. von et al., op.cit., insbesondere S. 421, Spalte 2, erster ganzer Absatz bis S. 423, Spalte 2, erster Teilabsatz beschrieben, und Colman, P. M. et al., op.cit., Seite 36, Zeilen 1–38 beschreiben geeignete in vivo Screens.

Pharmazeutische Formulierungen und Applikationsarten

[0032] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit herkömmlichen, gemäß den üblichen Verfahren ausgewählten Trägern und Arzneimittelträgern formuliert. Tabletten enthalten Arzneimittelträger, Gleitmittel, Füllstoffe, Bindemittel und dergleichen. Wässrige Formulierungen werden in steriler Form hergestellt, und sind außer bei oraler Applikation isotonisch. Alle Formulierungen enthalten gegebenenfalls Arzneimittelträger, wie sie z.B. im "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986) aufgelistet sind. Zu den Arzneimittelträgern zählen Ascorbinsäure und andere Antioxidantien, Chelatbildner wie EDTA, Kohlenhydrate wie Dextrin, Hydroxyalkylcellulose, Hydroxyalkylmethylcellulose, Stearinsäure und dergleichen. Der pH-Wert der Formulierungen liegt im Bereich von etwa 3 bis 11, aber gewöhnlich bei etwa 7 bis 10.

[0033] Eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen (nachfolgend als aktive Wirkstoffe bezeichnet) werden auf eine beliebige, dem zu behandelnden Zustand angemessene Weise appliziert. Zu den geeigneten Applikationsarten zählen oral, rektal, nasal, topisch (einschließlich bukkal und sublingual), vaginal und parenteral (einschließlich subkutan, intramuskulär, intravenös, intradermal, intrathekal und epidural) und dergleichen. Es versteht sich, dass die bevorzugte Applikationsart zum Beispiel mit dem Zustand des Rezipienten variiert. Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt darin, dass sie oral bioverfügbar sind und oral dosiert werden können; eine intrapulmonale oder intranasale Applikation ist nicht erforderlich.

[0034] Zwar können die aktiven Wirkstoffe für sich appliziert werden, jedoch ist es bisweilen vorteilhaft, sie als pharmazeutische Formulierungen zuzubereiten. Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten sowohl bei der Anwendung beim Tier als auch beim Menschen wenigstens einen, wie vorstehend beschriebenen, aktiven Wirkstoff zusammen mit einem oder mehreren verträglichen Trägern dafür und gegebenenfalls andere therapeutische Inhaltsstoffe. Der (die) Träger muss (müssen) in dem Sinn "verträglich" sein, dass er (sie) mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung vereinbar und physiologisch für den Empfänger unbedenklich ist (sind).

[0035] Zu den Formulierungen zählen solche, die für die vorstehenden Applikationsarten geeignet sind. Die Formulierungen lassen sich bequem in Einzeldosisform darstellen und nach jedwelchem der in der Pharmazie wohl bekannten Verfahren herstellen. Verfahren und Formulierungen findet man üblicherweise in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). In solchen Verfahren bringt man den aktiven

Wirkstoff mit dem Träger, der aus einem oder mehreren Zusatzstoffen besteht, in Verbindung. Im Allgemeinen bringt man für die Herstellung der Formulierungen den aktiven Wirkstoff gleichförmig und innig mit den flüssigen Trägern oder dem fein verteilten festen Trägern oder beiden in Verbindung und formt nötigenfalls das Produkt.

[0036] Die für die orale Applikation geeigneten erfindungsgemäßen Formulierungen werden als diskrete Darreichungsformen wie Kapseln, Cachets oder Tabletten, wobei jede eine vorbestimmte Menge des aktiven Wirkstoffs enthält; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als Öl-in-Wasser-Flüssigemulsion oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion hergestellt. Die aktiven Wirkstoffe können auch in Form eines Bolus, Electuarium oder Paste vorliegen.

[0037] Eine Tablette wird durch Verpressen oder Formung, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Zusatzstoffen hergestellt. Für die Herstellung gepresster Tabletten kann man den aktiven Wirkstoff in rieselfähiger Form wie Pulver oder Granulat, gegebenenfalls mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Streckmittel, Konservierungsmittel, Tensid oder Dispergiermittel gemischt, in einer geeigneten Maschine pressen. Geformte Tabletten lassen sich durch Formung eines Gemisches des pulverisierten aktiven Wirkstoffes, der mit einem flüssigen inerten Streckmittel befeuchtet wurde, in einer geeigneten Maschine herstellen. Die Tabletten können gegebenenfalls überzogen oder mit Rillen versehen sein und sind gegebenenfalls so formuliert, dass eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des aktiven Wirkstoffs möglich ist.

[0038] Bei Infektionen des Auges oder von anderem äußerlichen Gewebe, z.B. Mund und Haut, trägt man die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme auf, die den (die) aktiven Wirkstoff(e) in einer Menge von z.B. 0,075 bis 20 Gew.-% (einschließlich des (der) aktiven Wirkstoff(e) in einem Bereich zwischen 0,1% und 20% in Fraktionen von 0,1% (Gew.-%), wie 0,6% (Gew.-%), 0,7% (Gew.-%), usw.) enthalten. Bei Formulierung in einer Salbe können die aktiven Wirkstoffe entweder mit einer paraffinischen oder wassermischbaren Salbengrundlage verwendet werden. Alternativ lassen sich die aktiven Wirkstoffe in einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremegrundlage formulieren.

[0039] Auf Wunsch kann die wässrige Phase der Cremegrundlage z.B. mindestens 30% (Gew.-%) eines Polyalkohols enthalten, d.h. ein Alkohol mit zwei oder mehreren Hydroxylgruppen, wie Propylenglycol, Butan-1,3-diol, Mannitol, Sorbit, Glycerin und Polyethylenglycol (einschließlich PEG 400) und Gemische davon. Die topischen Formulierungen können gewünschtenfalls eine Verbindung zur Förderung der Resorption oder Penetration des aktiven Wirkstoffs über die Haut oder andere befallene Bereiche enthalten. Beispiele für solche dermalen Penetrationsförderer sind Dimethylsulfoxid und verwandte Analoga.

[0040] Die ölige Phase der erfindungsgemäßen Emulsionen kann sich aus bekannten Bestandteilen in bekannter Weise zusammensetzen. Obwohl die Phase nur einen Emulgator enthalten kann, so besteht sie wünschenswerterweise aus einem Gemisch von wenigstens einem Emulgator mit einem Fett oder einem Öl oder mit einem Fett als auch einem Öl. Vorzugsweise enthält sie einen hydrophilen Emulgator zusammen mit einem lipophilen Emulgator, der als Stabilisator dient. Vorzugsweise enthält sie sowohl ein Öl als auch ein Fett. Zugleich bildet(n) der (die) Emulgator(en) mit oder ohne Stabilisator(en) das sogenannte Emulgierwachs, und das Wachs bildet zusammen mit dem Öl und dem Fett die sogenannte Emulsionssalbengrundlage, die die ölig verteilte Phase der Cremeformulierungen bildet.

[0041] Geeignete Emulgatoren und Emulsionsstabilisatoren für die Anwendung in den erfindungsgemäßen Formulierungen sind Tween® 60, Span® 80, Cetostearylalkohol, Benzylalkohol, Myristylalkohol, Glycerylmonostearat und Natriumlaurylsulfat.

[0042] Man wählt die für die Formulierung geeigneten Öle oder Fette unter dem Gesichtspunkt der erwünschten kosmetischen Eigenschaften aus. Die Creme sollte vorzugsweise ein nicht öliges, keine Flecken verursachendes sowie waschbares Produkt von geeigneter Konsistenz zur Vermeidung des Auslaufens aus Tuben oder anderen Behältern sein. Man kann geradkettige oder verzweigte ein- oder zweibasige Alkylester verwenden wie Di-Isodipat, Isocetylstearat, Propylenglycoldiester der Kokosnussfettsäuren, Isopropylmyristat, Decyloleat, Isopropylpalmitat, Butylstearat, 2-Ethylhexylpalmitat oder ein Gemisch verzweigter Ester, die als Crodamol CAP bekannt sind, unter Bevorzugung der letzten drei Ester. Sie können je nach den erforderlichen Eigenschaften für sich genommen oder in Verbindung miteinander verwendet werden. Alternativ verwendet man Lipide mit hohem Schmelzpunkt wie weißes Weichparaffin und/oder Paraffinöl oder andere Mineralöle.

[0043] Zu den für die topische Applikation am Auge geeigneten Formulierungen zählen Augentropfen, in denen der aktive Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere in einem wässrigen Lösungsmittel für den

aktiven Wirkstoff gelöst oder suspendiert ist. Der aktive Wirkstoff liegt in solchen Formulierungen vorzugsweise in einer Konzentration von 0,5 bis 20%, günstigerweise 0,5% bis 10%, besonders etwa 1,5 Gew.-% vor.

[0044] Für die topische Applikation im Mund geeignete Formulierungen umfassen Lutschtabletten, die den aktiven Wirkstoff in einer aromatisierten Grundlage, meistens Saccharose und Gummiarabicum oder Tragant enthalten; Pastillen, die den aktiven Wirkstoff in einer inerten Grundlage wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummiarabicum enthalten; Mundwasser, die den aktiven Inhaltsstoff in einer geeigneten Trägerflüssigkeit enthalten.

[0045] Formulierungen für rektale Applikation können als Suppositorien mit einer geeigneten Grundlage, die z.B. Kakaobutter oder ein Salicylat enthält, angeboten werden.

[0046] Die für intrapulmonale oder nasale Applikation geeigneten Formulierungen haben eine Partikelgröße z.B. im Bereich zwischen 0,1 und 500 Mikron (einschließlich Partikelteilchen in einem Bereich zwischen 0,1 und 500 Mikron, die in Fraktionen wie 0,5, 1, 30 Mikron, 35 Mikron, usw. vorliegen), die durch rasche Inhalation durch die Nase oder durch Inhalation durch den Mund verabreicht werden, so dass sie in den Alveolarraum gelangen. Geeignete Formulierungen umfassen wässrige oder ölige Lösungen des aktiven Wirkstoffs. Geeignete Formulierungen für Aerosol- oder Trockenpulverapplikation können gemäß herkömmlichen Verfahren hergestellt und mit anderen therapeutischen Mitteln geliefert werden wie Verbindungen, die früher zur Behandlung oder Prophylaxe von Influenza A oder B Infektionen verwendet wurden, wie nachfolgend beschrieben.

[0047] Die für die vaginale Applikation geeigneten Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gels, Pasten, Schäume oder Spray formuliert werden, die zusätzlich zum aktiven Wirkstoff solche Träger enthalten, die im Stand der Technik als geeignet gelten.

[0048] Für parenterale Applikation geeignete Formulierungen umfassen wässrige und nicht-wässrige, sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostate und gelöste Stoffe enthalten können, die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des beabsichtigten Empfängers machen; und wässrige und nicht-wässrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdickungsmittel enthalten können.

[0049] Die Formulierungen liegen in Einmal- oder Mehrfachdosierbehältnissen vor, z.B. zugeschmolzene Ampullen und Vials, und können gefriergetrocknet aufbewahrt werden, wodurch nur die Zugabe eines sterilen flüssigen Trägers, z.B. Wasser zur Injektion, unmittelbar vor der Anwendung erforderlich ist. Extemporierete Injektionslösungen und Suspensionen werden aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten der vorhergehend beschriebenen Art hergestellt. Bevorzugte Einmaldosisformulierungen enthalten eine Tagesdosis oder einen Teil einer Tagesdosis, wie vorstehend hierin zitiert, oder davon einen geeigneten Bruchteil des aktiven Wirkstoffs.

[0050] Außer den bereits vorstehend besonders erwähnten Inhaltsstoffen können die erfindungsgemäßen Formulierungen auch andere im Stand der Technik übliche, auf den fraglichen Formulierungstyp bezogene Mittel enthalten, z.B. können die für orale Applikation geeigneten Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

[0051] Außerdem betrifft die Erfindung die Bereitstellung von Veterinärzusammensetzungen, die wenigstens einen, wie vorstehend definierten aktiven Wirkstoff zusammen mit einem Veterinärträger dafür enthalten.

[0052] Veterinärträger sind Stoffe, die für die Applikation der Zusammensetzung brauchbar sind und können feste, flüssige oder gasförmige Stoffe sein, die im übrigen im Veterinärbereich inert oder verträglich und mit dem aktiven Wirkstoff kompatibel sind. Diese Veterinärzusammensetzungen können oral, parenteral oder auf jede andere gewünschte Art appliziert werden.

[0053] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen mit verzögerter Freisetzung verwendet, die als aktiven Wirkstoff eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten ("controlled release formulations"), wobei die Freigabe des aktiven Wirkstoffs kontrolliert und reguliert erfolgt, so dass ein Dosieren mit geringerer Häufigkeit ermöglicht oder das pharmakokinetische oder toxische Profil eines gegebenen aktiven Wirkstoffs verbessert wird.

[0054] Die effektive Dosis des aktiven Wirkstoffs hängt zumindest von der Art des zu behandelnden Zustandes, der Toxizität, ob die Verbindung zur Prophylaxe (niedrige Dosierung) oder zur Therapie einer Influenzainfektion angewendet wird, vom Freisetzungsverfahren und von der pharmazeutischen Formulierung ab, und wird vom klinischen Arzt unter Verwendung üblicher Dosierungsstudien ermittelt. Sie sollte im Bereich von etwa 0,0001 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag liegen. Üblicherweise sollte sie im Bereich von etwa 0,01

bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag liegen. Insbesondere etwa von 0,01 bis etwa 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Ganz besonders bevorzugt etwa von 0,05 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Z.B. liegt bei Inhalation die tägliche, in Frage kommende Dosis bei einem Erwachsenen mit etwa 70 kg Körpergewicht bei etwa 1 mg bis 1000 mg, vorzugsweise zwischen 5 mg und 500 mg, und kann als Einzel- oder Mehrfachdosis verabreicht werden.

[0055] Erfindungsgemäße aktive Bestandteile werden auch in Kombination mit anderen aktiven Wirkstoffen verwendet. Solche Kombinationen werden basierend auf dem zu behandelnden Zustand, Kreuzreaktionen der Bestandteile und pharmakologischen Eigenschaften der Kombination ausgewählt. Bei Behandlung viraler Infektionen des Atmungssystems z.B., insbesondere Influenza-Infektion, werden die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit Virustatika (wie Amantadin, Rimantadin und Ribavarin), Mukolytika, Expektorantien, Bronchodilatoren, Antibiotika, Antipyretika oder Analgetika kombiniert. Normalerweise werden Antibiotika, Antipyretika und Analgetika zusammen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen appliziert.

Metabolite der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0056] In den Rahmen der Erfindung fallen auch die in vivo Metabolite der hierin beschriebenen Verbindungen in dem Ausmaß, dass derartige Produkte gegenüber dem Stand der Technik neu und nicht naheliegend sind. Solche Produkte können z.B. aus der Oxidation, Reduktion, Hydrolyse, Amidbildung, Veresterung und dergleichen der applizierten Verbindung resultieren, primär infolge enzymatischer Prozesse. Folglich umfasst die Erfindung neue und nicht naheliegende Produkte, die nach einem Verfahren hergestellt sind, bei dem man eine erfindungsgemäße Verbindung über eine für die Bildung eines Metaboliten ausreichende Zeit mit einem Säuger in Kontakt bringt. Für die Identifizierung solcher Produkte stellt man üblicherweise eine markierte (z.B. C¹⁴ oder H³) erfindungsgemäße Verbindung her, appliziert sie parenteral in einer nachweisbaren Dosis (z.B. größer als 0,5 mg/kg) einem Tier wie Ratte, Maus, Meerschweinchen, Affe oder dem Menschen, lässt genügend Zeit für Metabolismus verstreichen (üblicherweise etwa 30 Sekunden bis 30 Stunden) und isoliert ihre Umwandlungsprodukte aus Urin, Blut oder anderen biologischen Proben. Aufgrund der Markierung werden diese Produkte problemlos isoliert (andere werden durch Verwendung von Antikörpern isoliert, die an die Epitope, die in den Metaboliten erhalten geblieben sind, binden können). Die Metabolitstrukturen werden auf übliche Art ermittelt, z.B. durch MS- oder NMR-Analyse. Im Allgemeinen erfolgt die Analyse der Metaboliten auf die gleiche Art wie die üblichen Arzneimittel-metabolismusstudien, die dem Fachmann wohlbekannt sind. Die Umwandlungsprodukte sind – soweit sie nicht anderweitig in vivo vorkommen – in Diagnostikuntersuchungen für die therapeutische Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen brauchbar, selbst wenn sie keine Neuraminidase-hemmende Wirksamkeit haben.

Weitere Verwendungen für die erfindungsgemäßen Verbindungen

[0057] Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder die biologisch aktiven, aus diesen Verbindungen durch Hydrolyse oder Metabolismus in vivo erzeugten Substanzen werden als Antigene oder für die Konjugation an Proteine verwendet, wodurch sie als Bestandteile immunogener Zusammensetzungen zur Herstellung von Antikörpern dienen, die sich spezifisch an das Protein, an die Verbindungen oder deren Metabolite zu binden vermögen, die immunologisch identifizierte Epitope (Stellen der Antikörperbindung) enthalten. Die immunogenen Zusammensetzungen eignen sich deshalb als Intermediate für die Herstellung von Antikörpern zur Verwendung in Diagnostik, Qualitätskontrolle oder dergleichen, in Verfahren oder in Analysen für die Verbindungen oder deren neue Metabolite. Die Verbindungen sind für das Heranzüchten von Antikörpern gegen ansonsten nicht-immunogene Polypeptide insofern geeignet, als dass die Verbindungen als Haptene dienen, die eine Immunantwort stimulieren, die mit dem unmodifizierten konjugaten Protein kreuzreagiert.

[0058] Zu den wichtigen Hydrolyseprodukten gehören die Hydrolyseprodukte der vorstehend diskutierten geschützten sauren und basischen Gruppen. Wie bereits erwähnt sind die sauren oder basischen Amide, die immunogene Polypeptide wie Albumin oder Schlüssellockschnellen-Hämocyanin enthalten, im Allgemeinen als Antigene brauchbar. Die vorstehend beschriebenen Metabolite können noch einen beträchtlichen Grad an immunologischer Kreuzreaktivität mit den erfindungsgemäßen Verbindungen aufweisen. So vermögen sich Antikörper gegen die erfindungsgemäßen Verbindungen an die ungeschützten Verbindungen der Erfindung zu binden, ohne sich an die geschützten Verbindungen zu binden; alternativ vermögen sich Antikörper gegen die Metabolite an die geschützten Verbindungen und/oder Metabolite zu binden, ohne sich an die ungeschützten Verbindungen der Erfindung zu binden oder vermögen sich spezifisch an eine Spezies oder alle drei zu binden. Erwünschterweise gehen die Antikörper im Wesentlichen keine Kreuzreaktion mit natürlich vorkommenden Stoffen ein. Eine wesentliche Kreuzreaktion ist eine solche, die unter spezifischen Testbedingungen für spezifische Analyte für eine Störung der Analysenergebnisse ausreichend ist.

[0059] Die erfindungsgemäßen Immunogene enthalten die erfindungsgemäße Verbindung und präsentieren das erwünschte Epitop in Assoziation mit einer immunogenen Substanz. Im Rahmen dieser Erfindung bedeutet eine solche Assoziation eine kovalente Bindung unter Bildung eines immunogenen Konjugats (falls anwendbar) oder ein Gemisch von nicht kovalent gebundenen Stoffen oder eine Kombination der vorstehenden. Immunogene Substanzen umfassen Hilfsstoffe wie Freundsches Adjuvans, immunogene Proteine wie virale, bakterielle, Hefe-, pflanzliche und tierische Polypeptide, insbesondere Schlüssellochschnecken-Hämocyanin, Serumalbumin, Rinderthryroglobulin oder Sojabohnentrypsininhibitor und immunogene Polysaccharide. Üblicherweise wird die die Struktur des erwünschten Epitops aufweisende Verbindung unter Verwendung eines polyfunktionellen (meistens bifunktionellen) Vernetzungsmittels kovalent an ein immunogenes Polypeptid oder Polysaccharid gebunden. Verfahren zur Herstellung von Haptenantigenen sind an sich bekannt, und jedwelche der früher für die Konjugation von Haptenen an immunogene Polypeptide oder dergleichen verwendeten Verfahren werden geeigneterweise hier ebenso angewendet, wobei man die funktionellen Gruppen der Präkursoren oder der Hydrolyseprodukte, die für die Vernetzung zur Verfügung stehen und die Wahrscheinlichkeit der Erzeugung von Antikörpern, die spezifisch für das fragliche Epitop aber nicht für die immunogene Substanz sind, berücksichtigt.

[0060] Üblicherweise ist das Polypeptid an eine Stelle auf der erfindungsgemäßen Verbindung konjugiert, die entfernt von dem zu erkennenden Epitop ist.

[0061] Die Konjugate werden auf herkömmliche Weise hergestellt. Die Vernetzungsmittel N-Hydroxysuccinimid, Bernsteinsäureanhydrid oder $\text{AlkN}=\text{C}=\text{Nalk}$ sind für die Herstellung von erfindungsgemäßen Konjugaten brauchbar. Die Konjugate umfassen eine erfindungsgemäße Verbindung, die über eine Bindung oder eine Verbindungsgruppe von 1–100, besonders 1–25, insbesondere 1–10 Kohlenstoffatomen an die immunogene Substanz gebunden ist. Die Konjugate werden von den Ausgangsmaterialien und Nebenprodukten mittels Chromatographie oder dergleichen abgetrennt, werden danach steril filtriert und in Ampullen für die Lagerung abgefüllt.

[0062] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind z.B. durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen vernetzt: eine Hydroxylgruppe von U_1 ; eine Carboxylgruppe von E_1 ; ein Kohlenstoffatom von U_1 , E_1 , G_1 oder T_1 , im Austausch von H; und eine Aminogruppe von G_1 . Mit eingeschlossen in solchen Verbindungen sind Amide der Polypeptide, wenn das Polypeptid als eine der zuvor beschriebene R_{6c} oder R_{6b} Gruppen fungiert.

[0063] Üblicherweise werden Tiere gegen die immunogenen Konjugate oder Derivate immunisiert, und Antisera oder monoklonale Antikörpern werden auf herkömmliche Art hergestellt.

[0064] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind für die Erhaltung der strukturellen Unversehrtheit der Glykoproteine in rekombinanten Zellkulturen brauchbar, d.h. sie werden Fermentierungen zugesetzt, in denen die Glycoproteine zur Isolierung hergestellt werden, um die Neuraminidase-katalysierte Spaltung der erwünschten Glycoproteine zu verhindern. Dies ist für eine rekombinante Synthese von Proteinen in heterologen Wirtszellen, die nachteiligerweise den Kohlehydratanteil des zu synthetisierenden Proteins abbauen können, von besonderem Wert.

[0065] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind polyfunktionell. Sie stellen eine einzigartige Klasse von Monomeren für die Synthese von Polymeren dar. Um ein Beispiel zu geben und ohne Begrenzung, umfassen die aus den erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellten Polymere Polyamide und Polyester.

[0066] Die vorliegenden Verbindungen werden als Monomere verwendet, um einen Zugang zu Polymeren mit einzigartigen Seitenketten-Funktionalitäten bereit zu stellen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich in Homopolymeren oder als Comonomere mit Monomeren, die nicht in den Rahmen dieser Erfindung fallen. Homopolymere der erfindungsgemäßen Verbindungen werden als Kationaustauschmittel (Polyester oder Polyamide) in der Herstellung von Molekularsieben (Polyamide), Textilien, Fasern, Filmen, geformten Gegenständen und dergleichen in dem Fall verwendet, dass die Säurefunktionalität E_1 zum Beispiel mit einer Hydroxylgruppe in U_1 verestert ist, und dadurch vermag die verfügbare basische Gruppe G_1 an saure Funktionalitäten zu binden, wie man sie in Polypeptiden, die man reinigen möchte, findet. Die Herstellung der Polypeptide erfolgt durch Vernetzen von E_1 und G_1 mit U_1 , und der benachbarte Teil des Ringes bleibt frei, um als hydrophile oder hydrophobe Affinitätsgruppe je nach Wahl der Gruppe U_1 zu fungieren. Die Herstellung dieser Polymere aus den erfindungsgemäßen Verbindungen ist an sich bekannt.

[0067] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch als einzigartige Klasse von polyfunktionellen Tensiden brauchbar. Im Besonderen, wenn U_1 keinen hydrophilen Substituenten enthält und zum Beispiel Alkyl oder

Alkoxy ist, haben die Verbindungen die Eigenschaften von bifunktionellen Tensiden. Als solche haben sie brauchbare Tensid-, Beschichtungseigenschaften, emulsionsmodifizierende, viskositätsverändernde und oberflächenbenetzende Eigenschaften.

[0068] Als polyfunktionelle Verbindungen mit definierter Geometrie und gleichzeitigem Vorhandensein polarer und nicht polarer Einheiten, stellen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine einzigartige Klasse von Phasentransfermitteln dar. Um ein Beispiel zu geben und ohne Beschränkung darauf eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Phasentransferkatalyse und Flüssig/Flüssig-Ionextraktion (LIX).

[0069] Die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten gegebenenfalls asymmetrische Kohlenstoffatome in den Gruppen U_1 , E_1 , G_1 und T_1 . Als solche sind sie eine einzigartige Klasse von chiralen Hilfsmitteln für die Synthese oder Trennung anderer optisch aktiver Stoffe. So kann ein racemisches Gemisch von Carbonsäuren in die einzelnen Enantiomere folgendermaßen gespalten werden: 1) Bildung eines Gemisches diastereomerer Ester oder Amide mit einer erfindungsgemäßen Verbindung, worin U_1 eine asymmetrische Hydroxyalkan- oder Aminoalkangruppe ist; 2) Trennen der Diastereomeren; und 3) Hydrolyse der Esterstruktur. Racemische Alkohole werden durch Esterbildung mit einer sauren Gruppe von E_1 getrennt. Bei Verwendung optisch aktiver Säuren oder Alkohole anstatt racemischer Ausgangsmaterialien kann man außerdem ein solches Verfahren auch zum Spalten der erfindungsgemäßen Verbindungen verwenden.

[0070] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Liganden oder Seitenketten für die Herstellung von Affinitätsabsorptionsmatrixen, immobilisierten Enzymen für Prozesskontrolle oder Immunoassayreagentien brauchbar. Die Verbindungen hierin enthalten eine Vielfalt von funktionellen Gruppen, die als Stellen zur Vernetzung der erwünschten Substanzen geeignet sind. So ist es zum Beispiel üblich, Affinitätsreagentien wie Hormone, Peptide, Antikörper, Arzneimittel und dergleichen mit unlöslichen Substraten zu binden. Man verwendet diese unlöslich gemachten Reagentien in bekannter Art, um die Bindungspartner für die Affinitätsreagentien von hergestellten Präparationen, diagnostischen Proben und anderen unreinen Gemischen zu absorbieren. In ähnlicher Weise verwendet man immobilisierte Enzyme für die Durchführung katalytischer Umwandlungen mit leichter Enzymrückgewinnung. Normalerweise verwendet man bifunktionelle Gruppen zum Vernetzen von Analyten mit nachweisbaren Gruppen bei der Herstellung diagnostischer Reagentien.

[0071] Viele funktionelle Gruppen in erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich für die Vernetzung. So bildet die Carbon- oder Phosphonsäure der Gruppe E_1 gewöhnlich Ester mit Alkoholen oder Amide mit Aminen des zu vernetzenden Reagenzes. Die mit OH, NHR_1 , SH, Azido (das gegebenenfalls vor der Vernetzung zu Amino reduziert wird), CN, NO_2 , Amino, Guanidino, Halogen und dergleichen substituierten G_1 -Stellen sind geeignete Stellen. Gegebenenfalls werden reaktive Gruppen während des Zusammenfügens des vernetzten Reagenzes geeignet geschützt, um die Polymerisation der bifunktionellen erfindungsgemäßen Verbindung zu verhindern. Im Allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen über die Carbon- oder Phosphonsäure mit den Hydroxyl- oder Aminogruppen des zuerst gebundenen Partners verknüpft, und danach werden sie kovalent über eine T_1 - oder G_1 -Gruppe an den anderen Bindungspartner gebunden. Zum Beispiel wird ein erster Bindungspartner wie ein Steroidhormon mit der Carbonsäure einer erfindungsgemäßen Verbindung verestert, und anschließend wird dieses Konjugat über eine G_1 -Hydroxylgruppe an Bromcyan-aktivierte Sepharose vernetzt, wobei man das immobilisierte Steroid erhält. Andere Mechanismen zur Konjugation sind wohl bekannt. Es sei auf Maggio, "Enzyme-Immunoassay" (CRC, 1988, S. 71–135) sowie die darin zitierten Literaturstellen verwiesen.

[0072] Wie vorstehend erwähnt sind die therapeutisch zweckmäßigen erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die W_1 - oder G_1 -Carboxyl-, Hydroxyl- oder Aminogruppen geschützt sind, in oraler oder Depotform brauchbar. In diesen Anwendungen wird die Schutzgruppe in vivo entfernt, z.B. durch Hydrolyse oder Oxidation, und man erhält die freie Carboxyl-, Amino oder Hydroxylgruppe. Die Auswahl geeigneter Ester stützt sich auf die Substratspezifität der Esterasen und/oder Carboxypeptidasen, die in den Zellen vorhanden sein sollen, wo die Hydrolyse des Präkursors erwünscht ist. Soweit die Spezifität dieser Enzyme unbekannt ist, screen man eine Vielzahl von erfindungsgemäßen Verbindungen, bis die erwünschte Substratspezifität ermittelt ist. Dies zeigt sich am Auftreten der freien Verbindung oder einer antiviralen Wirksamkeit. Meistens wählt man Amide oder Ester der erfindungsgemäßen Verbindung, die (i) nicht oder nur vergleichsweise langsam im oberen Darm hydrolysiert werden, (ii) Darm- und Zeldurchlässig sind und (iii) im Zellcytoplasma und/oder im großen Blutkreislauf hydrolysiert werden. In Screeninguntersuchungen verwendet man vorzugsweise Zellen von bestimmten Geweben, die für eine Influenza-Infektion anfällig sind, z.B. Schleimhaut des Bronchien-Lungen-Trakts. Die im Stand der Technik bekannten Untersuchungen sind für die Ermittlung der in vivo Bioverfügbarkeit geeignet, einschließlich Intestinallumenstabilitäts-, Zellpermeations-, Leberhomogenatstabilitäts- und Plasmastabilitätsuntersuchungen. Selbst wenn die Ester, Amide oder andere geschützte Derivate nicht in vivo

in die freie Carboxyl-, Amino- oder Hydroxylgruppen überführt werden, so eignen sie sich als chemische Intermediate.

Exemplarische Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0073] Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen. Die Verbindungen werden nach beliebigen geeigneten Methoden der organischen Synthese hergestellt. Viele dieser Verfahren sind im Stand der Technik wohl bekannt. Indes sind viele der bekannten Verfahren im "Compendium of Organic Synthetic Methods" (John Wiley & Sons, New York), Bd. 1, Ian T. Harrison, und Shuyen Harrison, 1971; Bd. 2, Ian T. Harrison und Shuyen Harrison, 1974; Bd. 3, Louis S. Hegedus und Lerory Wade, 1977; Bd. 4, Lerory G. Wade, Jr., 1980; Bd. 5, Lerory G. Wade, Jr., 1984; und Bd. 6, Michael B. Smith dargelegt; ebenso wie im March, J., "Advanced Organic Chemistry, 3. Auflage", (John Wiley & Sons, New York, 1985), "Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Bänden", Barry M. Trost, Chefherausgeber (Pergamon Press, New York, 1993 Abdruck).

[0074] Eine Vielzahl von exemplarischen Verfahren für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden nachfolgend genannt. Diese Verfahren sollen die Art solcher Herstellungen veranschaulichen, aber sie sollen nicht den Rahmen der geeigneten Verfahren begrenzen.

[0075] Im Allgemeinen sind die Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Reaktionszeit, Lösungsmittel, Aufbereitungsverfahren und dergleichen die, die im Stand der Technik für die jeweilige auszuführende Reaktion üblich sind. Die zitierten Literaturstellen, zusammen mit den darin zitierten Literaturstellen, beschreiben ausführlich solche Bedingungen. Üblicherweise liegt die Temperatur bei -100°C bis 200°C , die Lösungsmittel sind aprotisch oder protisch, und die Reaktionszeiten liegen bei 10 Sekunden bis 10 Tage. Bei der Aufarbeitung quencht man üblicherweise nicht umgesetzte Reagenzien und im Anschluss daran erfolgt Verteilung zwischen Wasser/organische Schicht (Extraktion) und Abtrennen der produkthaltigen Schicht.

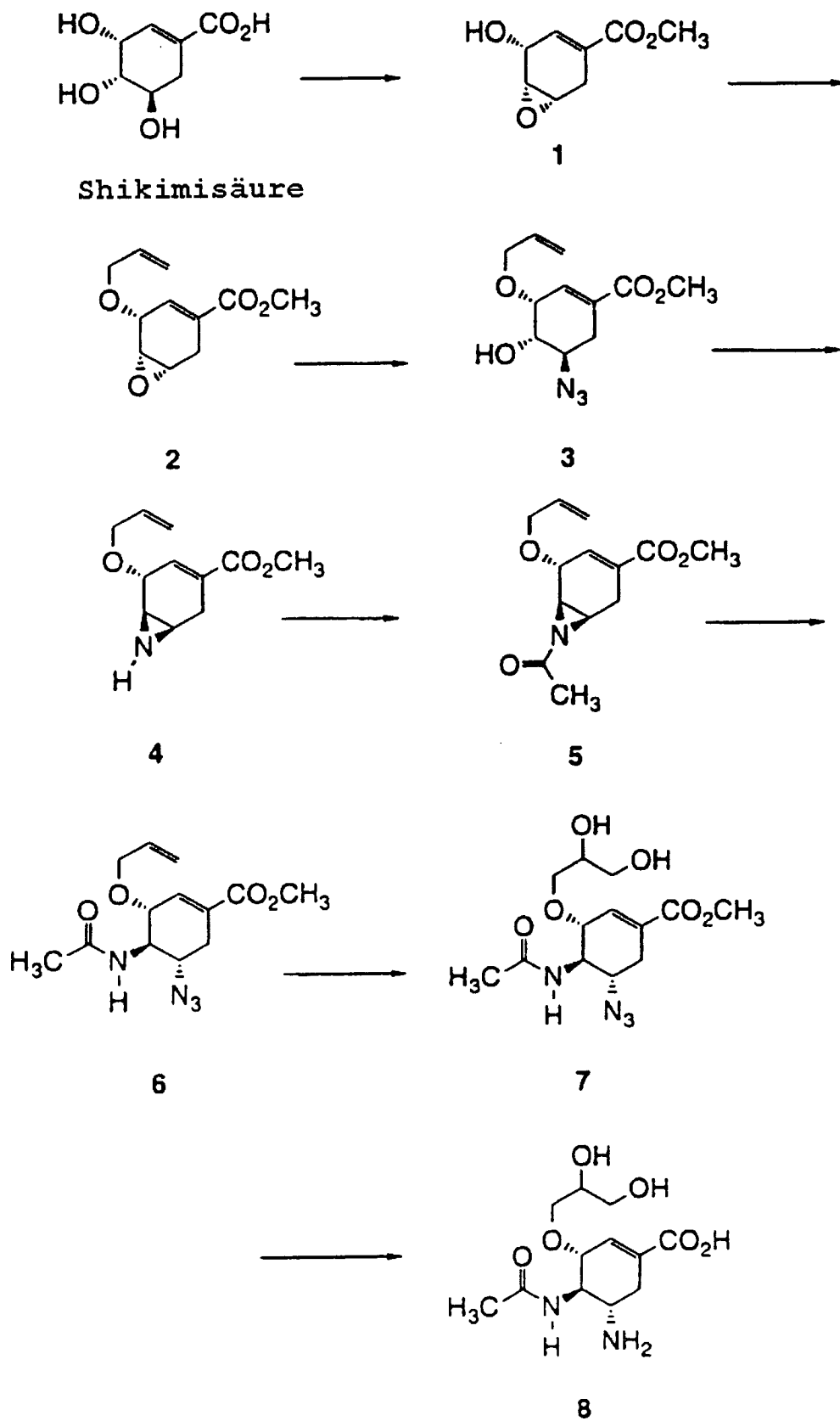
[0076] Oxidation und Reduktion werden üblicherweise bei Temperaturen nahe Raumtemperatur durchgeführt, obgleich bei Metallhydrid-Reduktionen häufig die Temperatur bei 0°C bis -100°C liegt, die Lösungsmittel sind üblicherweise bei Reduktionen aprotisch und können bei Oxidationen protisch oder aprotisch sein. Um die gewünschten Umwandlungen zu erzielen, werden die Reaktionszeiten angepasst.

[0077] Kondensationsreaktionen werden üblicherweise bei Temperaturen nahe Raumtemperatur ausgeführt, obgleich bei nicht äquilibrierten, kinetisch kontrollierten Kondensationen reduzierte Temperaturen (0°C bis -100°C) ebenso gebräuchlich sind. Lösungsmittel können entweder protisch (in Gleichgewichtsreaktionen) oder aprotisch (gebräuchlich in kinetisch kontrollierten Reaktionen) sein.

[0078] Synthetische Standardverfahren wie azeotropes Entfernen von Reaktionsnebenprodukten und Anwendung von wasserfreien Reaktionsbedingungen (z.B. Inertgasumgebung) sind im Stand der Technik allgemein bekannt und werden bei Bedarf angewandt.

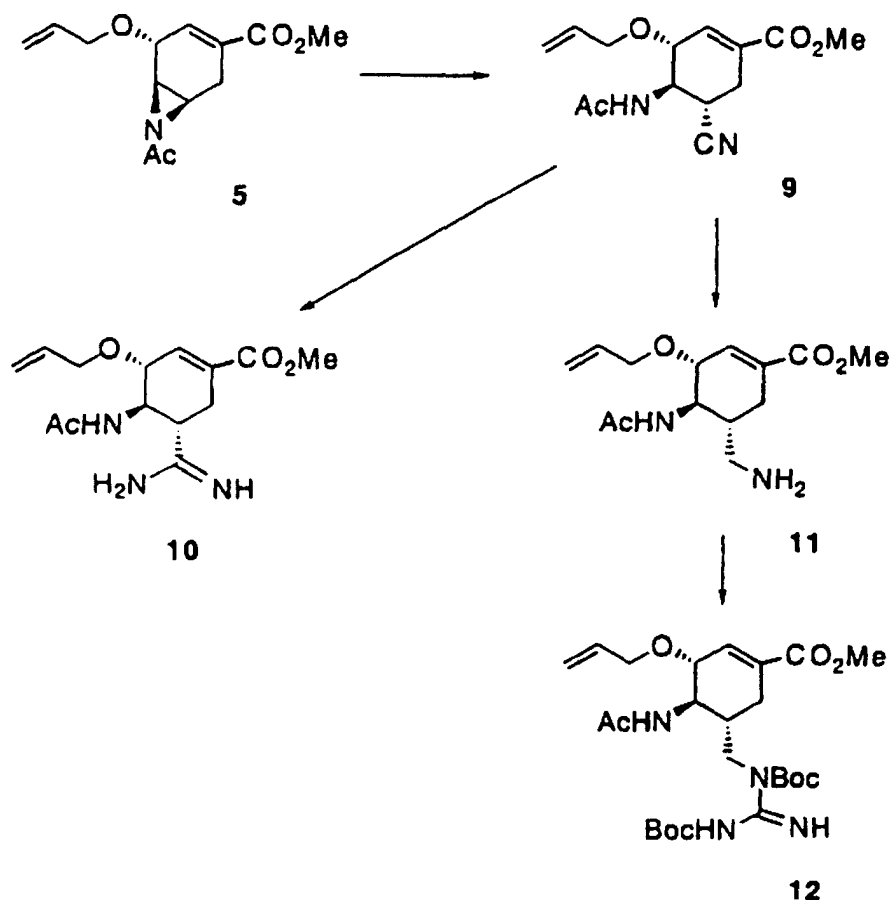
[0079] Ein exemplarisches Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist im nachfolgenden Schema 1 durch Bezugnahme dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung der Verfahren findet man im anschließenden Experimentalteil.

Schema 1



[0080] Modifikationen des Schemas 1 zur Bildung weiterer Ausführungsformen sind in den Schemen 2–4 dargestellt.

Schema 2



Schema 2

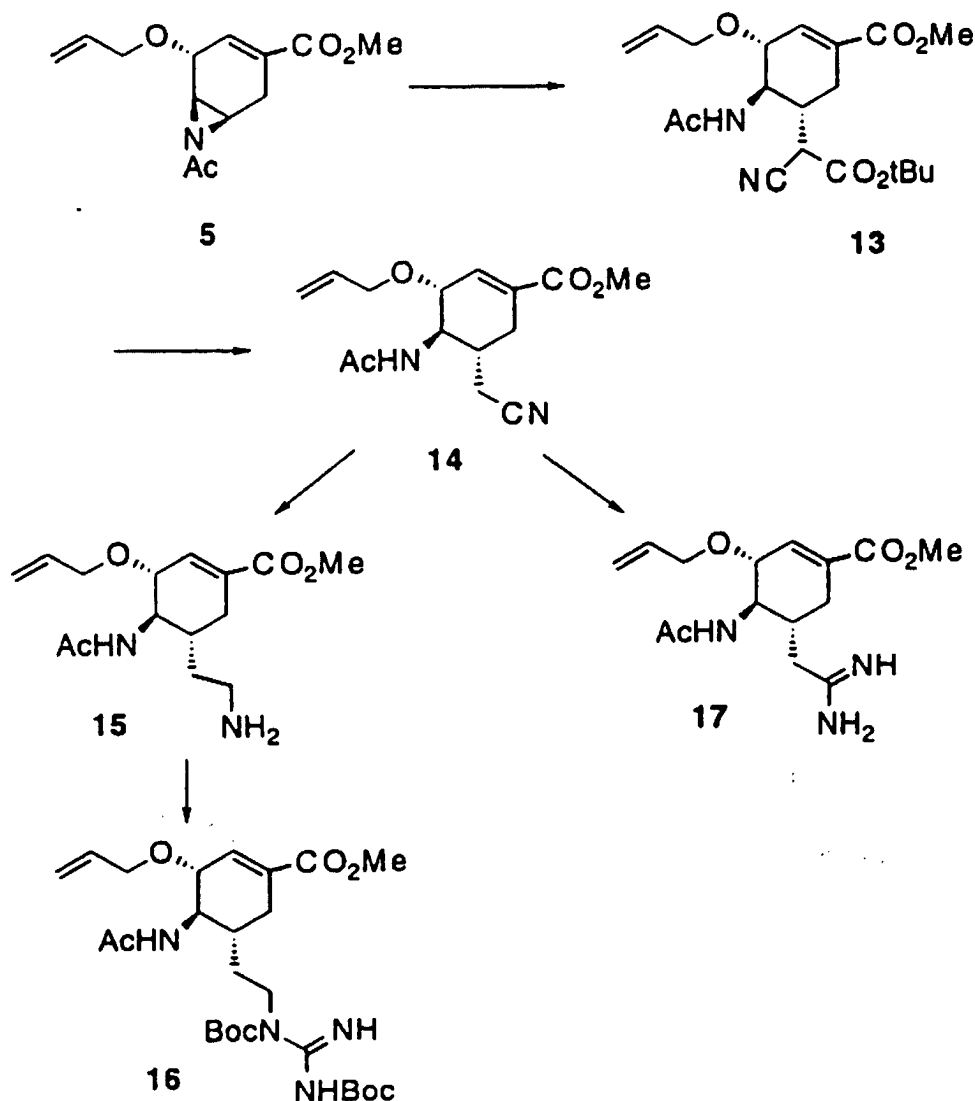
[0081] Das Aziridin **5** wird durch die $\text{Yb}(\text{CN})_3$ katalysierte Addition von TMSCN gemäß dem Verfahren von Utimoto et al., "Tetrahedron Lett.", 31: 6379 (1990) in das Aminonitril **9** überführt.

[0082] Die Umwandlung von Nitril **9** in das entsprechende Amidin **10** erfolgt gemäß einer Standardsequenz in 3 Stufen: i) H_2S ; ii) CH_3I ; iii) NH_4OAc . Eine typische Umwandlung ist in "J. Med. Chem.", 36: 1811 (1993) beschrieben.

[0083] Die Reduktion des Nitrils **9** zur Aminomethylverbindung **11** erfolgt gemäß einem der Verfahren in "Modern Synthetic Reactions", zweite Aufl., H. O. House, Benjamin/Cummings Publishing Co., 1972.

[0084] Die Aminomethylverbindung **11** wird in die Bis-Boc geschützte Guanidinoverbindung **12** überführt, indem man **11** mit N,N'-Bis-Boc-1H-pyrazol-1-carboxamidin gemäß dem Verfahren in "Tetrahedron Lett.", 36: 299 (1995) behandelt.

Schema 3



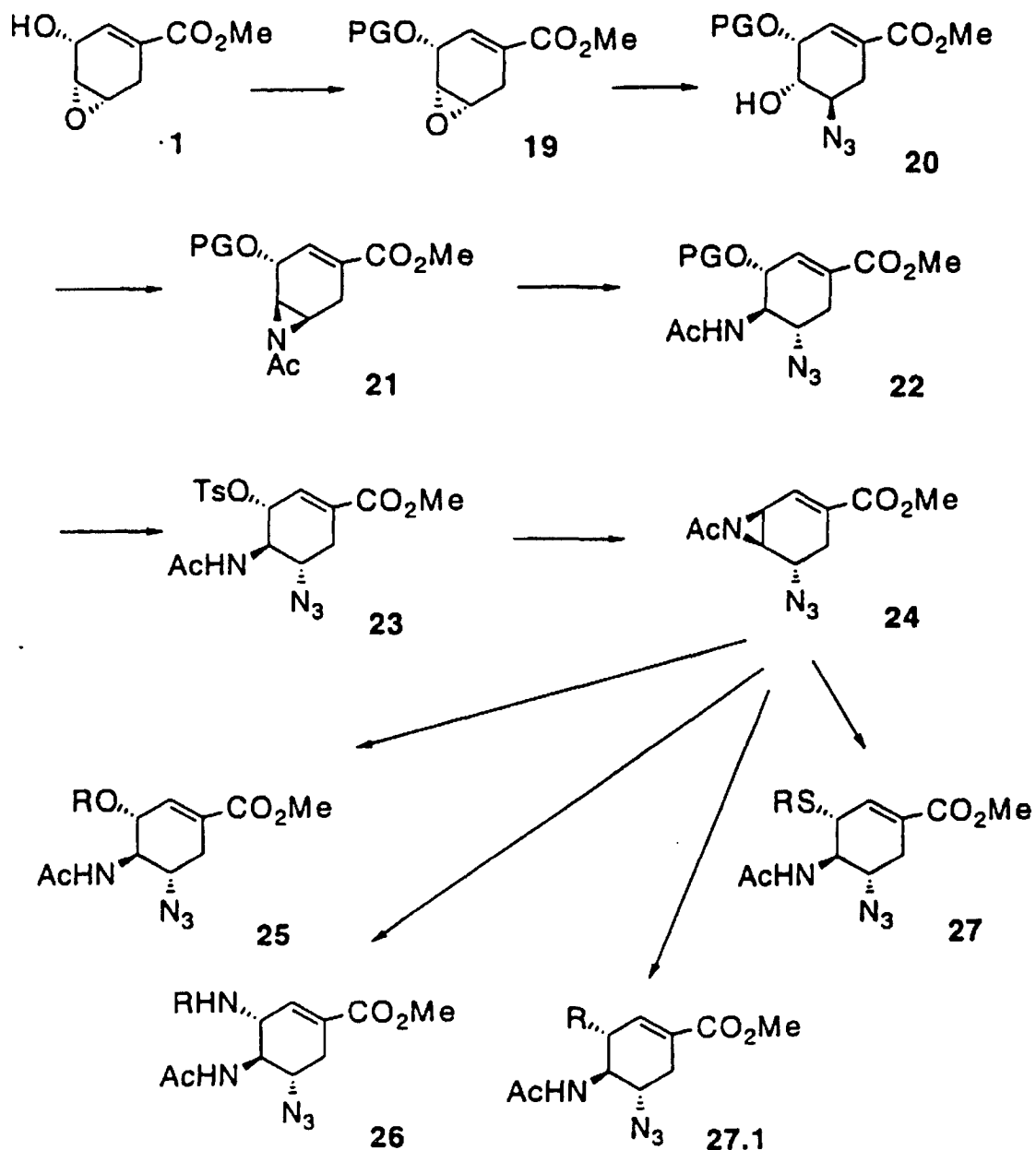
Schema 3

[0085] Die Öffnung des Aziridins 5 mit α -Cyanoessigsäure-t-butylester führt zu 13. Aziridinringöffnungen dieses Typs sind in "Tetrahedron Lett.", 23: 5021 (1982) beschrieben. Die selektive Hydrolyse der t-Butylestereinheit unter sauren Bedingungen und anschließende Decarboxylierung führt zum Nitril 14.

[0086] Die Reduktion von 14 zum Aminoethylderivat 15 erfolgt analog zur Umwandlung von 9 in 11. Das Amin 15 wird dann in das Guanidinoderivat 16 mit N,N'-Bis-Boc-1H-pyrazol-1-carboxamidin gemäß dem Verfahren in "Tetrahedron Lett.", 36: 299 (1995) überführt.

[0087] Für die Überführung des Nitrils 14 in das entsprechende Amidin 17 findet die gleiche, vorstehend für die Umwandlung von 9 in 10 beschriebene Sequenz Anwendung.

Schema 4



Schema 4

[0088] Der Epoxyalkohol 1 wird z.B. mit MOMCl geschützt (PG = Schutzgruppe). Typische Bedingungen findet man in "Protective Groups in Organic Synthesis" zweite Auflage, T. W. Greene und P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991.

[0089] Das Epoxid 19 wird mit $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ zum Aminoalkohol 20 gemäß dem Verfahren von Sharpless et al., "J. Org. Chem.", 50: 1557 (1985) geöffnet.

[0090] Die Reduktion von 20 zum N-Acetylaziridin 21 erfolgt in einer dreistufigen Sequenz: 1) MsCl/Triethylamin ; 2) H_2/Pd ; 3) AcCl/Pyridin . Solche Umwandlungen kann man in "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 33: 599 (1994) nachlesen.

[0091] Das Aziridin 21 wird in das Azidoamid 22 durch Öffnung mit $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ in DMF bei 65°C gemäß "J. Chem. Perkin Trans I", 801 (1976) überführt.

[0092] Das Entfernen der MOM-Schutzgruppe von 22 erfolgt gemäß den in "Protective Groups in Organic Synthesis" zweite Auflage, T. W. Greene und P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991 beschriebenen Verfahren. Der erhaltene Alkohol wird direkt mit TsCl in Pyridin in das Aziridin 24 überführt. Solche Um-

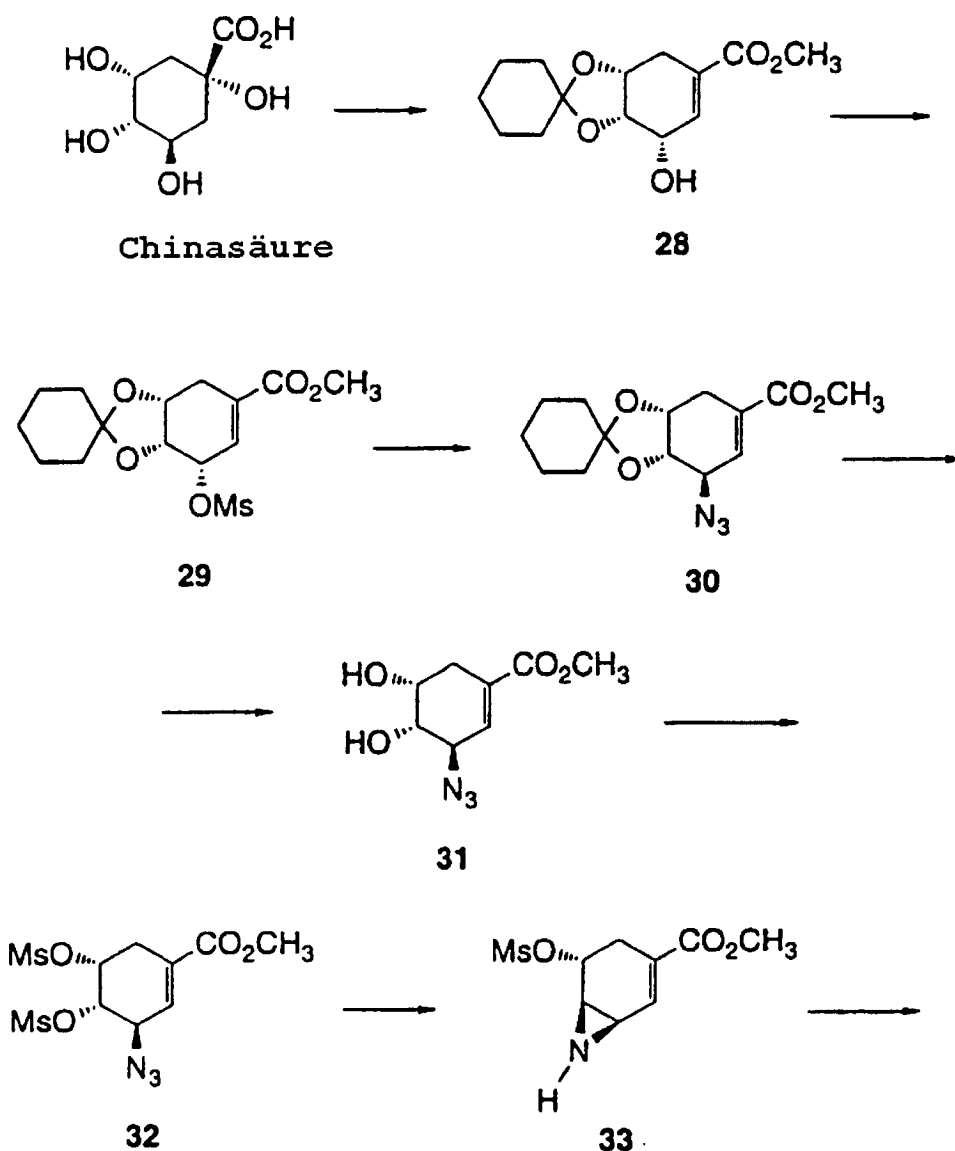
wandlungen kann man in "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 33: 599 (1994) nachlesen.

[0093] Das Aziridin 24 wird danach mit ROH, RNH₂, RSH oder einer organometallischen Verbindung (Metall-R) umgesetzt, wobei man die entsprechenden ringgeöffneten Derivate 25, 26, 27 bzw. 27.1 erhält. Aziridinöffnungen dieses Typs stehen in "Tetrahedron Lett.", 23: 5021 (1982) und "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 33: 599 (1994).

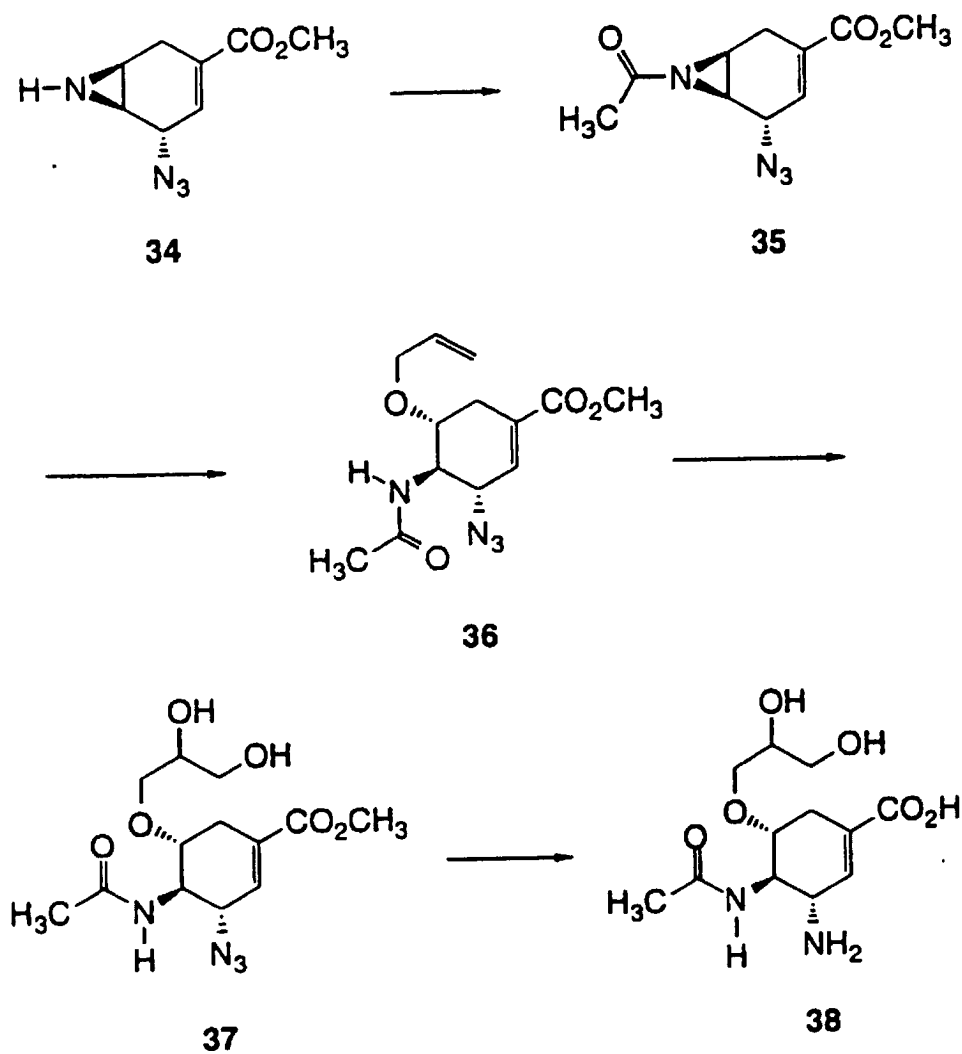
Schema 5

[0094] Eine weitere Klasse der erfindungsgemäßen Verbindungen wird gemäß den Verfahren der Schemen 5a und 5b hergestellt. Gemäß dem Verfahren von Shing, T. K. M. et al., "Tetrahedron", 47 (26): 4571 (1991) wird Chinasäure in 28 überführt. Die Mesylierung mit MsCl in TEA/CH₂Cl₂ führt zu 29, das mit NaN₃ in DMF unter Bildung von 30 umgesetzt wird. Die Umsetzung von 30 mit TFA in CH₂Cl₂ ergibt 31, das mit MsCl in TEA/CH₂Cl₂ zu 32 mesyliert wird. Die Umsetzung mit Triphenylphosphin in Wasser ergibt 33, das durch folgende Sequenz: 1) CH₃C(O)Cl in Pyridin, 2) NaN₃ in DMF und 3) NaH in THF in 35 überführt wird. Die Alkylierung von 35 mit einer großen Vielzahl der im Stand der Technik üblichen Nukleophile führt zu einer Anzahl an Verbindungen wie 36. Verfahren zur Umbildung von Verbindungen wie 36 in andere erfindungsgemäße Ausführungsformen ähneln den vorstehend beschriebenen.

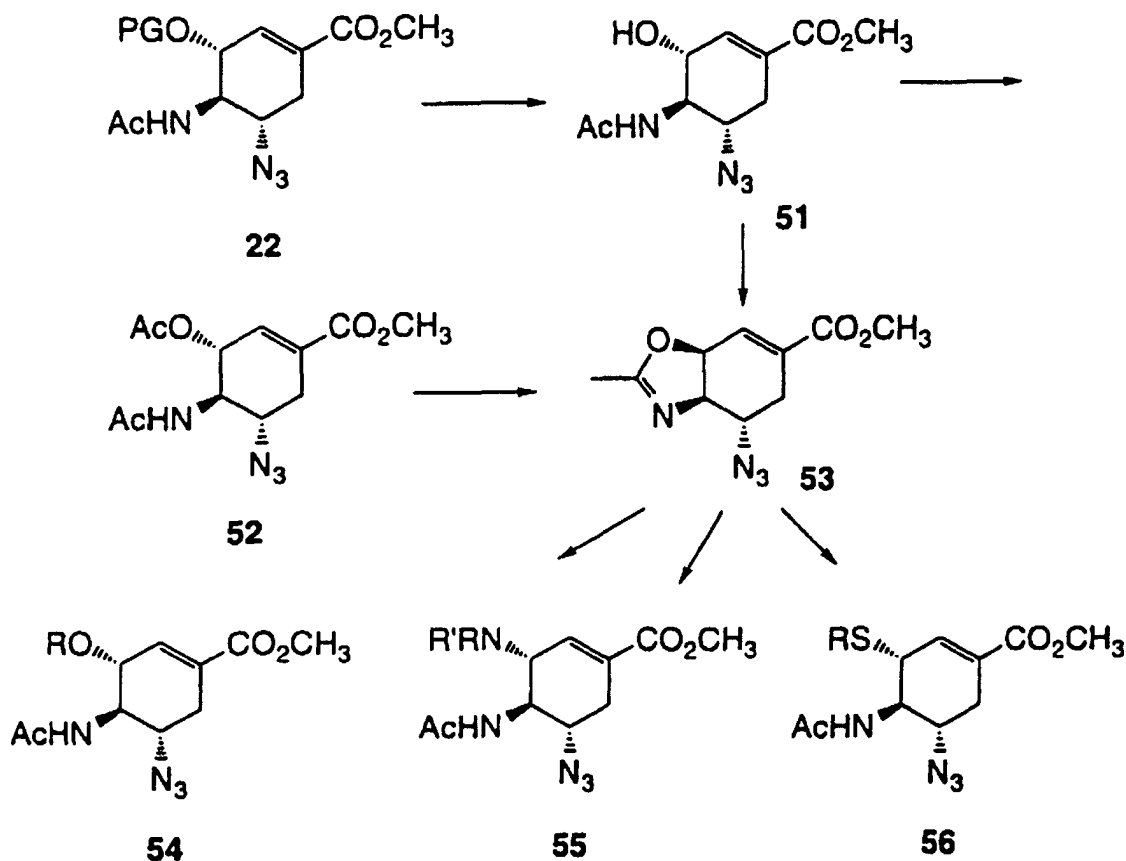
Schema 5a



Schema 5b



Schema 6



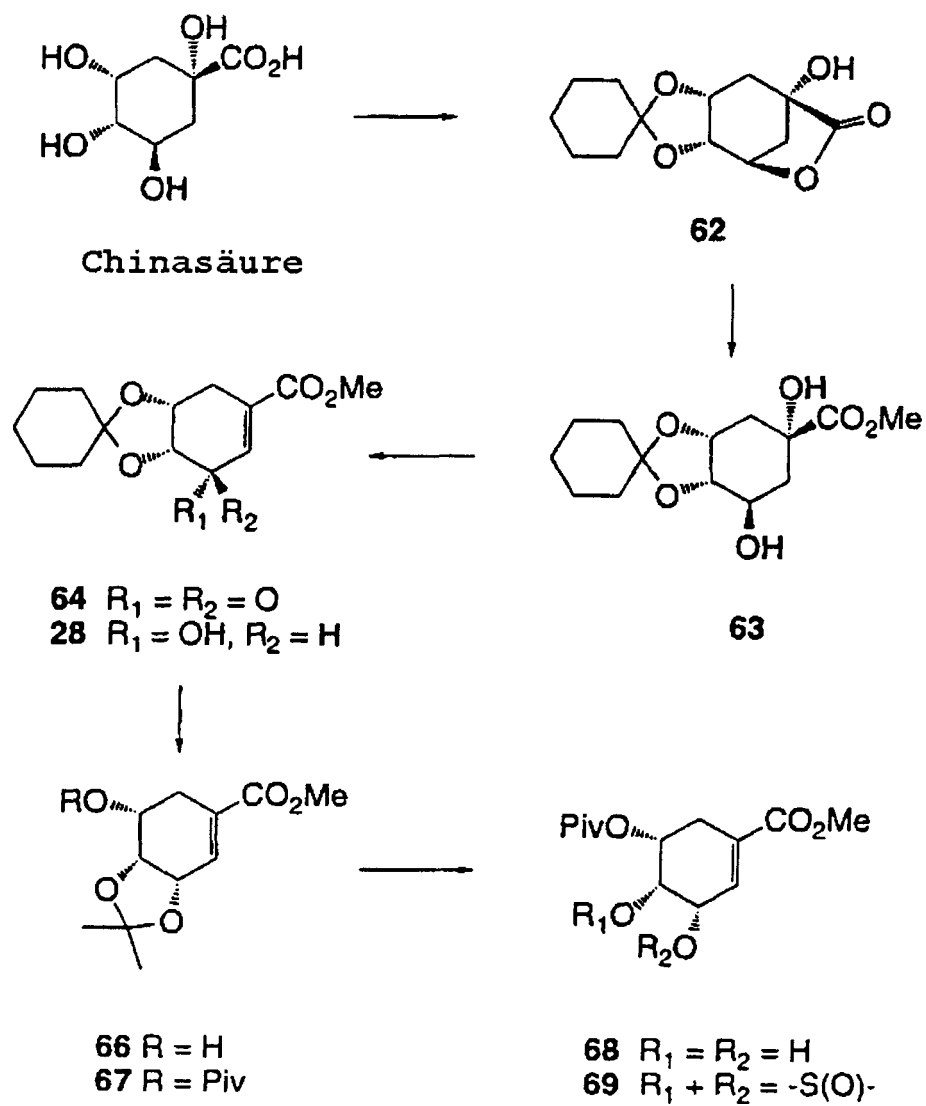
Schema 6

[0095] Eine weitere erfindungsgemäße Stoffklasse lässt sich gemäß dem Verfahren in Schema 6 herstellen. Die Schutzgruppe des geschützten Alkohols 22 (PG = Methoxymethylether) wird unter Standardbedingungen, die in "Protective Groups in Organic Synthesis" zweite Auflage, T. W. Greene und P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991, beschrieben sind, abgespalten. Der Alkohol 51 wird mit Essigsäureanhydrid und Pyridin unter Standardbedingungen in das Acetat 52 überführt. Das Behandeln des Acetats 52 mit TMSOTf oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ergibt das Oxazolin 53. Solche Umwandlungen sind in "Liebigs Ann. Chem.", 129 (1991) beziehungsweise "Carbohydrate Research", 181 (1993) beschrieben. Eine alternative Synthese für das Oxazolin 53 ist die Überführung des Alkohols 51 in das entsprechende Mesylat oder Tosylat 23 und im Anschluss daran Cyclisierung zum Oxazolin unter Standardbedingungen, gemäß "J. Org. Chem." 50: 1126 (1985) und "J. Chem. Soc.", 1385 (1970). Das Oxazolin 53 wird mit ROH , $\text{RR}'\text{NH}$ oder RSH (worin R und R' so ausgewählt werden, dass sie in Einklang mit der obigen Definition von W_6 stehen) umgesetzt, wobei die entsprechenden ringgeöffneten Derivate 54, 55 beziehungsweise 56 entstehen. Solche Umwandlungen sind in "J. Org. Chem.", 49: 4889 (1984) und "Chem. Rev.", 71: 483 (1971) beschrieben.

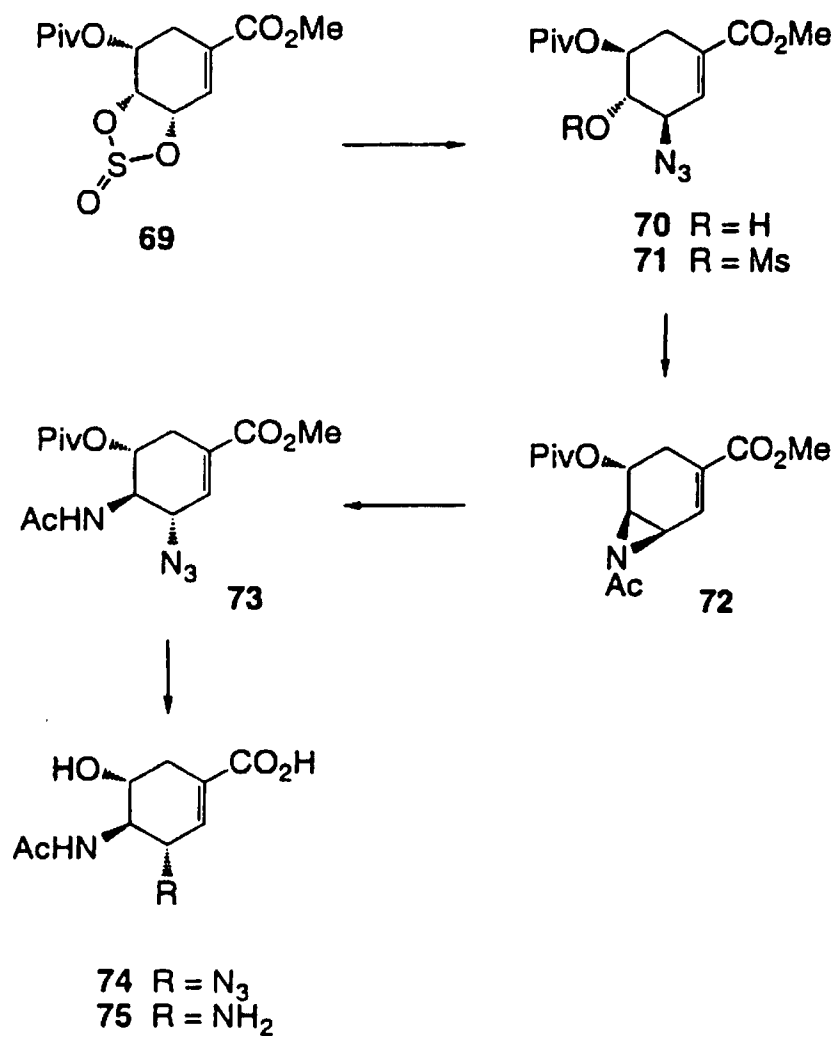
Schemen 7–35

[0096] Weitere exemplarische Verfahren für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind in den nachfolgenden Schemen 7–35 dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung der Verfahren findet man im nachfolgenden Experimentalteil.

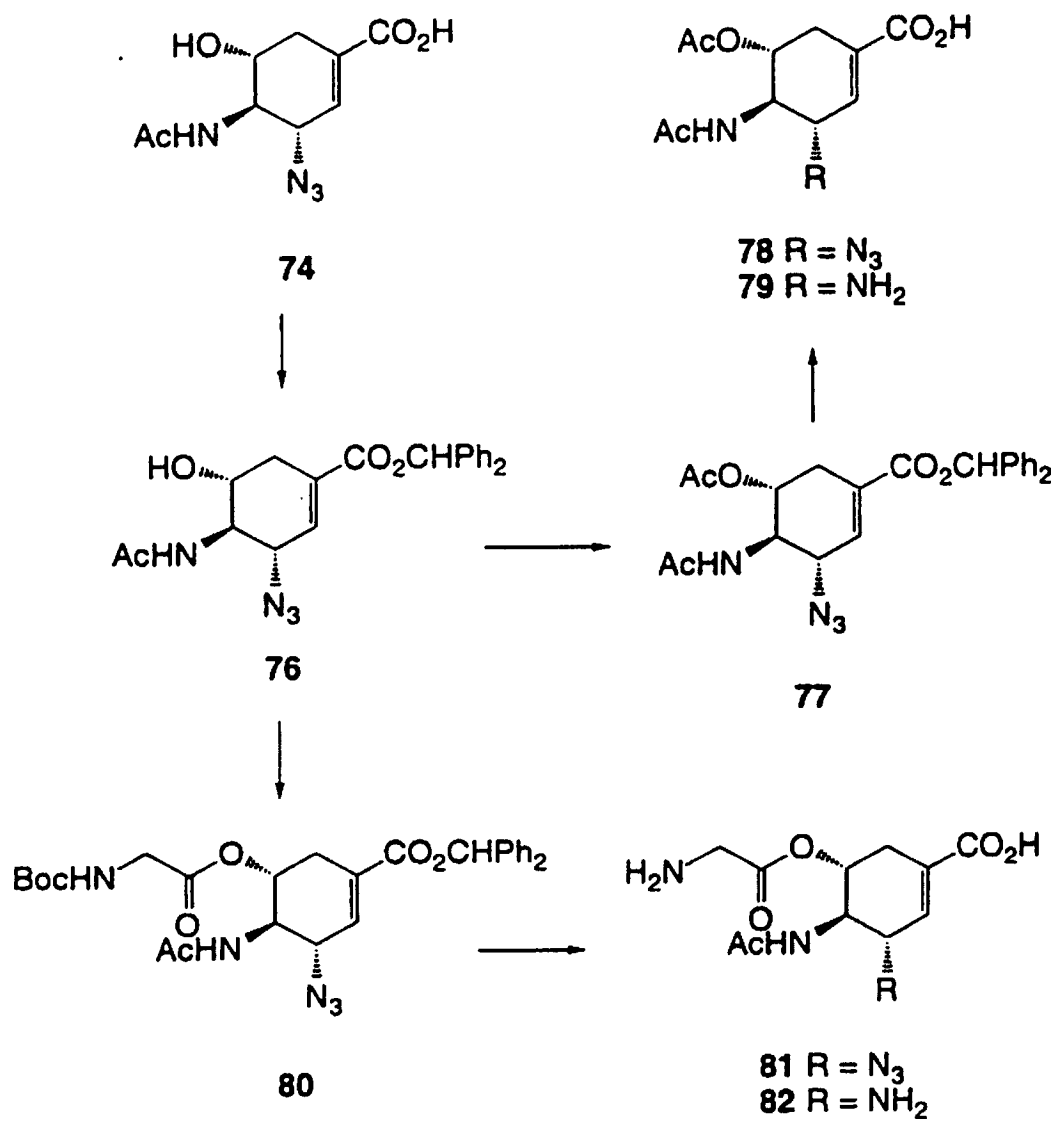
Schema 7a



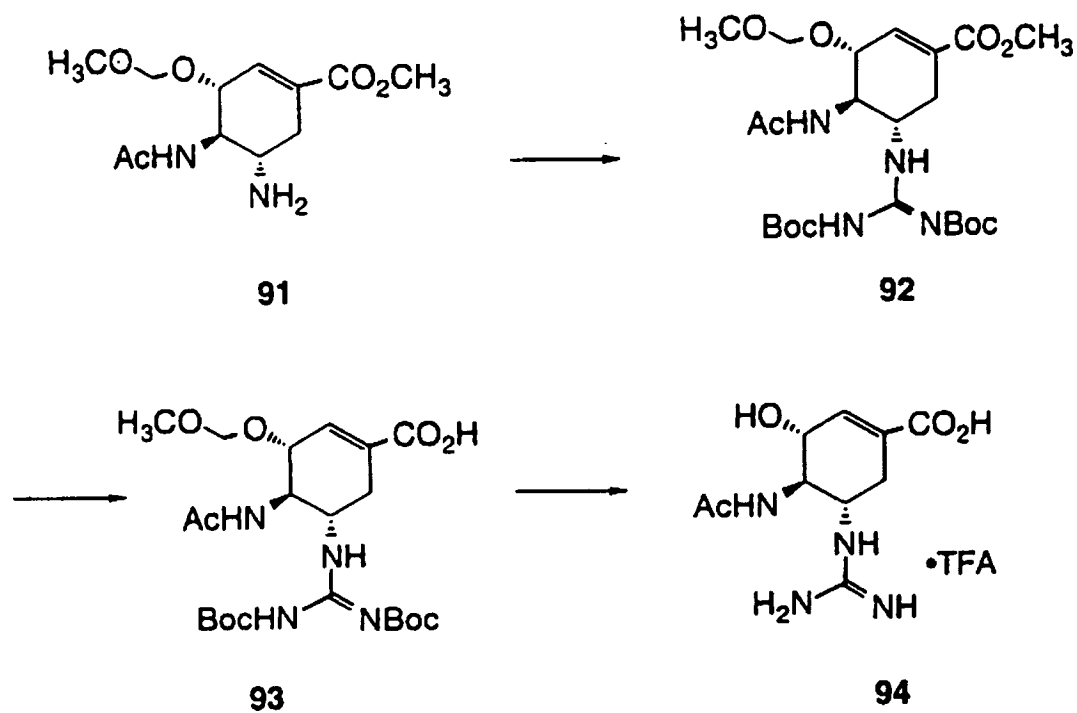
Schema 7b



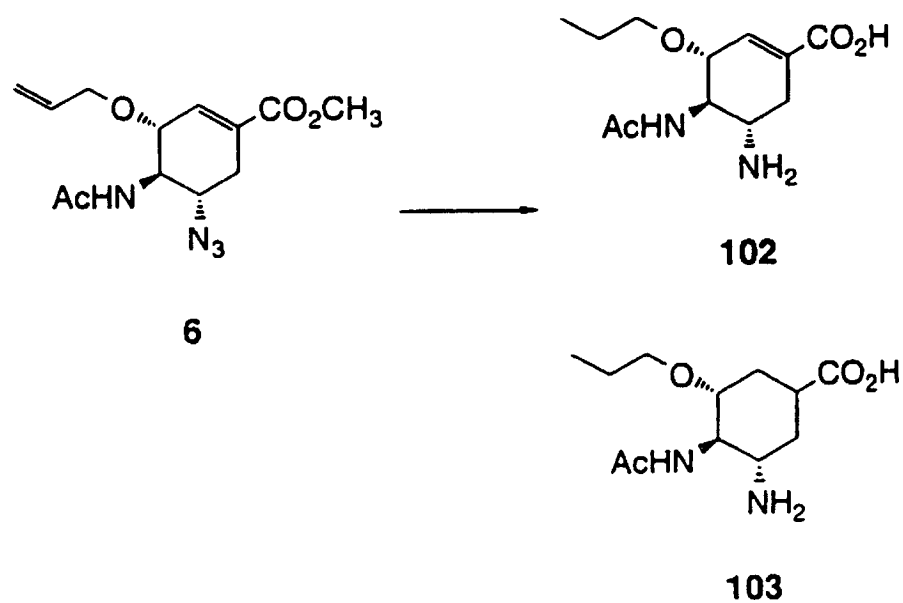
Schema 7c



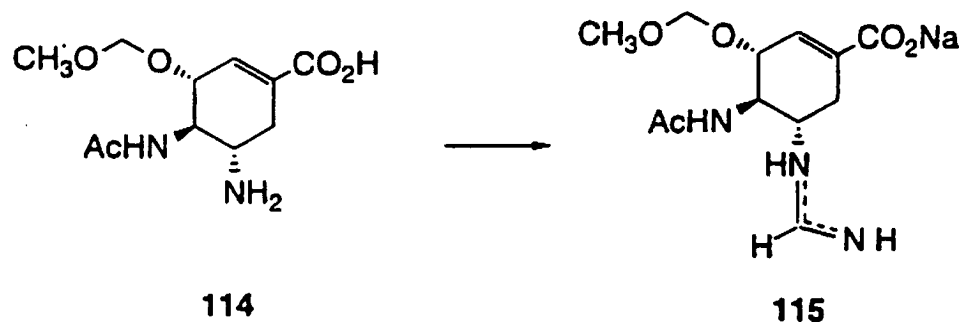
Schema 8



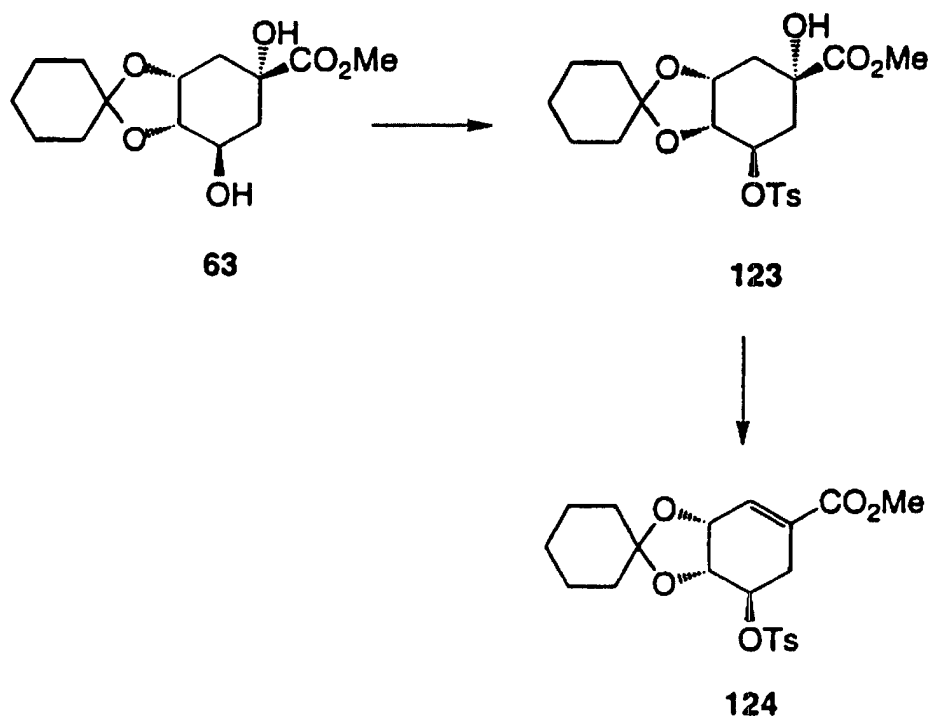
Schema 9



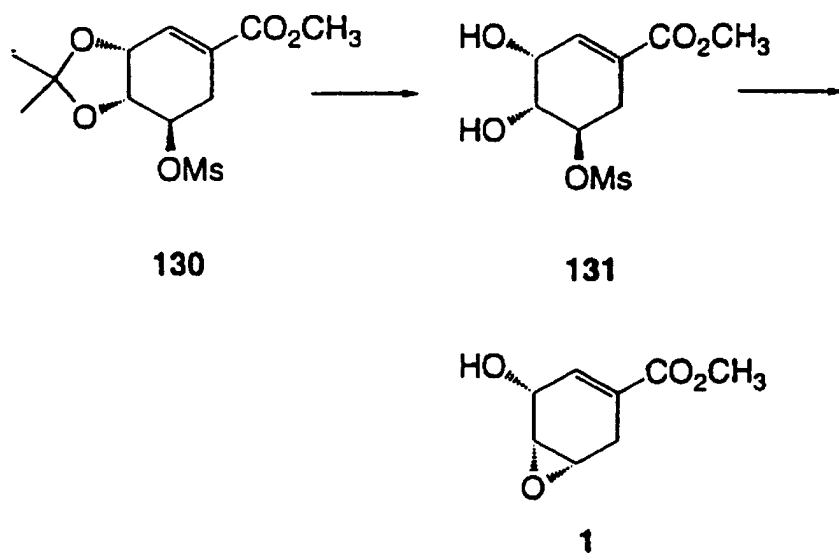
Schema 10



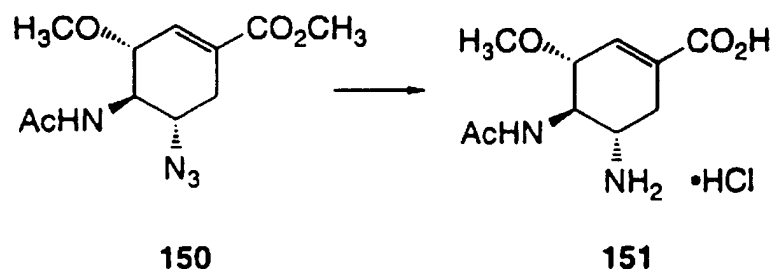
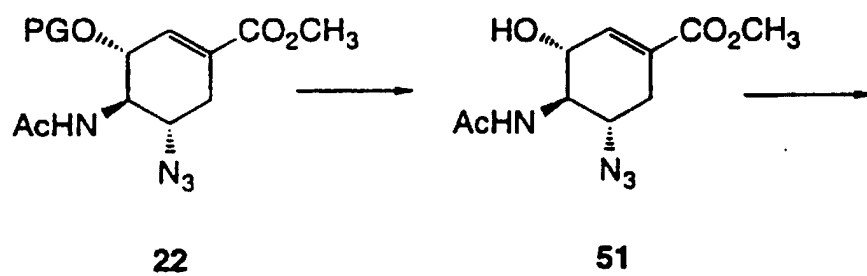
Schema 11



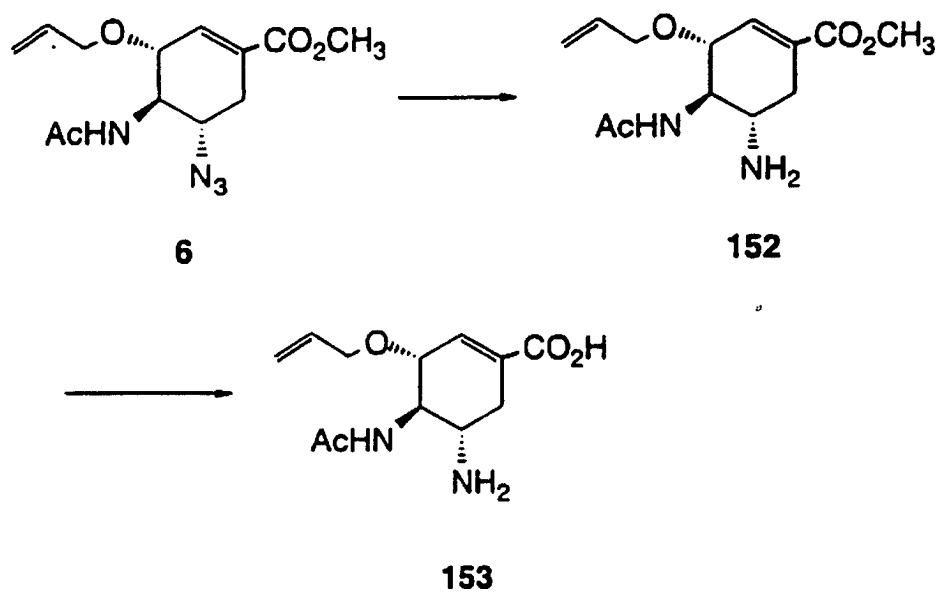
Schema 12



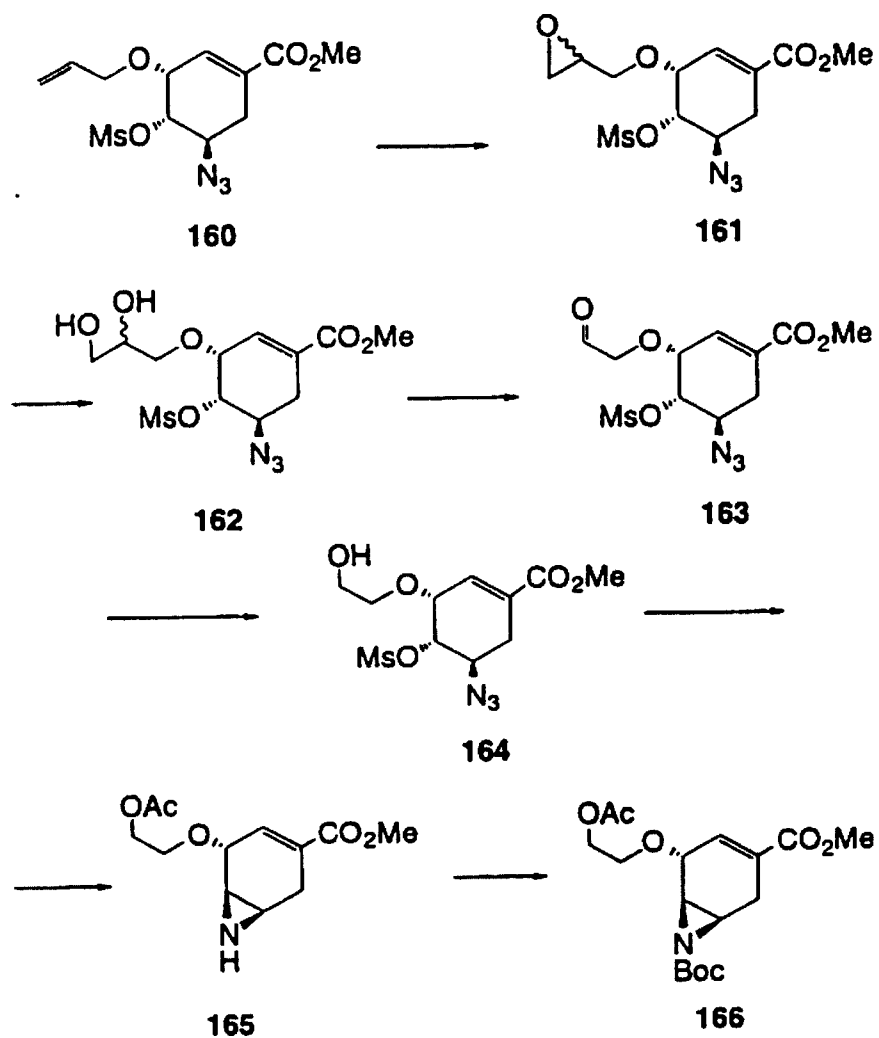
Schema 13



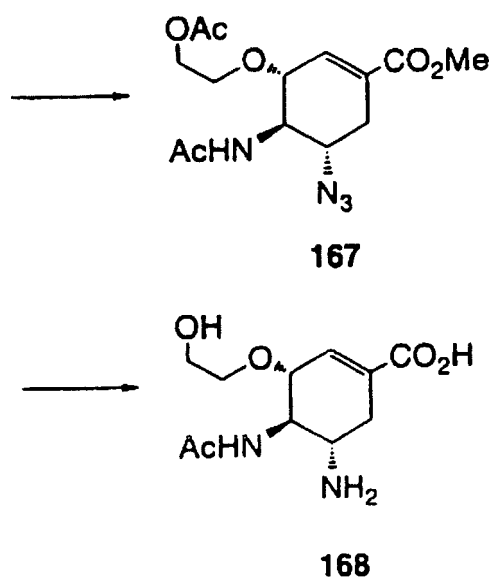
Schema 14



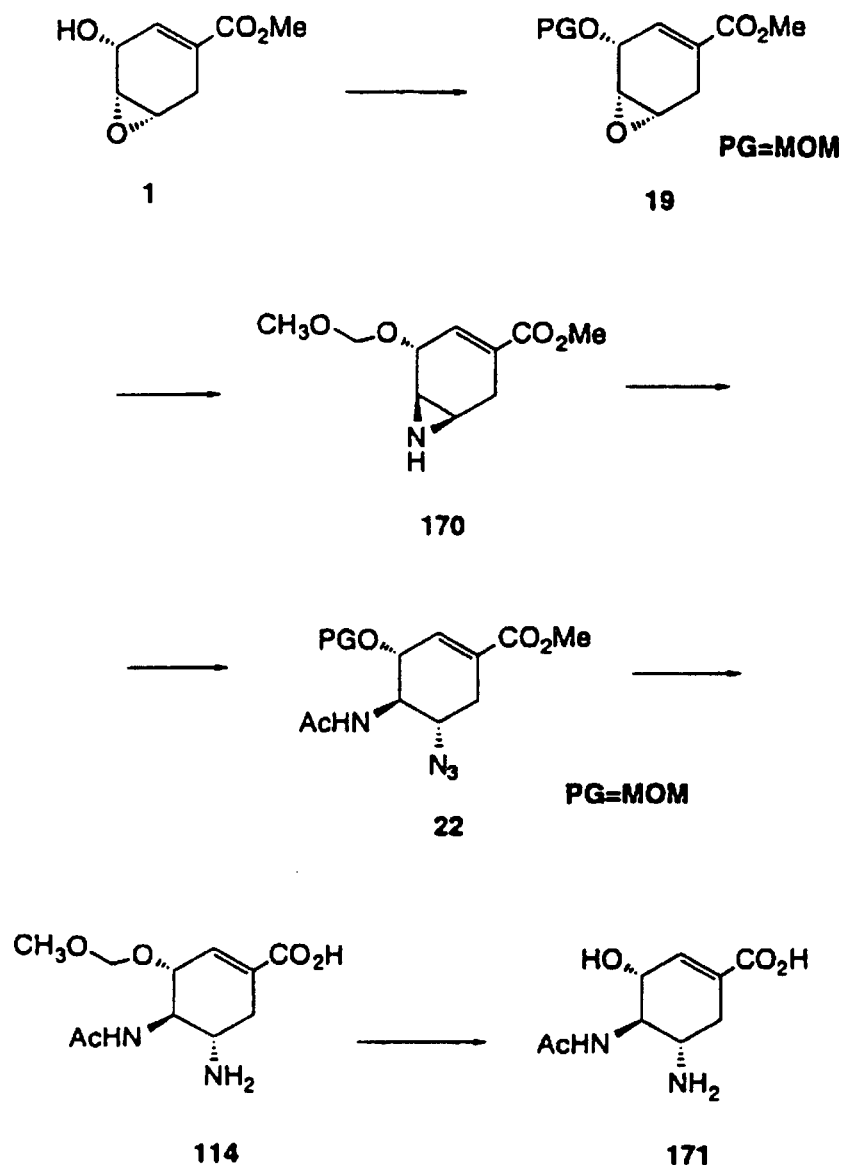
Schema 15a



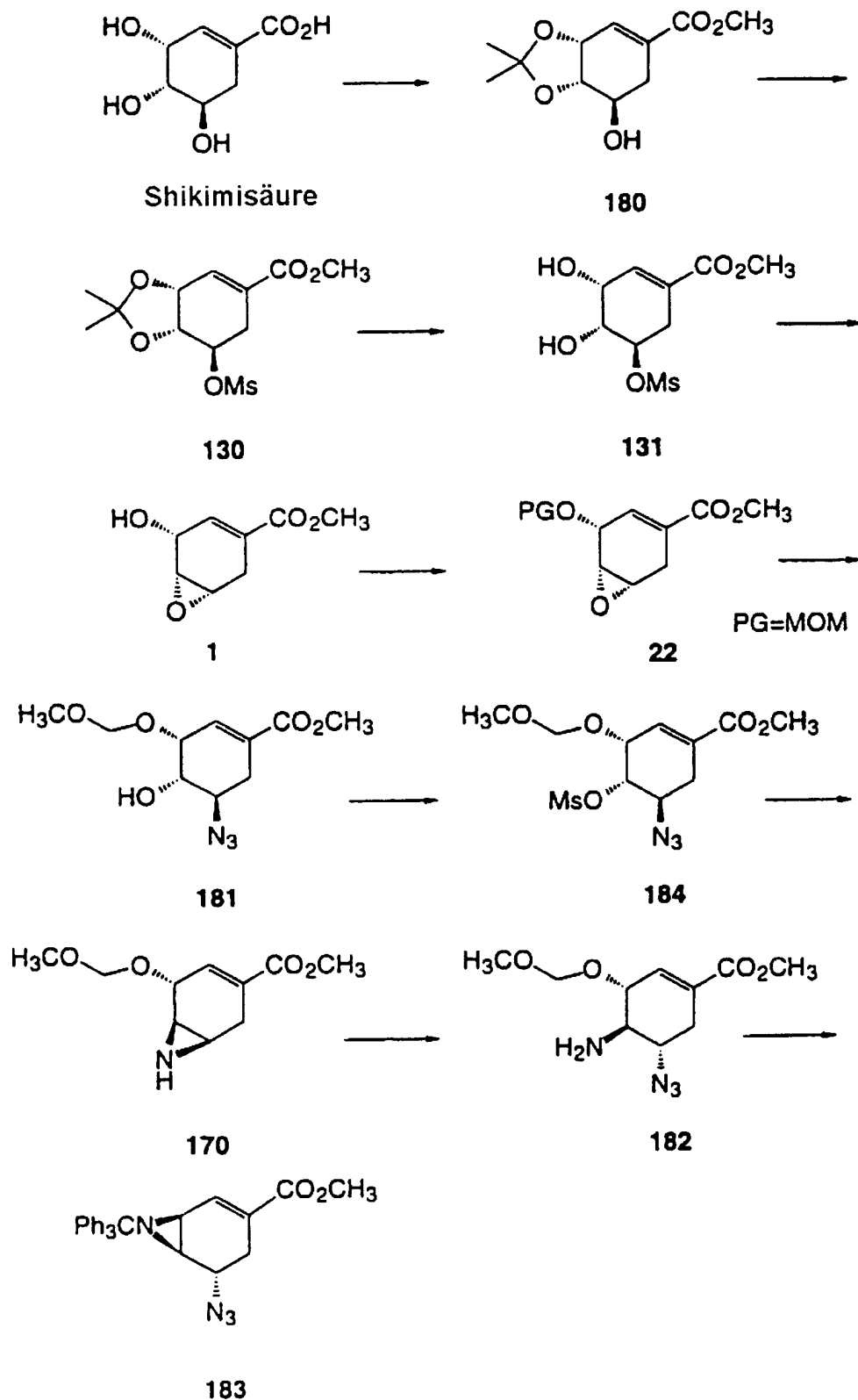
Schema 15b



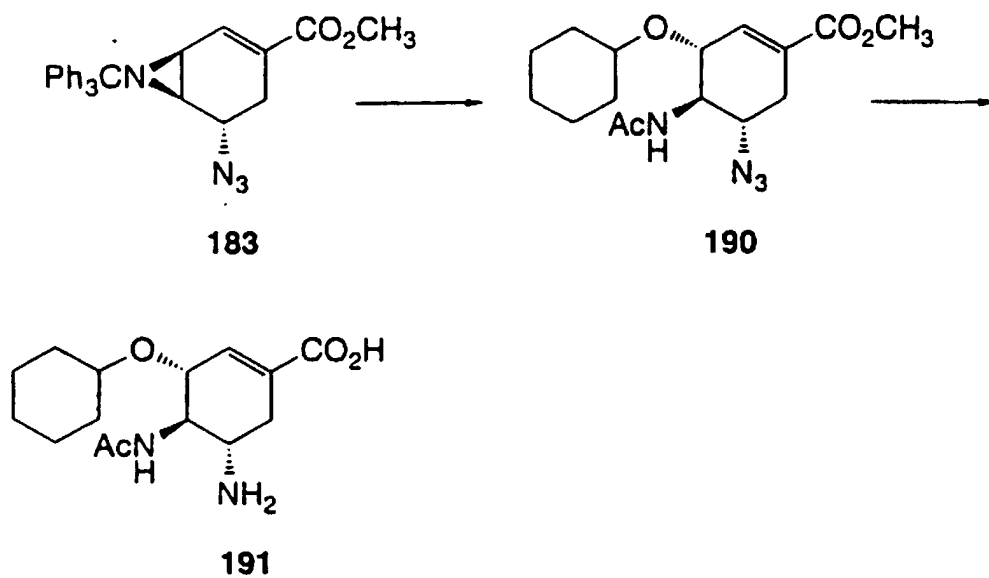
Schema 16



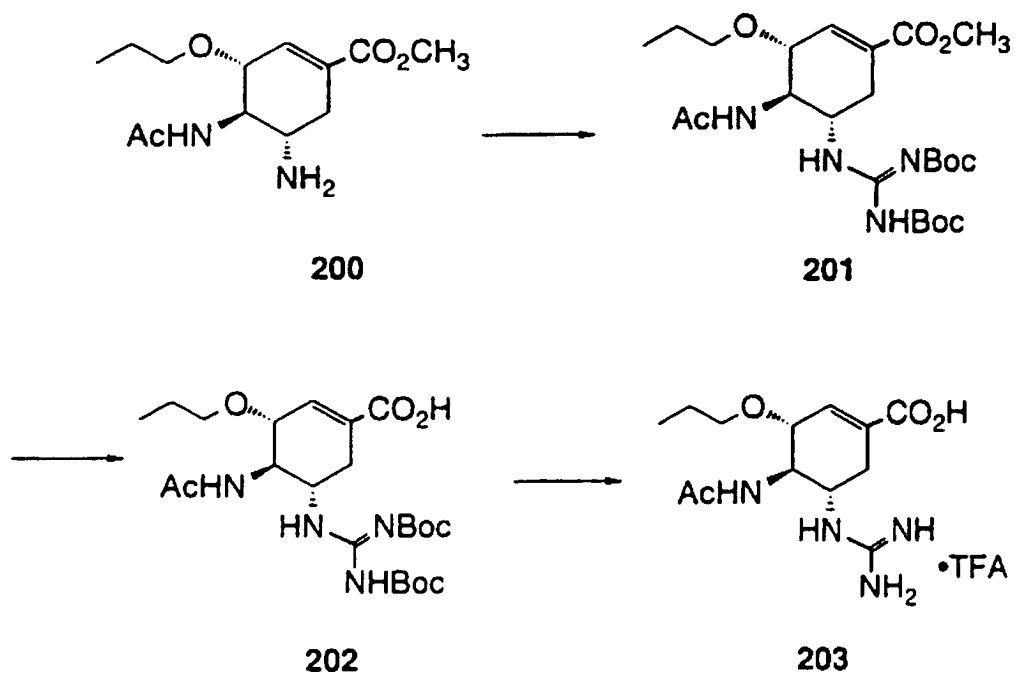
Schema 17



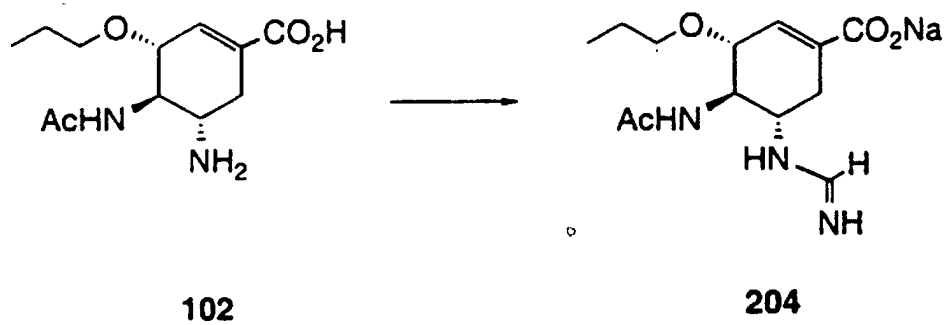
Schema 18



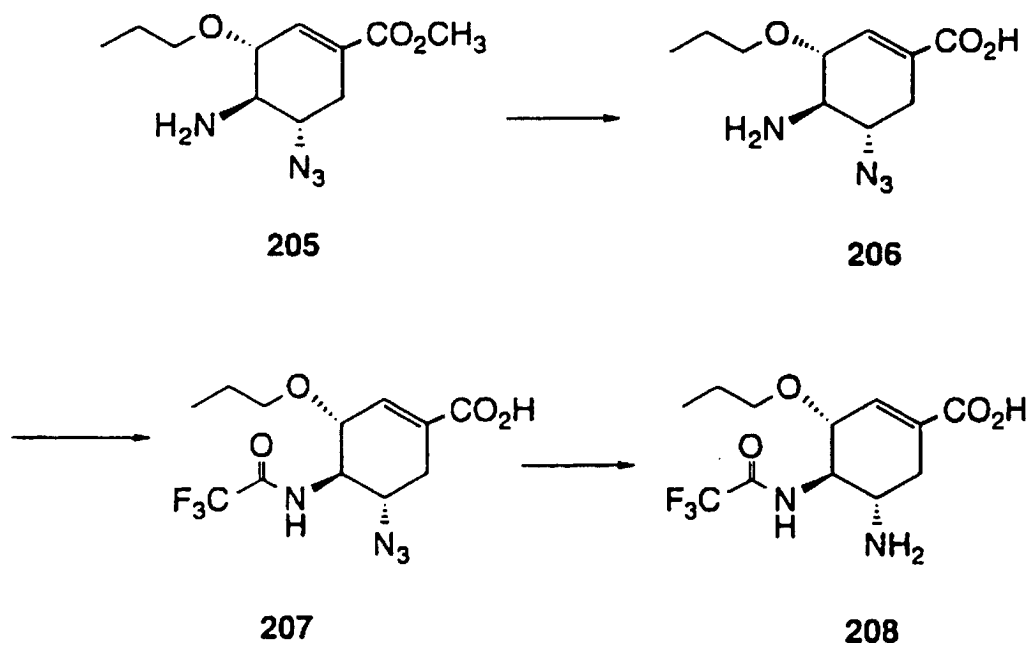
Schema 19



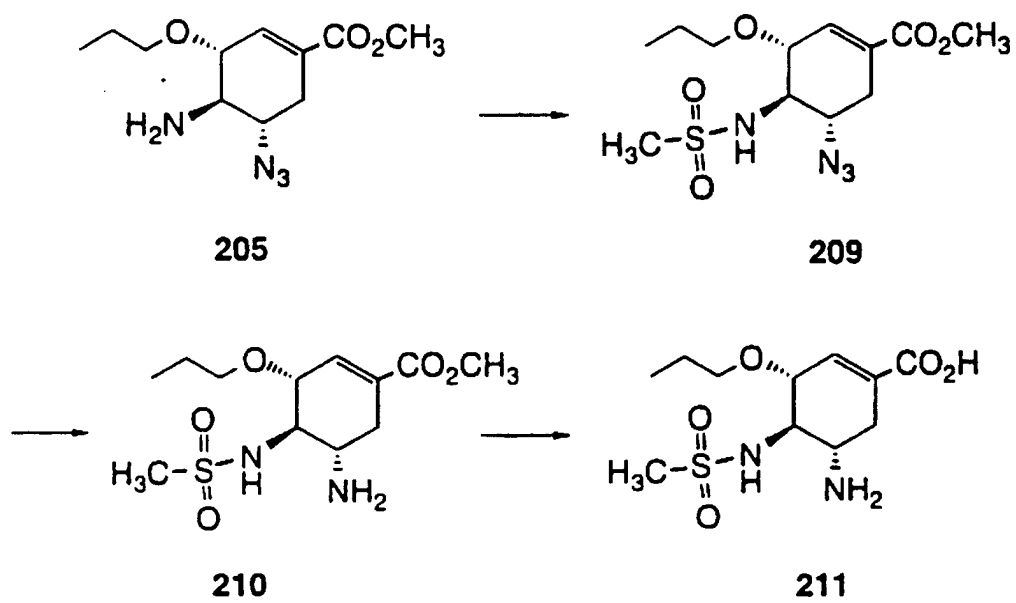
Schema 20



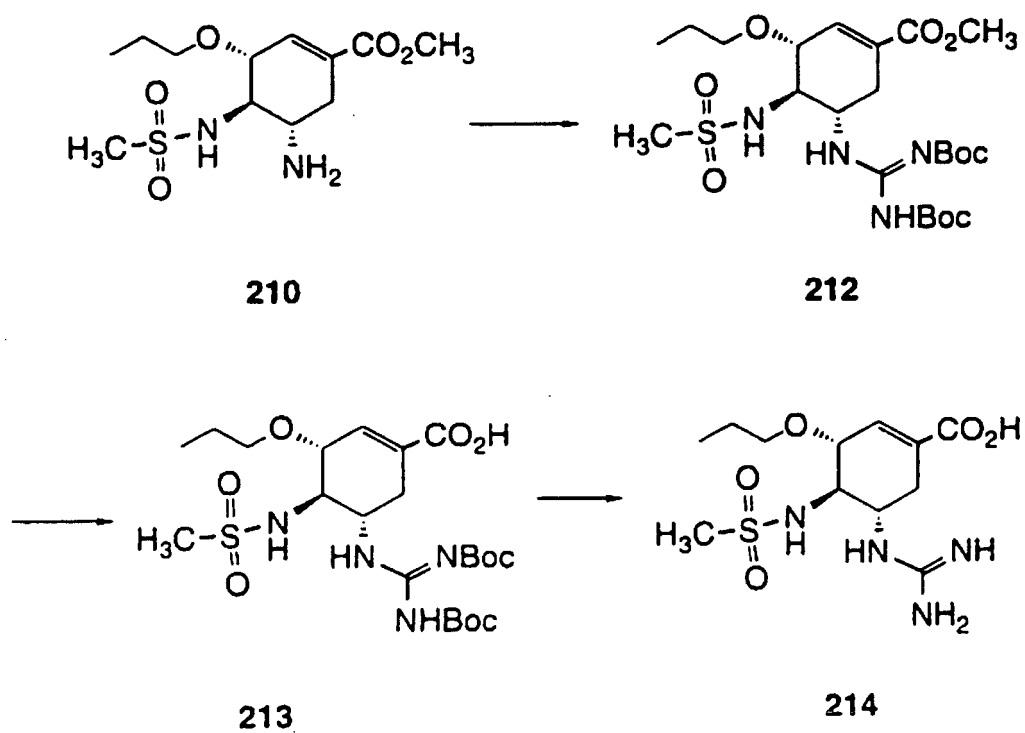
Schema 21



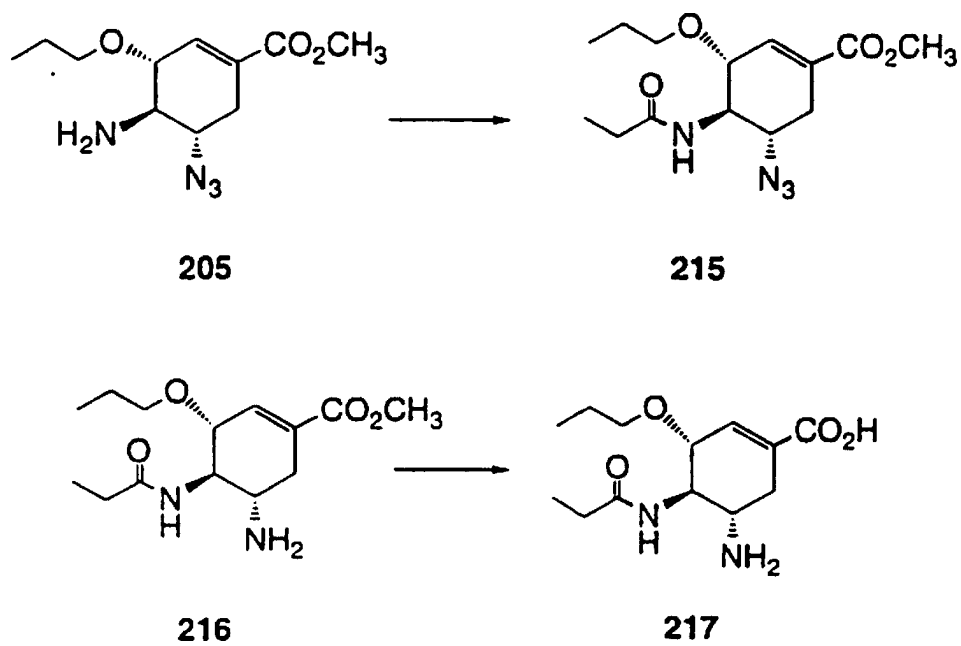
Schema 22



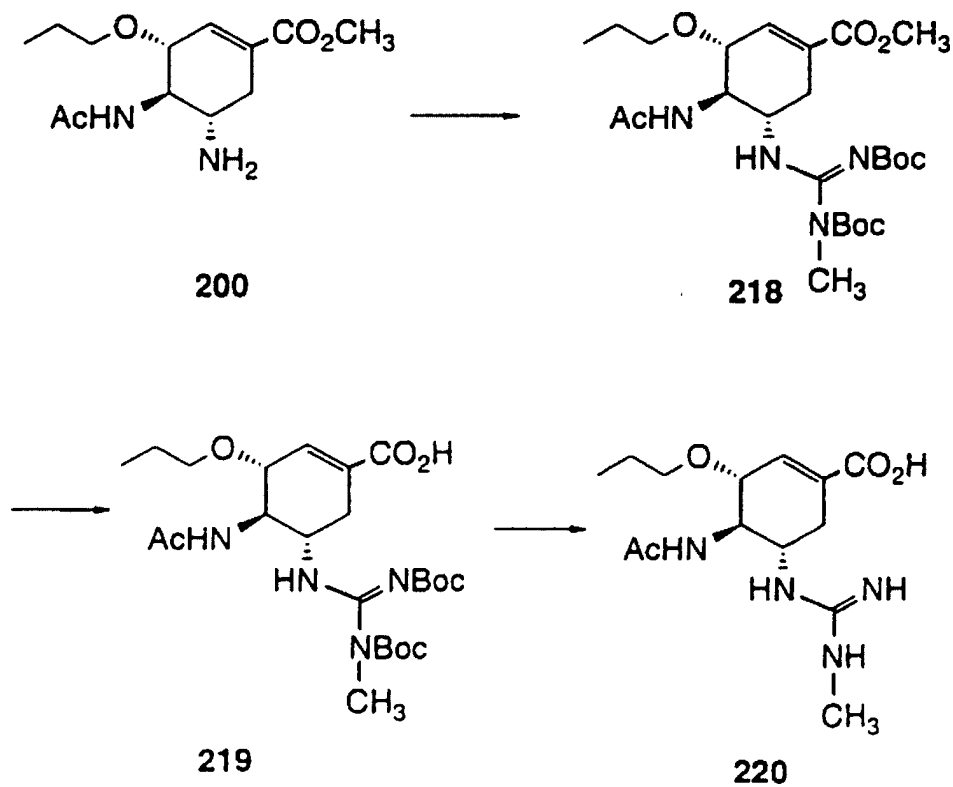
Schema 23



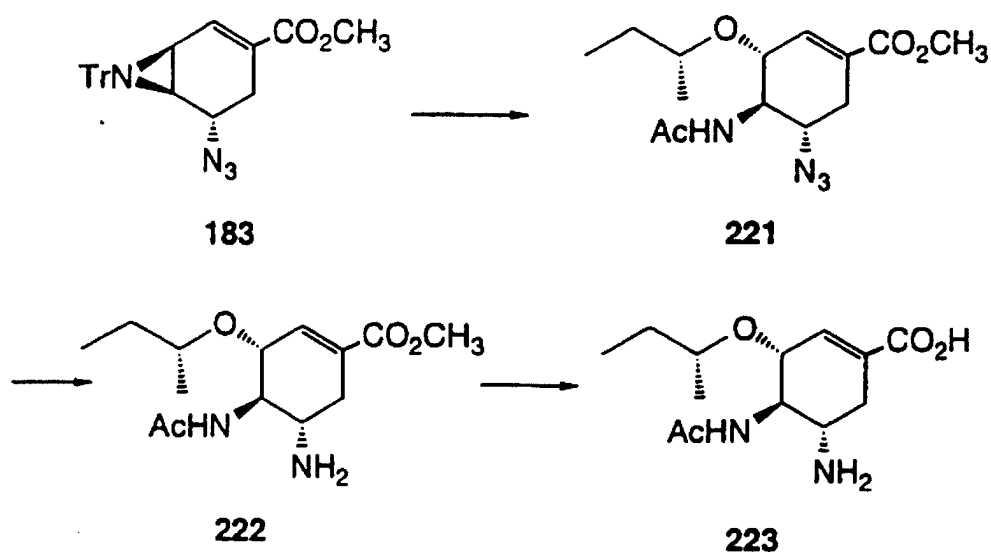
Schema 24



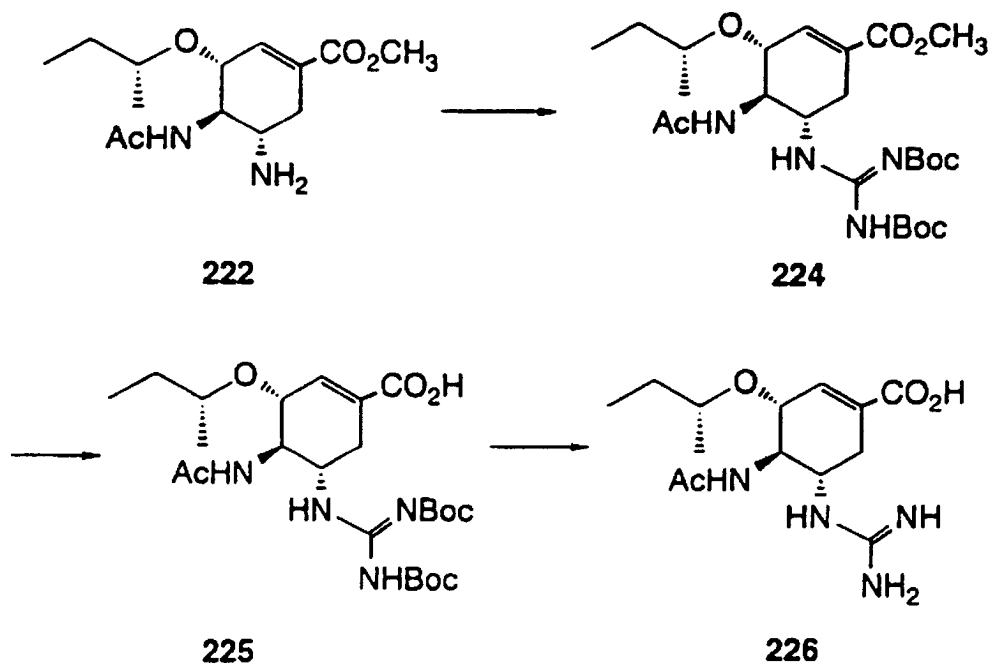
Schema 25



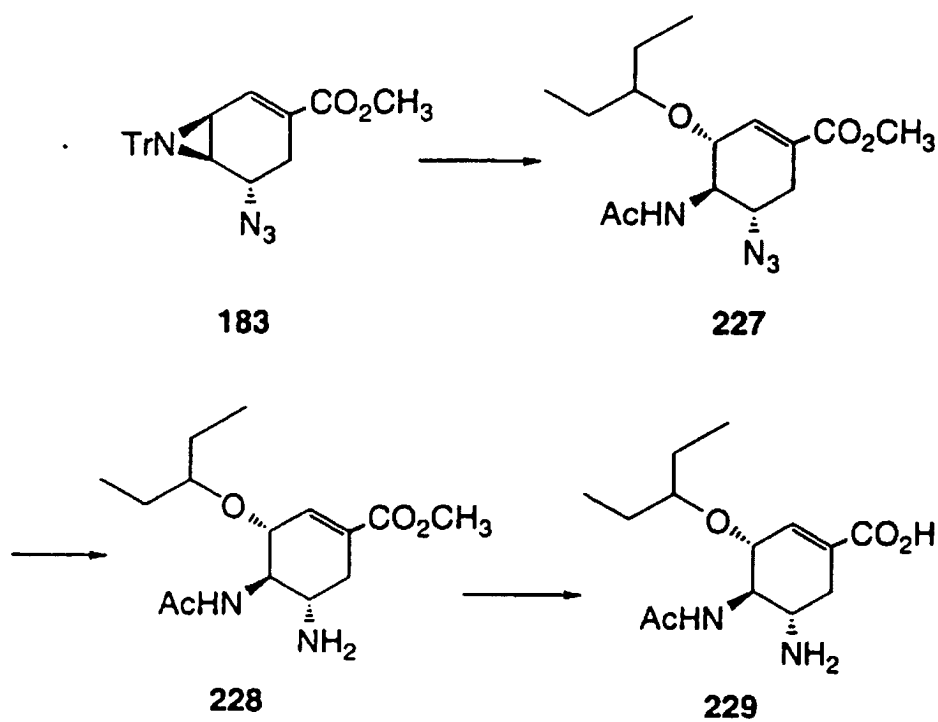
Schema 26



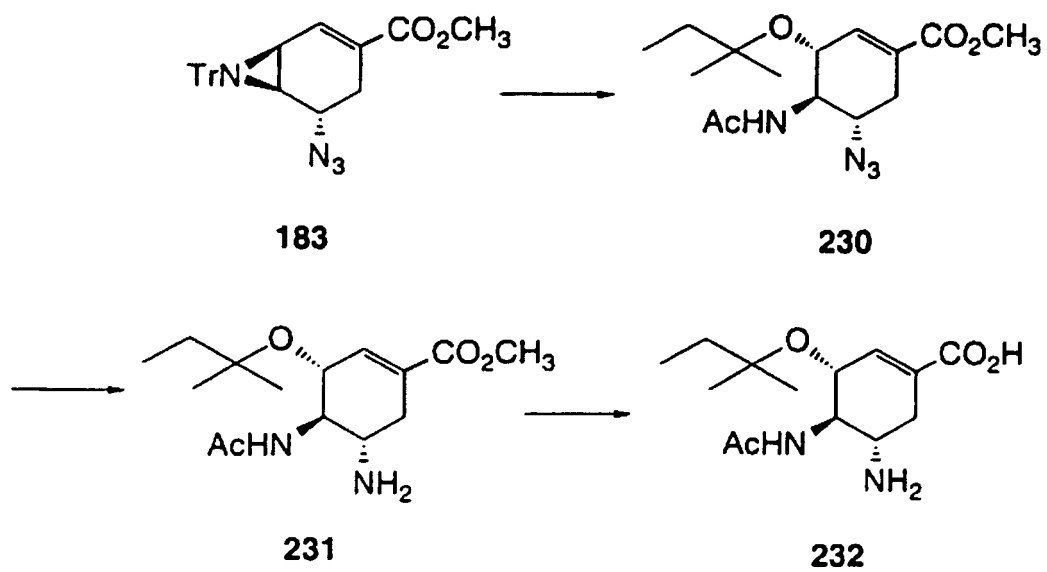
Schema 27



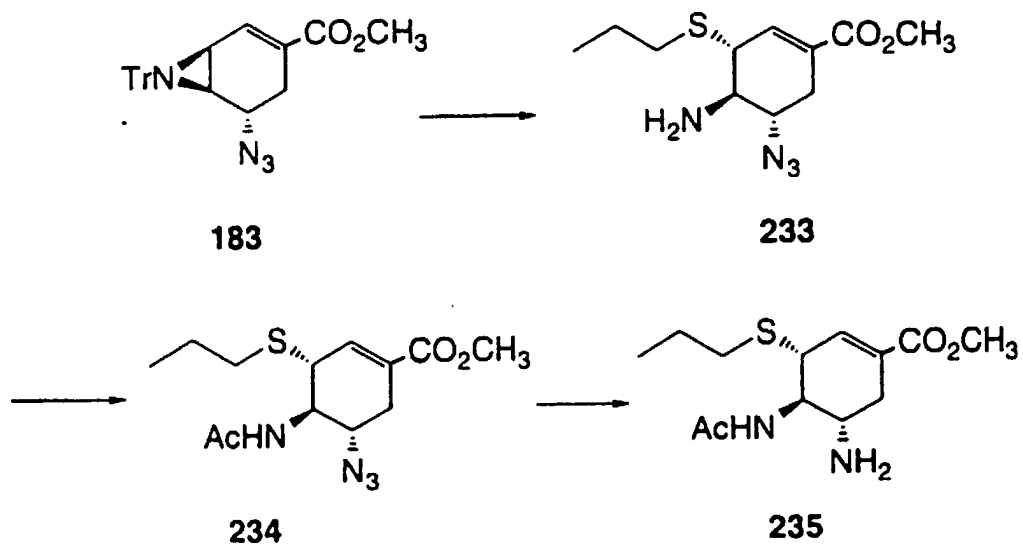
Schema 28



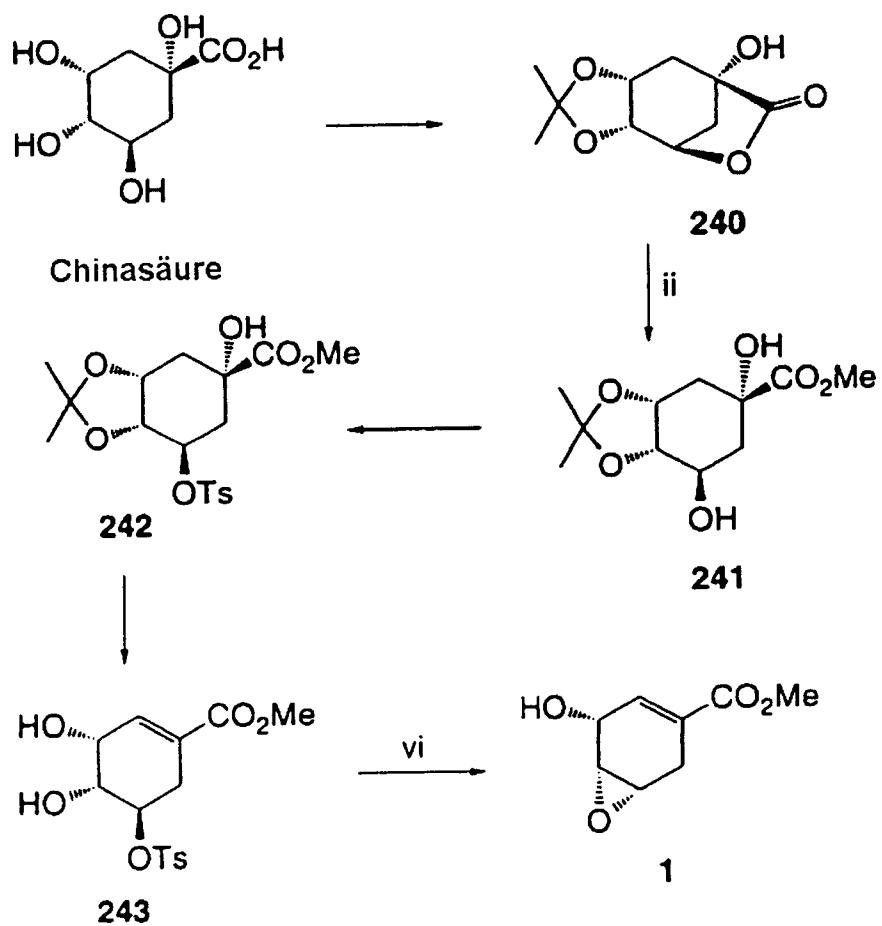
Schema 29



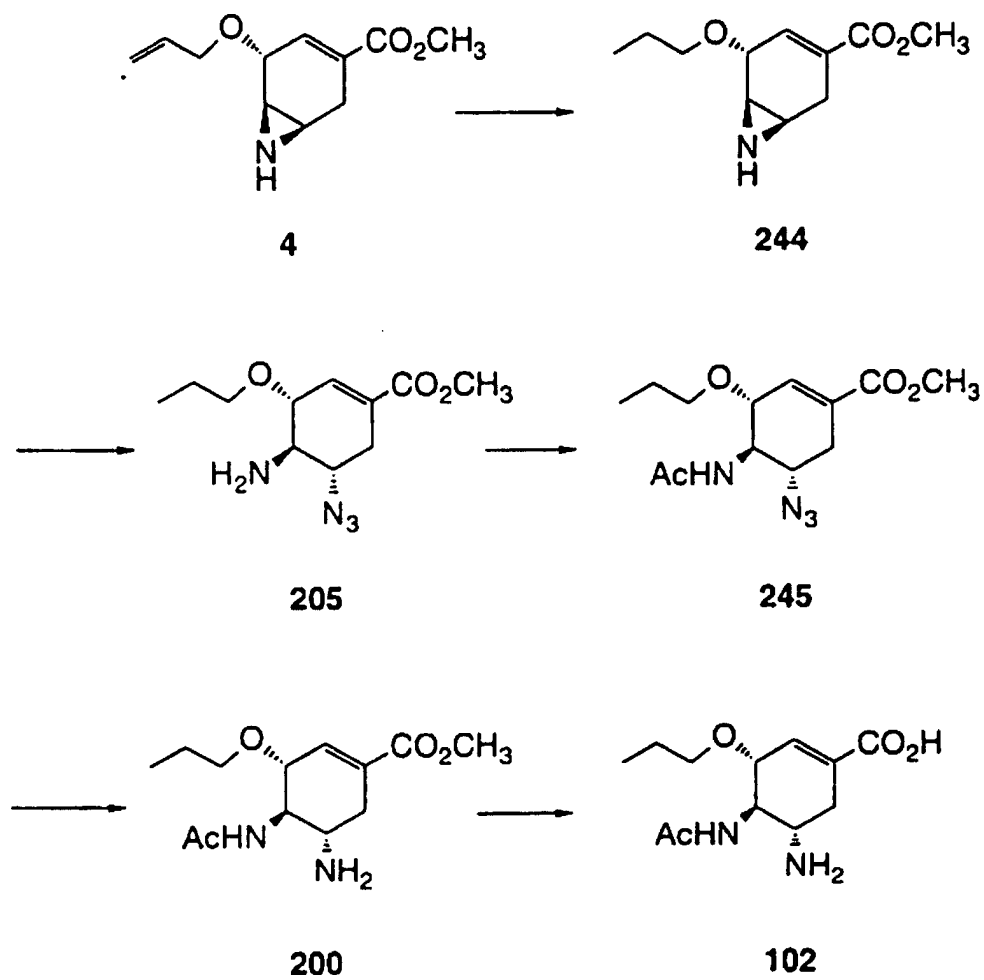
Schema 30



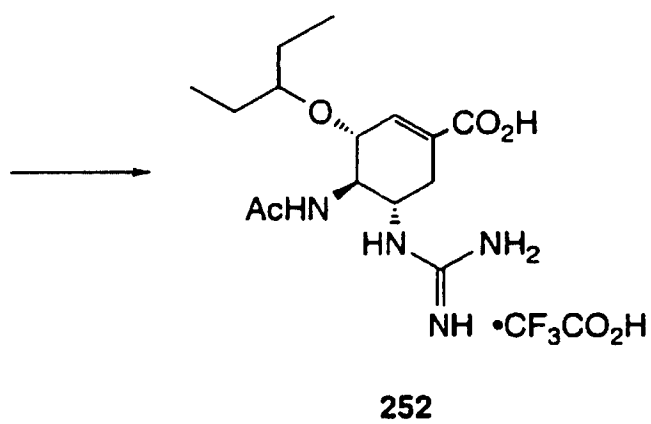
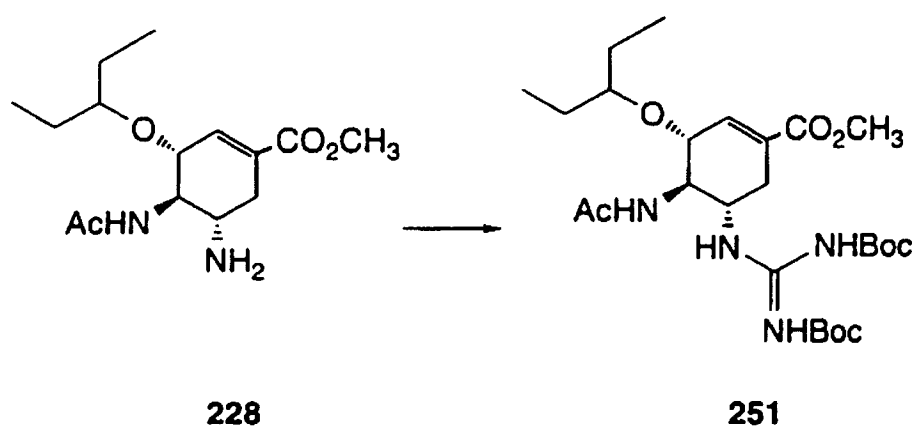
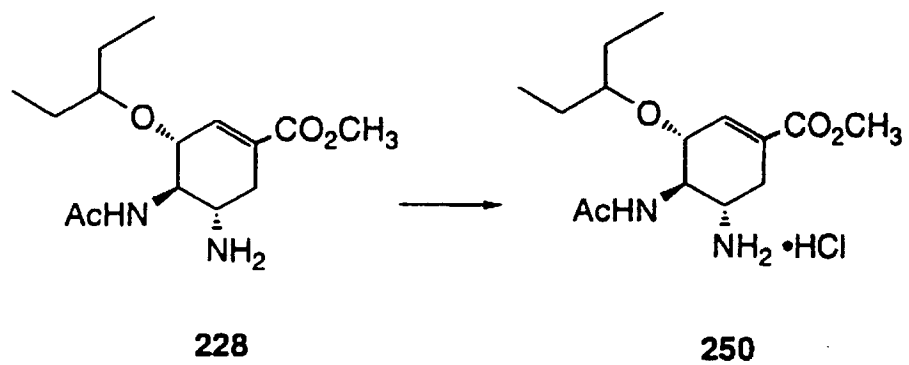
Schema 31



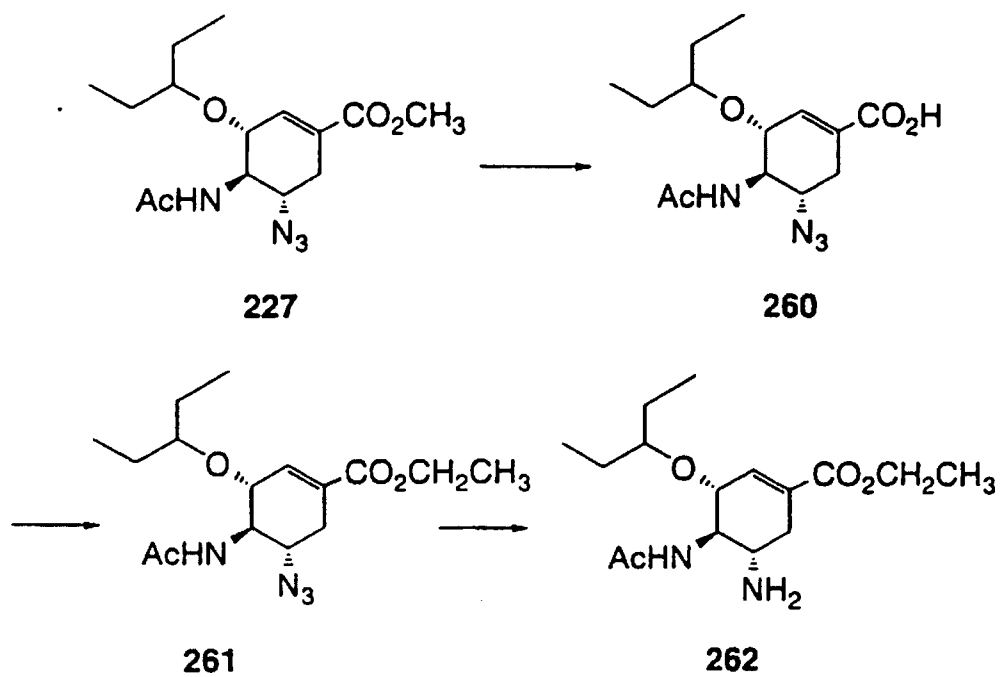
Schema 32



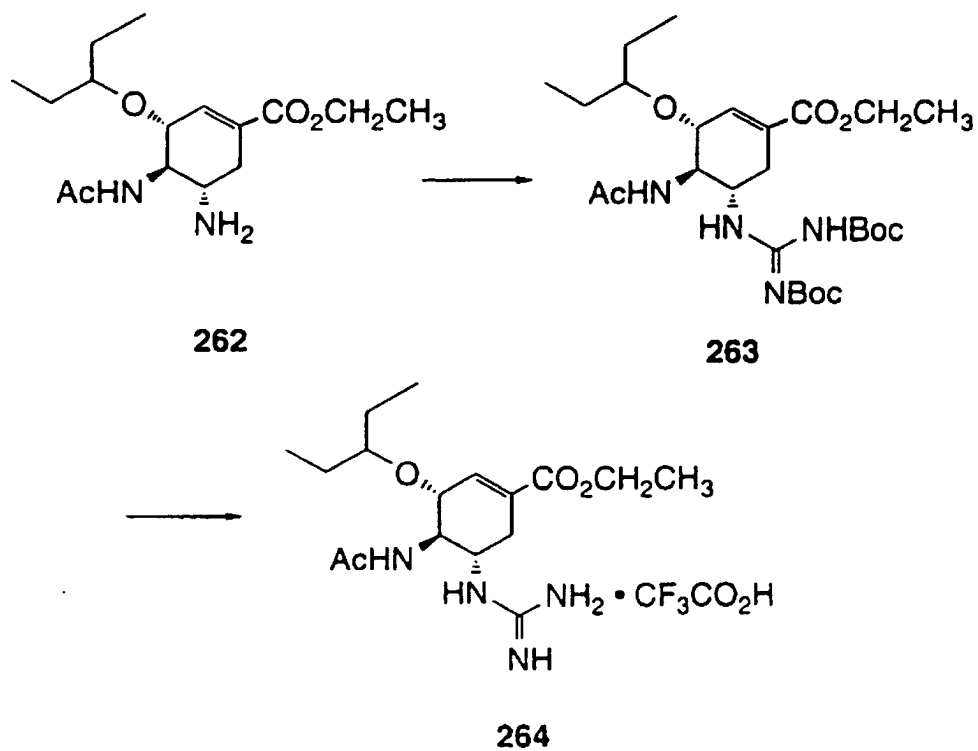
Schema 33



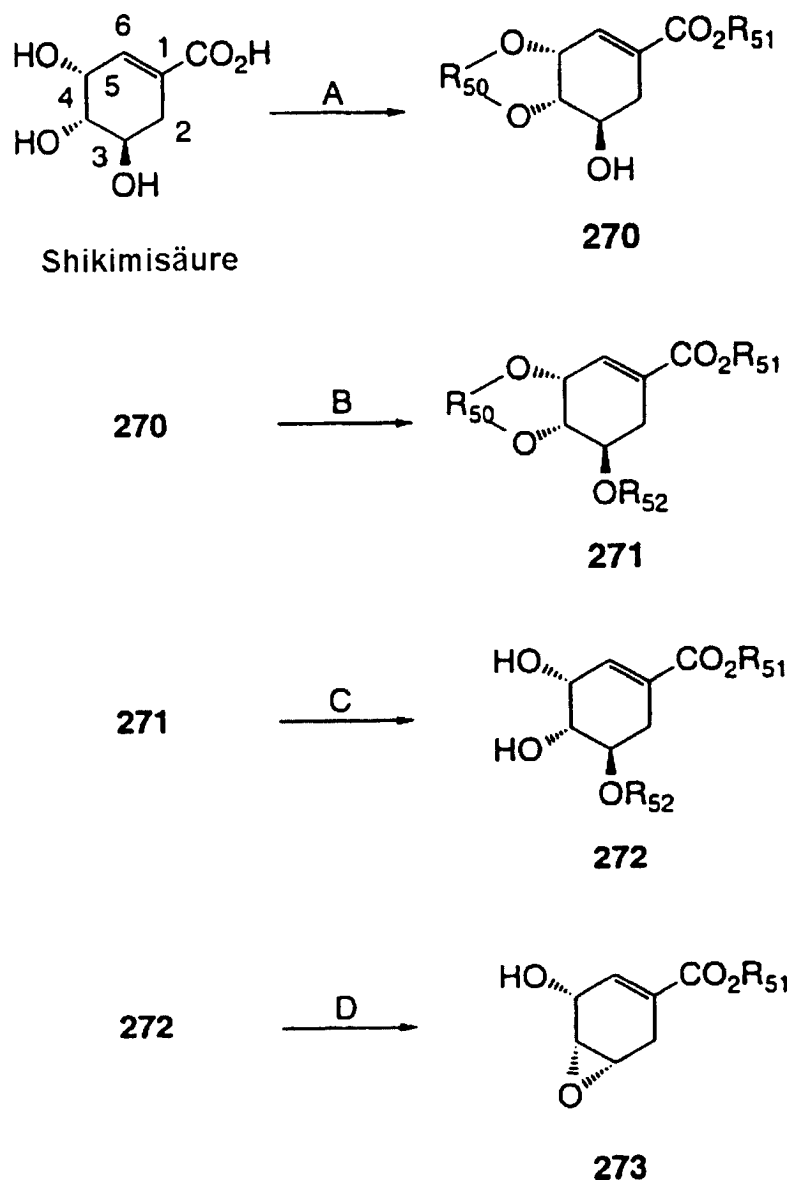
Schema 34



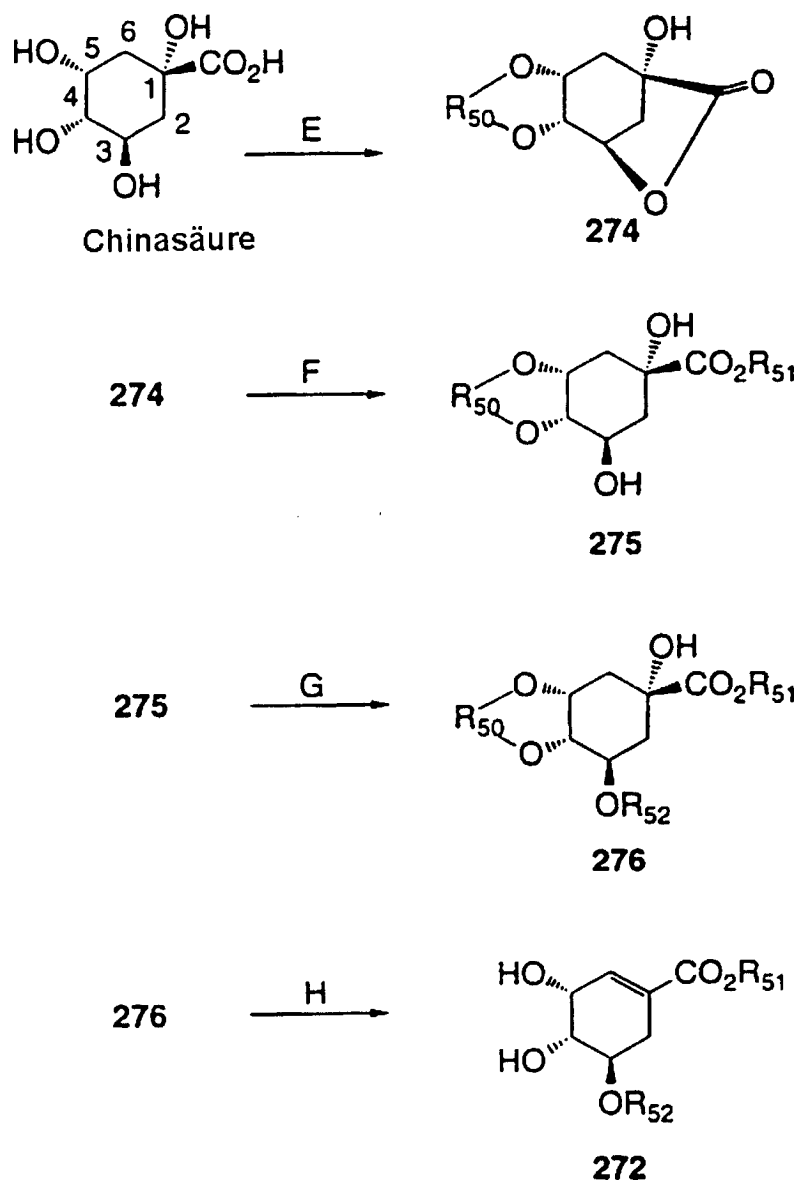
Schema 35



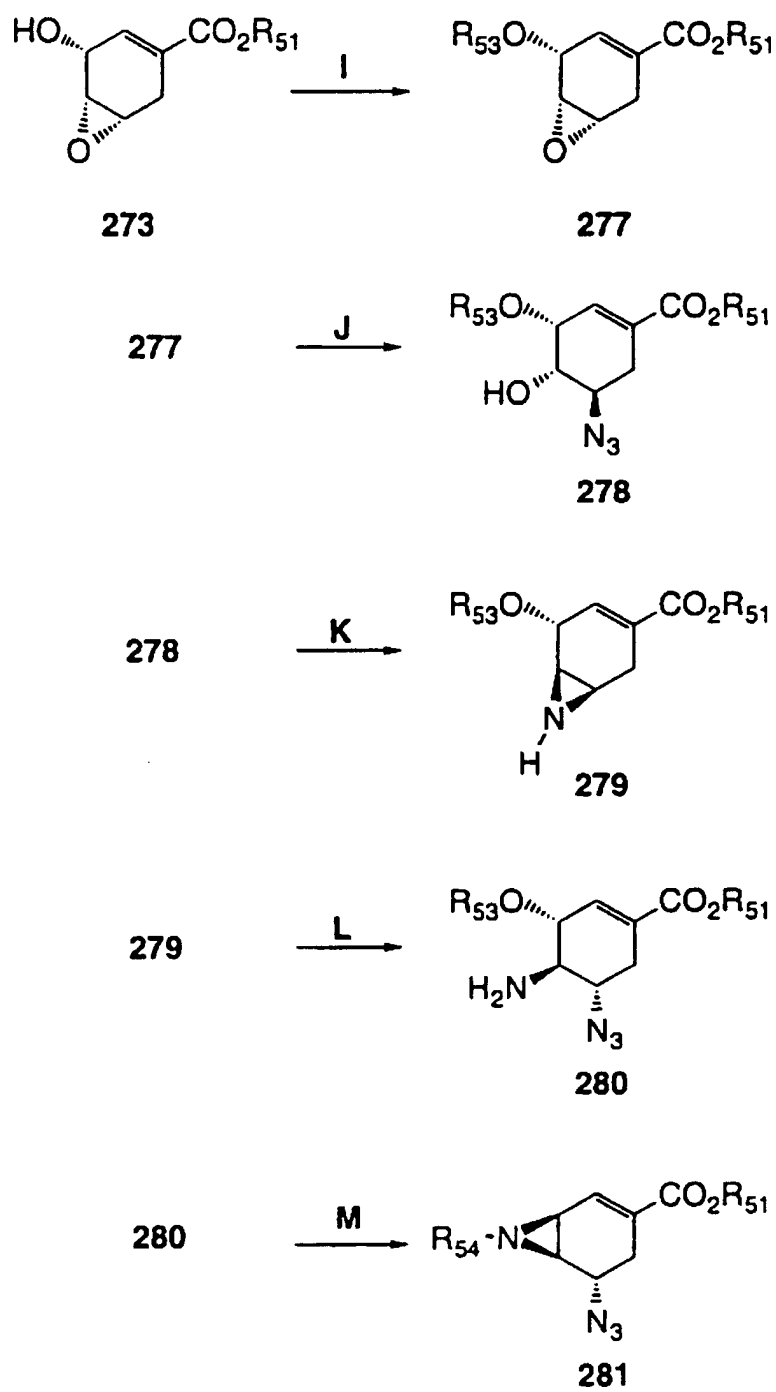
Schema 36



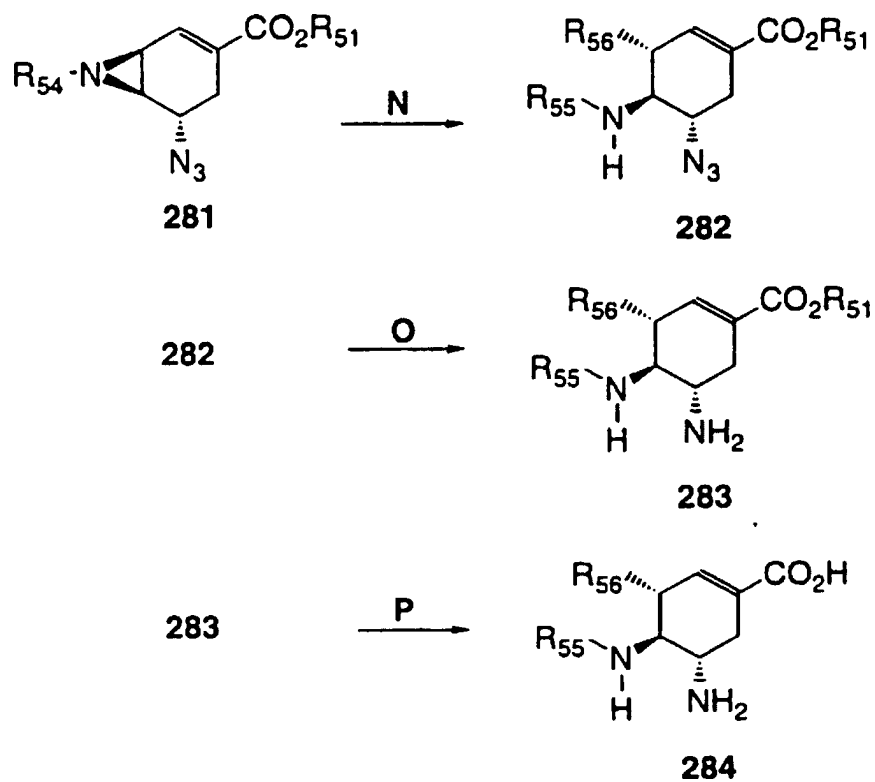
Schema 37



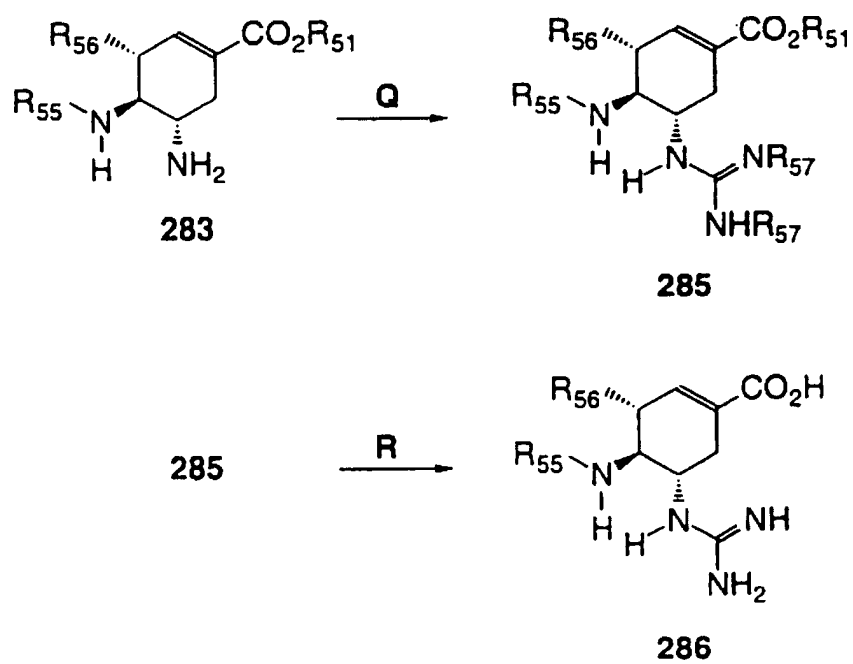
Schema 38



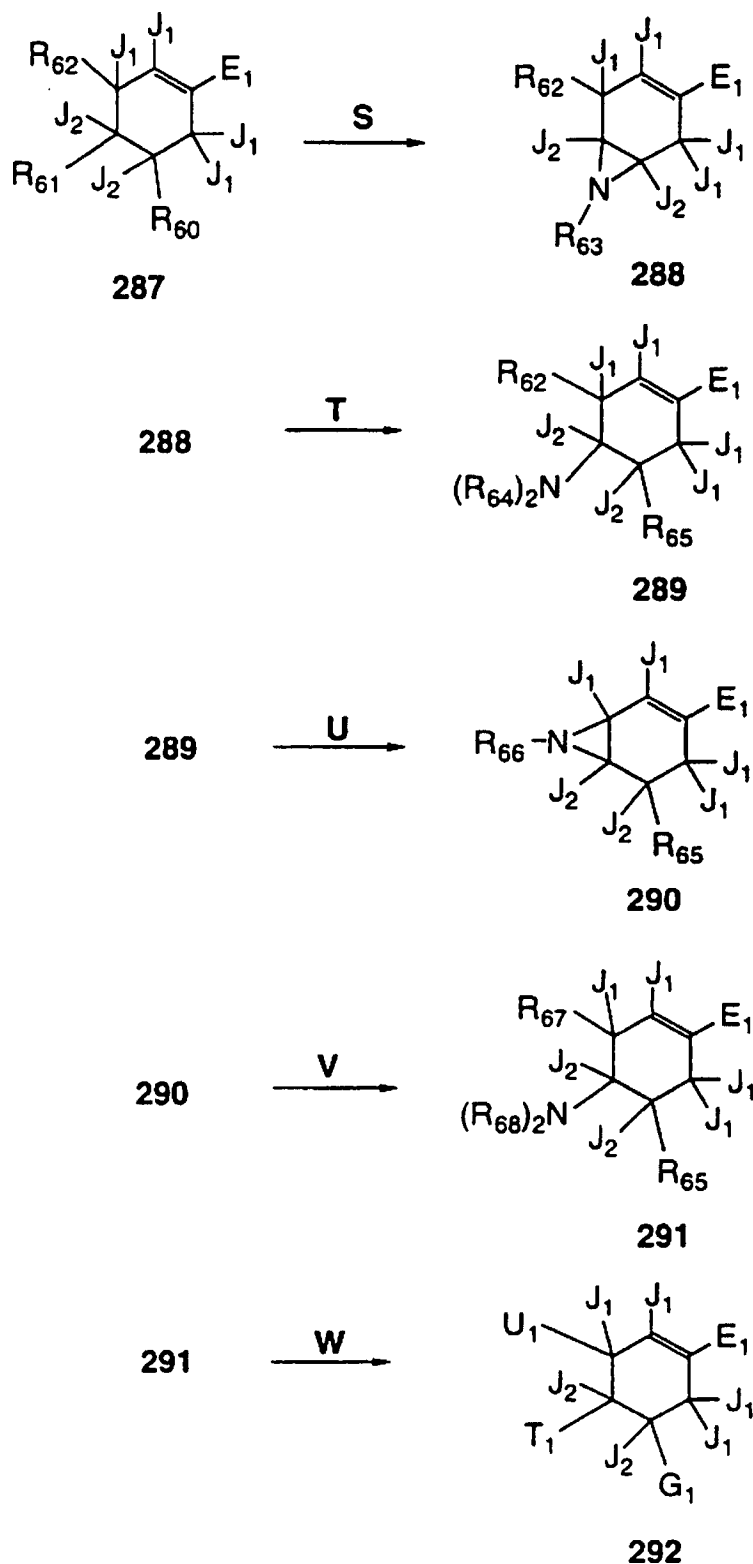
Schema 39



Schema 40



Schema 40.1



[0097] In den Schemen 36–40.1 sind weitere Ausführungsformen der Verfahren zur Herstellung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen aufgeführt. Ein Aspekt der Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen unter Einschluss der Verfahren A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V oder W der Schemen 36–40.1, für sich oder in Kombination miteinander. Exemplarische Verfahrensausführungsformen der Verfahren A–W sind in Tabelle 27 angegeben. Jede Ausführungsform ist ein individuelles Verfahren, wobei die Einzelverfahren A–W für sich oder in Kombination angewandt werden. Jede Verfahrensausführungsform der Tabelle 27 ist durch ";" getrennt. Steht für die Ausführungsform ein einziger Buchstabe, dann entspricht dieser einem der Verfahren A–W. Bei mehr als einem Buchstaben führt man die Verfahren nacheinander in der angegebenen Reihenfolge durch.

[0098] Weitere erfindungsgemäße Aspekte betreffen Verfahren zur Verwendung von Shikimisäure für die Herstellung der Verbindung 270, dargestellt als A in Schema 36, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 270 für die Herstellung der Verbindung 271, dargestellt als B in Schema 36, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 271 für die Herstellung der Verbindung 272, dargestellt als C in Schema 36, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 272 für die Herstellung der Verbindung 273, dargestellt als D in Schema 36, Verfahren zur Verwendung von Chinasäure für die Herstellung der Verbindung 274, dargestellt als E in Schema 37, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 274 für die Herstellung der Verbindung 275, dargestellt als F in Schema 37, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 275 für die Herstellung der Verbindung 276, dargestellt als G in Schema 37, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 276 für die Herstellung der Verbindung 272, dargestellt als H in Schema 37, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 273 für die Herstellung der Verbindung 277, dargestellt als I in Schema 38, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 277 für die Herstellung der Verbindung 278, dargestellt als J in Schema 38, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 278 für die Herstellung der Verbindung 279, dargestellt als K in Schema 38, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 279 für die Herstellung der Verbindung 280, dargestellt als L in Schema 38, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 280 für die Herstellung der Verbindung 281, dargestellt als M in Schema 38, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 281 für die Herstellung der Verbindung 282, dargestellt als N in Schema 39, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 282 für die Herstellung der Verbindung 283, dargestellt als O in Schema 39, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 283 für die Herstellung der Verbindung 284, dargestellt als P in Schema 39, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 283 für die Herstellung der Verbindung 285, dargestellt als Q in Schema 40, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 285 für die Herstellung der Verbindung 286, dargestellt als R in Schema 40, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 287 für die Herstellung der Verbindung 288, dargestellt als S in Schema 40.1, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 288 für die Herstellung der Verbindung 289, dargestellt als T in Schema 40.1, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 289 für die Herstellung der Verbindung 290, dargestellt als U in Schema 40.1, Verfahren zur Verwendung der Verbindung 290 für die Herstellung der Verbindung 291, dargestellt als V in Schema 40.1 und Verfahren zur Verwendung der Verbindung 291 für die Herstellung der Verbindung 292, dargestellt als W in Schema 40.1.

[0099] Allgemeine Aspekte dieser exemplarischen Verfahren sind nachfolgend sowie im Experimentaltail beschrieben. Vor dem Einsetzen in nachfolgenden Umsetzungen wird jedes Produkt der folgenden Verfahren gegebenenfalls abgetrennt, isoliert und/oder gereinigt.

[0100] Die Ausdrücke "behandelte", "Behandeln", "Behandlung" und dergleichen stehen für Kontakt haben, Mischen, Reagieren, Einwirken lassen, in Kontakt bringen und andere im Stand der Technik allgemein gebräuchliche Begriffe; sie lassen erkennen, dass das Behandeln eines oder mehrerer chemischer Stoffe die Umwandlung in einen oder mehrere andere chemische Stoffe bewirkt. Das heißt, dass "Behandeln der Verbindung eins mit Verbindung zwei" ist gleichbedeutend mit "Verbindung eins auf Verbindung zwei einwirken lassen", "Verbindung eins mit Verbindung zwei in Kontakt bringen", "Verbindung eins mit Verbindung zwei zur Reaktion bringen" und anderen im Stand der organischen Synthese vertrauten Ausdrücke, um angemessen anzudeuten, dass Verbindung eins mit Verbindung zwei "behandelt", zur Reaktion gebracht wurde, Verbindung eins auf Verbindung zwei "einwirken gelassen" wurde usw..

[0101] "Behandeln" weist auf die angemessene und übliche Art und Weise des Einwirkenslassens organischer Chemikalien hin. Soweit nicht anders angegeben wendet man die üblichen Konzentrationen (0,01 M bis 10 M, üblicherweise 0,1 M bis 1 M), Temperaturen (-100°C bis 250°C , üblicherweise -78°C bis 150°C , insbesondere -78°C bis 100°C , ganz besonders bevorzugt 0°C bis 100°C), Reaktionsgefäße (üblicherweise Glas, Kunststoff, Metall), Lösungsmittel, Drücke, Atmosphären (üblicherweise Luft bei sauerstoff- und wasserunempfindlichen Reaktionen oder Stickstoff oder Argon bei sauerstoff- oder wasserempfindlichen Reaktionen), usw. an. Gestützt auf das Wissen über ähnliche, im Stand der organischen Synthese bekannte Reaktionen wählt man die Bedingungen und die Apparatur beim "Behandeln" in einem gegebenen Verfahren aus. Insbesondere wählt ein Fachmann auf dem Gebiet der organischen Synthese Bedingungen und Apparatur so aus, dass basierend auf dem bekannten Stand der Technik eine erfolgreiche Durchführung der chemischen Reaktionen der beschriebenen Verfahren zu erwarten ist.

Verfahren A, Schema 36

[0102] Ausgehend von Shikimisäure stellt man die Verbindung 270 wie folgt her:
Die Differenzierung der cis-4,5-Diolgruppe der Shikimisäure von der Carbonsäure am Kohlenstoff 1 gelingt durch selektives Schützen dieser zwei Funktionalitäten.

[0103] Üblicherweise schützt man die cis-4,5-Diolgruppe als cyclisches Ketal und die Carbonsäure als Ester.

[0104] R_{50} ist eine säurelabile 1,2-Diol-Schutzgruppe wie jene, die in Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, beschrieben sind, üblicherweise ein cyclisches Ketal oder Acetal, insbesondere ein Ketal von Cyclohexanon oder Aceton. R_{51} ist eine säurestabile Carbonsäure-Schutzgruppe wie die, die im vorstehend zitierten Werk von Greene beschrieben sind, üblicherweise ein lineares, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wie die in Tabelle 2 dargestellten Gruppen 2–7, 9–10, 15 oder 100–660, insbesondere ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen wie die in Tabelle 2 dargestellten Gruppen 2–5, 9 oder 100–358, ganz besonders bevorzugt ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie die in Tabelle 2 genannten Gruppen 2–5, 9 oder 100–141, ganz besonders bevorzugt jedoch steht R_{51} für Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, i-Butyl oder t-Butyl.

[0105] Man schützt in der Shikimisäure die Carbonsäure mit der Gruppe R_{51} und die Gruppe R_{50} dient als cis-4,5-Diol-Schutzgruppe. Üblicherweise versetzt man die Shikimisäure mit einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder i-Propanol und einem sauren Katalysator wie eine Mineralsäure oder eine Sulfonsäure wie Methan-, Benzol- oder Toluolsulfonsäure und im Anschluss daran mit einem Dialkylketal oder Acetal von einem Keton oder Aldehyd wie 2,2-Dimethoxypropan oder 1,1-Dimethoxycyclohexan in Gegenwart des entsprechenden Ketons oder Aldehyd wie Aceton oder Cyclohexanon. Gegebenenfalls wird das beim Versetzen mit Alkohol und saurem Katalysator gebildete Produkt abgetrennt, isoliert und/oder gereinigt, bevor es mit dem Dialkylketal oder Acetal behandelt wird. Alternativ behandelt man Shikimisäure mit CH_2N_2 .

[0106] Üblicherweise versetzt man bei dem Verfahren Shikimisäure mit einem Alkanol und einer Sulfonsäure und anschließend mit einem geminalen Dialkoxyalkan oder geminalen Dialkoxycycloalkan und einem Alkanon oder Cycloalkanon unter Bildung der Verbindung 270. Insbesondere umfasst das Verfahren das Behandeln der Shikimisäure mit einem Alkanol und einer Sulfonsäure; Abdampfen des überschüssigen Alkanols unter Bildung eines Rückstandes; Behandeln des Rückstandes mit einem geminalen Dialkoxyalkan oder geminalen Dialkoxycycloalkan und einem Alkanon oder Cycloalkanon unter Bildung der Verbindung 270. Ganz besonders bevorzugt beinhaltet das Verfahren das Behandeln von Shikimisäure mit Methanol und para-Toluolsulfonsäure; Abdampfen des überschüssigen Methanols unter Bildung eines Rückstandes; Behandeln des Rückstandes mit 2,2-Dimethoxypropan und Aceton unter Bildung der Verbindung 270.

[0107] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist das nachfolgende Beispiel 55.

Verfahren B, Schema 36

[0108] Ausgehend von Verbindung 270 wird die Verbindung 271 folgendermaßen hergestellt: Die Hydroxygruppe an Position 3 wird aktiviert, üblicherweise für Substitutionsreaktionen aktiviert, insbesondere für epoxidringbildende Substitution mit einem Alkohol an Position 4.

[0109] R_{52} ist eine Alkohol-Aktivierungsgruppe, üblicherweise eine Aktivierungsgruppe für Substitutionsreaktionen, insbesondere eine Aktivierungsgruppe zur epoxidringbildenden Substitution mit einem Alkohol an Position 4. Solche Gruppen umfassen jene, die im Stand der Technik üblich sind wie Sulfonsäureester, insbesondere Methan-, Benzol- oder Toluolsulfonsäureester. In einer Ausführungsform ist R_{52} zusammen mit O (d.h. $-\text{OR}_{52}$) eine Abgangsgruppe wie jene, die im Stand der Technik allgemein gebräuchlich sind.

[0110] Üblicherweise umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 270 mit einem Säurehalogenid unter Bildung der Verbindung 271. Insbesondere umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 270 mit einem Sulfonsäurehalogenid in einem geeigneten Lösungsmittel unter Bildung der Verbindung 271. Ganz besonders bevorzugt umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 270 mit einem Sulfonsäurehalogenid in einem geeigneten Lösungsmittel wie einem Amin, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kosolvens, wie ein Alkylhalogenid unter Bildung der Verbindung 271. Insbesondere jedoch umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 270 mit Methansulfonylchlorid in Triethylamin/Dichlormethan unter Bildung der Verbindung 271.

[0111] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 56 angegeben.

Verfahren C, Schema 36

[0112] Verbindung 272 wird aus Verbindung 271 folgendermaßen hergestellt: Die säurelabile Schutzgruppe (R_{50}) für die Hydroxygruppen an den Positionen 4 und 5 wird entfernt. Üblicherweise entfernt man R_{50} ohne beträchtlich die baselabilen Carbonsäure-Schutzgruppe (z.B. R_{51}) oder die Hy-

droxy-Aktivierungsgruppe (z.B. R_{52}) zu entfernen. Ganz besonders bevorzugt wird R_{50} unter sauren Bedingungen abgespalten.

[0113] Üblicherweise beinhaltet das Verfahren das Behandeln der Verbindung 271 mit einem protischen Lösungsmittel, insbesondere in Gegenwart eines wie vorstehend beschriebenen sauren Katalysators. Insbesondere beinhaltet das Verfahren das Behandeln der Verbindung 271 in einem wie vorstehend beschriebenen Alkohol und einem wie vorstehend beschriebenen sauren Katalysator. Ganz besonders bevorzugt beinhaltet das Verfahren das Behandeln der Verbindung 271 mit Methanol und para-Toluolsulfonsäure unter Bildung der Verbindung 272.

[0114] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 57 angegeben.

Verfahren D, Schema 36

[0115] Verbindung 273 wird aus Verbindung 272 folgendermaßen hergestellt:

Die aktivierte Hydroxygruppe an Position 3 der Verbindung 272 wird durch die Hydroxygruppe an Position 4 unter Bildung der Epoxidverbindung 273 verdrängt. Üblicherweise katalysiert eine geeignete Base die Substitution, insbesondere eine Aminbase wie DBU oder DBN.

[0116] Üblicherweise umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 272 mit einem basischen Katalysator, gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittel. Insbesondere umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 272 mit einer Aminbase in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel wie Diethylether oder THF. Ganz besonders bevorzugt umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 272 mit DBU in THF unter Bildung der Verbindung 273.

[0117] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 58 angegeben.

Verfahren E, Schema 37

[0118] Die Verbindung 274 wird folgendermaßen aus Chinasäure hergestellt:

Die Differenzierung der cis-4,5-Diolgruppe der Chinasäure von der Carbonsäure am Kohlenstoff 1 gelingt durch selektives Schützen dieser zwei Funktionalitäten. Üblicherweise wird die cis-4,5-Diolgruppe als cyclisches Ketal und die Carboxygruppe als Lacton mit der Hydroxygruppe an Position 3 geschützt.

[0119] R_{50} ist vorstehend beschrieben.

[0120] Üblicherweise behandelt man bei dem Verfahren Chinasäure mit einem, wie vorstehend beschriebenen, geminalen Dialkoxyalkan oder geminalen Dialkoxycycloalkan und einem wie vorstehend beschriebenen Alkanon oder Cycloalkanon, gegebenenfalls in Gegenwart eines, wie vorstehend beschriebenen, sauren Katalysators unter Bildung der Verbindung 274. Insbesondere beinhaltet das Verfahren das Behandeln von Chinasäure mit einem geminalen Dialkoxyalkan oder geminalen Dialkoxycycloalkan, einem Alkanon oder Cycloalkanon und einem sauren Katalysator unter Bildung der Verbindung 270. Ganz besonders bevorzugt beinhaltet das Verfahren das Behandeln von Chinasäure mit 2,2-Dimethoxypropan, Aceton und para-Toluolsulfonsäure unter Bildung der Verbindung 274.

[0121] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 101 angegeben.

Verfahren F, Schema 37

[0122] Ausgehend von Verbindung 274 stellt man folgendermaßen die Verbindung 275 her:

Die Öffnung des Lactons ergibt die Verbindung 275. Üblicherweise entsteht bei der Lactonöffnung eine geschützte Carbonsäure an Position 1 und eine freie Hydroxygruppe an Position 3. Insbesondere entsteht bei der Öffnung des Lactons unter basischen Bedingungen eine durch R_{51} geschützte Carbonsäure an Position 1 und eine freie Hydroxygruppe an Position 3.

[0123] R_{51} ist wie vorstehend definiert.

[0124] Üblicherweise versetzt man die Verbindung 274 mit einer geeigneten Base in einem geeigneten protischen Lösungsmittel. Insbesondere wird die Verbindung 274 mit einer Metallalkoxid-Base, wie Natrium-, Kali-

um- oder Lithiumalkoxid in einem Alkanol wie vorstehend beschrieben behandelt. Ganz besonders bevorzugt wird die Verbindung 274 mit NaOMe in MeOH unter Bildung der Verbindung 275 behandelt.

[0125] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahren ist im nachfolgenden Beispiel 102 angegeben.

Verfahren G, Schema 37

[0126] Ausgehend von Verbindung 275 stellt man folgendermaßen die Verbindung 276 her:

Die Hydroxygruppe an Position 3 wird aktiviert, üblicherweise für Substitutionsreaktionen aktiviert, insbesondere für epoxidringbildende Substitution mit einem Alkohol an Position 4.

[0127] R_{52} ist eine Alkohol-Aktivierungsgruppe, üblicherweise eine Aktivierungsgruppe für Substitutionsreaktionen, insbesondere eine Aktivierungsgruppe zur epoxidringbildenden Substitution mit einem Alkohol an Position 4. Solche Gruppen umfassen jene, die im Stand der Technik üblich sind wie Sulfonsäureester, insbesondere Methan-, Benzol- oder Toluolsulfonsäureester. In einer Ausführungsform ist R_{52} zusammengekommen mit O (d.h. $-OR_{52}$) eine Abgangsgruppe wie jene, die im Stand der Technik üblich sind.

[0128] Üblicherweise behandelt man bei dem Verfahren die Verbindung 275 mit einem Säurehalogenid unter Bildung der Verbindung 276. Insbesondere behandelt man bei dem Verfahren die Verbindung 275 mit einem Sulfonsäurehalogenid in einem geeigneten Lösungsmittel unter Bildung der Verbindung 276. Ganz besonders bevorzugt versetzt man bei dem Verfahren die Verbindung 275 mit einem Sulfonsäurehalogenid in einem geeigneten Lösungsmittel wie einem Amin, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kosolvens wie ein Alkylhalogenid unter Bildung der Verbindung 276. Ganz besonders bevorzugt beinhaltet das Verfahren das Behandeln der Verbindung 275 mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin/Dichlormethan, wobei die Verbindung 276 entsteht.

[0129] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 103 angegeben.

Verfahren H, Schema 37

[0130] Ausgehend von Verbindung 276 stellt man folgendermaßen die Verbindung 272 her:

Man eliminiert die Hydroxygruppe an Position 1 und entfernt die cis-4,5-Diol-Schutzgruppe. Die Elimination der Hydroxygruppe an Position 1 führt zur Bildung einer olefinischen Bindung zwischen den Positionen 1 und 6, und die Abspaltung der cis-4,5-Diol-Schutzgruppe regeneriert das cis-4,5-Diol.

[0131] Üblicherweise behandelt man in dem Verfahren die Verbindung 276 mit einem geeigneten Dehydratisierungsmittel wie eine Mineralsäure (HCl, H_2SO_4) oder SO_2Cl_2 . Insbesondere wird die Verbindung 276 mit SO_2Cl_2 und im Anschluss daran mit einem Alkanol, gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren Katalysators behandelt. Ganz besonders bevorzugt wird die Verbindung 276 mit SO_2Cl_2 in einem geeigneten polaren, aprotischen Lösungsmittel wie einem Amin versetzt, und man erhält das Olefin; das Olefin wird mit einem Alkanol, wie vorstehend beschrieben, und einem sauren Katalysator, wie vorstehend beschrieben versetzt, und man erhält die Verbindung 272. Ganz besonders bevorzugt versetzt man die Verbindung 276 mit SO_2Cl_2 in Pyridin/ CH_2Cl_2 bei Temperaturen zwischen $-100^\circ C$ und $0^\circ C$, üblicherweise $-100^\circ C$ und $-10^\circ C$, insbesondere $-78^\circ C$, und es entsteht ein Olefin; das Olefin wird mit Methanol und para-Toluolsulfonsäure unter Bildung der Verbindung 272 behandelt.

[0132] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 104 angegeben.

Verfahren I, Schema 38

[0133] Ausgehend von Verbindung 273 stellt man folgendermaßen die Verbindung 277 her:

Die Hydroxygruppe an Position 5 wird geschützt. Üblicherweise ist die Schutzgruppe eine säurelabile Hydroxy-Schutzgruppe. Insbesondere ist die Schutzgruppe gegen einen Transfer auf Nachbarhydroxygruppen beständig.

[0134] R_{53} ist eine säurelabile Hydroxy-Schutzgruppe wie jene, die im vorstehend zitierten Werk von Greene beschrieben sind. Insbesondere ist R_{53} ein säurespaltbarer Ether, ganz besonders bevorzugt steht R_{53} für Methoxymethyl (MOM, CH_3-O-CH_2-).

[0135] Üblicherweise versetzt man in dem Verfahren die Verbindung 273 mit einem wie im Greene beschriebenen Hydroxy-Schutzgruppenreagens. Insbesondere wird in dem Verfahren die Verbindung 273 mit einem substituierten oder unsubstituierten Halogenalkan oder -Alken, wie Methoxymethylchlorid (MOM-Chlorid, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-Cl}$) in einem geeigneten Lösungsmittel wie einem polaren, aprotischen Lösungsmittel behandelt. Ganz besonders bevorzugt behandelt man in dem Verfahren die Verbindung 273 mit MOM-Chlorid in einem Amin als Lösungsmittel. Ganz besonders bevorzugt jedoch versetzt man in dem Verfahren die Verbindung 273 mit MOM-Chlorid in Diisopropylethylamin.

[0136] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 59 angegeben.

Verfahren J, Schema 38

[0137] Ausgehend von Verbindung 277 stellt man folgendermaßen die Verbindung 278 her:
Die Öffnung des Epoxids an den Positionen 3 und 4 führt zur Bildung eines Azids. Insbesondere führt die Öffnung des Epoxids an den Positionen 3 und 4 zur Bildung einer 3-Azido-4-hydroxyverbindung 278.

[0138] Üblicherweise versetzt man bei dem Verfahren die Verbindung 277 mit einem Azidsalz in einem geeigneten Lösungsmittel. Insbesondere versetzt man bei dem Verfahren die Verbindung 277 mit Natriumazid und einer milden Base wie ein Ammoniumhalogenid in einem polaren protischen Lösungsmittel wie ein Alkanol oder Wasser. Ganz besonders bevorzugt behandelt man bei dem Verfahren die Verbindung 277 mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in Wasser/Methanollösung, wobei man die Verbindung 278 erhält.

[0139] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 60 angegeben.

Verfahren K, Schema 38

[0140] Ausgehend von Verbindung 278 stellt man folgendermaßen die Verbindung 279 her:
In der Verbindung 278 verdrängt die Azidogruppe an C-3 die Hydroxygruppe an Position 4 unter Bildung der Verbindung 279.

[0141] Üblicherweise umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 278 mit einer wie vorstehend beschriebenen Hydroxy-Aktivierungsgruppe, einem Organophosphin und einer Base. Insbesondere behandelt man in dem Verfahren die Verbindung 278 mit einem wie vorstehend beschriebenen Sulfonsäurehalogenid unter Bildung einer aktivierten Hydroxyverbindung, versetzt die aktivierte Hydroxyverbindung dann mit einem Trialkyl- oder Triarylphosphin wie Triphenylphosphin, wobei man ein Phosphoniumsalz erhält, und das Behandeln des Phosphoniumsalzes mit einer Base, wie einem Amin, ergibt die Verbindung 279. Ganz besonders bevorzugt beinhaltet das Verfahren das Behandeln der Verbindung 278 mit Mesylchlorid unter Bildung einer aktivierten Hydroxyverbindung, Behandeln der aktivierten Hydroxyverbindung mit Triphenylphosphin unter Bildung eines Phosphoniumsalzes und Behandeln des Phosphoniumsalzes mit Triethylamin und H_2O unter Bildung der Verbindung 279.

[0142] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist in den nachfolgenden Beispiel 61 und 62 angegeben.

Verfahren L, Schema 38

[0143] Ausgehend von Verbindung 279 stellt man folgendermaßen die Verbindung 280 her:
Die Öffnung der Aziridinverbindung 279 mit Azid führt zur Bildung des Azidoamins 280.

[0144] Üblicherweise beinhaltet das Verfahren das Behandeln der Verbindung 279 mit einem Azidsalz in einem geeigneten Lösungsmittel. Insbesondere umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 279 mit Natriumazid und einer milden Base, wie ein Ammoniumhalogenid in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, wie ein Ether, Amin oder Amid. Ganz besonders bevorzugt umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 279 mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in DMF-Lösung, wobei die Verbindung 280 entsteht.

[0145] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 63 angegeben.

Verfahren M, Schema 38

[0146] Ausgehend von Verbindung 280 stellt man folgendermaßen die Verbindung 281 her:

Die Aminogruppe an C-4 verdrängt unter Bildung des Aziridins 281 die geschützte Hydroxygruppe an C-5. Üblicherweise ist das Aziridin 281 mit einer säurelabilen Gruppe, insbesondere mit einer Aziridin-Aktivierungsgruppe substituiert.

[0147] R_{54} ist eine säurelabile Gruppe, üblicherweise eine säurelabile Schutzgruppe für Amine wie jene, die im vorstehend zitierten Werk von Greene beschrieben sind. Insbesondere ist R_{54} eine Aziridin-Aktivierungsgruppe, ganz besonders bevorzugt eine Gruppe, die ein Aziridin für eine säurekatalysierte Ringöffnung zu aktivieren vermag. Zu den typischen Gruppen R_{54} zählen beispielsweise und ohne Beschränkung darauf lineare oder verzweigte 1-Oxo-alk-1-yl-Gruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkylteil eine aus 1 bis 11 Kohlenstoffatomen bestehende lineare oder verzweigte Alkylgruppe (wie $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-$, z steht für eine ganze Zahl von 0 bis 10, d.h. Acetyl $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$, usw.) ist, substituiertes Methyl (z.B. Triphenylmethyl, $\text{Ph}_3\text{C}-$, Trityl, Tr) oder ein Carbamat wie BOC oder Cbz oder ein Sulfonat (z.B. Alkylsulfonate wie Methylsulfonat). Insbesondere umfassen R_{54} -Gruppen den Triphenylmethylrest und 1-Oxo-alk-1-yl-Gruppen mit 1 bis 8, ganz besonders bevorzugt mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, ganz besonders bevorzugt jedoch mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen.

[0148] Üblicherweise wird in dem Verfahren die Verbindung 280 mit einem Mittel zur Abspaltung der Gruppe R_{53} , einem Reagens zur Einführung von R_{54} wie jene, die im Greene beschrieben sind (R_{54} -Halogenide wie Acetylchlorid, oder Tr-Cl, oder R_{54} -O- R_{54} wie Acetanhydrid) und einer Hydroxy-Aktivierungsgruppe, wie jene die im Verfahren B, Schema 36 beschrieben sind, behandelt. Insbesondere behandelt man in dem Verfahren die Verbindung 280 mit einem polaren, protischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren, wie vorstehend beschriebenen Katalysators, wobei eine erste Zwischenverbindung entsteht; man versetzt in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel wie einem Amin diese erste Zwischenverbindung mit Tr-Cl und erhält eine zweite Zwischenverbindung; das Behandeln der zweiten Zwischenverbindung mit einem Sulfonsäurehalogenid wie Mesylchlorid oder para-Toluolsulfonsäurechlorid in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie einem Amin ergibt die Verbindung 281. Ganz besonders bevorzugt versetzt man in dem Verfahren die Verbindung 280 mit Methanol und HCl unter Bildung einer ersten Zwischenverbindung; das Behandeln der ersten Zwischenverbindung mit Tr-Cl und Triethylamin ergibt eine zweite Zwischenverbindung; und Behandeln der zweiten Zwischenverbindung mit Mesylchlorid und Triethylamin liefert die Verbindung 281.

[0149] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 64 angegeben.

Verfahren N, Schema 39

[0150] Ausgehend von Verbindung 281 stellt man folgendermaßen die Verbindung 282 her: Öffnen des Aziridinrings der Verbindung 281 und Substitution des erhaltenenamins mit einer R_{55} -Gruppe führt zur Bildung der Verbindung 282. Üblicherweise erfolgt die Ringöffnung des Aziridins 281 säurekatalysiert, und das erhaltene Amin wird acyliert.

[0151] R_{55} steht für $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, COCH_2F , COCHF_2 oder COCF_3 .

[0152] R_{56} steht für die wie vorstehend beschriebene Gruppe U_1 .

[0153] Exemplarische Ausführungsformen dieses Verfahrens sind in den nachfolgenden Beispielen 65, 86, 92 und 95 angegeben.

Verfahren O, Schema 38

[0154] Ausgehend von Verbindung 282 stellt man folgendermaßen die Verbindung 283 her: Die Reduktion des Azids 282 ergibt die Aminoverbindung 283. Üblicherweise versetzt man in diesem Verfahren die Verbindung 282 mit einem Reduktionsmittel, und man erhält die Verbindung 283. Insbesondere versetzt man in diesem Verfahren die Verbindung 282 mit Wasserstoffgas und einem Katalysator (wie Platin auf Kohle oder der Lindlar-Katalysator) oder Reduktionsmitteln (wie Trialkyl- oder Triarylphosphin, wie vorstehend beschrieben). Ganz besonders bevorzugt umfasst das Verfahren das Behandeln der Verbindung 282 mit Triphenylphosphin in Wasser/THF unter Bildung der Verbindung 283.

[0155] Exemplarische Ausführungsformen dieses Verfahrens sind in den nachfolgenden Beispielen 87, 93 und 96 angegeben.

Verfahren P, Schema 39

[0156] Ausgehend von Verbindung 283 stellt man folgendermaßen die Verbindung 284 her:
Die Schutzgruppe für die Carbonsäure wird entfernt.

[0157] Üblicherweise versetzt man in diesem Verfahren die Verbindung 283 mit einer Base. Insbesondere versetzt man in diesem Verfahren die Verbindung 283 mit einem Metallhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie einem aprotischen, polaren Lösungsmittel. Ganz besonders bevorzugt jedoch behandelt man in diesem Verfahren die Verbindung 283 mit wässrigem Kaliumhydroxid in THF, und man erhält die Verbindung 284.

[0158] Exemplarische Ausführungsformen dieses Verfahrens sind in den nachfolgenden Beispielen 88, 94 und 97 angegeben.

Verfahren Q, Schema 40

[0159] Ausgehend von Verbindung 283 stellt man folgendermaßen die Verbindung 285 her:
Das Amin wird in ein geschütztes Guanidin überführt.

[0160] R_{57} ist eine Guanidin-Schutzgruppe, wie sie im Stand der Technik üblich ist, wie z.B. BOC oder Me.

[0161] Üblicherweise behandelt man in diesem Verfahren die Verbindung 283 mit einem Guanidylierungsmittel wie diejenigen, die im Stand der Technik üblich sind. Zu den exemplarischen Reagentien zählen Bis-BOC Thioharnstoffaminoiminomethansulfonsäure (Kim et al., "Tet. Lett." 29 (26): 3183–3186 (1988) und 1-Guanylpirazole (Bernatowicz et al., "Tet. Lett." 34 (21): 3389–3392 (1993)). Insbesondere behandelt man in dem Verfahren die Verbindung 283 mit Bis-BOC-Thioharnstoffsäure. Ganz besonders bevorzugt behandelt man in dem Verfahren die Verbindung 283 mit Bis-BOC-Thioharnstoffsäure und $HgCl_2$, wobei man die Verbindung 285 erhält.

[0162] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist im nachfolgenden Beispiel 67 angegeben.

Verfahren R, Schema 40

[0163] Ausgehend von Verbindung 285 stellt man folgendermaßen die Verbindung 286 her:
Die Carbonsäure- und Guanidin-Schutzgruppen werden entfernt.

[0164] Üblicherweise behandelt man in dem Verfahren die Verbindung 285 mit einer Base; und im Anschluss daran mit einer Säure, wie vorstehend beschrieben. Insbesondere versetzt man in diesem Verfahren die Verbindung 285 mit einer Metallhydroxidbase, wie vorstehend beschrieben, wobei ein Intermediat entsteht; und das Behandeln des Intermediats mit Säure ergibt die Verbindung 286. Ganz besonders bevorzugt wird in dem Verfahren die Verbindung 285 mit wässrigem Kaliumhydroxid und THF unter Bildung einer Zwischenverbindung behandelt; und Versetzen der Zwischenverbindung mit TFA ergibt die Verbindung 286.

Verfahren S, Schema 40.1

[0165] Ausgehend von Verbindung 287 stellt man folgendermaßen die Verbindung 288 her:
 E_1 , J_1 und J_2 der Verbindungen 287 und 288 sind wie vorstehend beschrieben.

[0166] Üblicherweise steht E_1 für $-CO_2R_{51}$, wie vorstehend beschrieben. J_1 und J_2 stehen für H.

[0167] R_{60} und R_{61} sind Gruppen, die unter Bildung des R_{63} - (nachfolgend definiert) substituierten Aziridinrings der Verbindung 288 zu reagieren vermögen. Üblicherweise ist eine der Gruppen R_{60} oder R_{61} ein primäres oder sekundäres Amin, oder eine Gruppe, die in ein primäres oder sekundäres Amin überführt werden kann. Solche Gruppen für R_{60} und R_{61} sind beispielsweise und ohne Beschränkung $-NH_2$ und $-N_3$. Die andere Gruppe R_{60} oder R_{61} ist üblicherweise eine Gruppe, die sich von einem primären oder sekundären Amin unter Bildung eines Aziridins verdrängen lässt. Zu solchen Gruppen zählen beispielsweise und ohne Beschränkung darauf $-OH$, Br, Cl und I. Üblicherweise sind R_{60} und R_{61} transständig angeordnet. Insbesondere ist R_{60} ein primäres oder sekundäres Amin, oder eine Gruppe, die sich in ein primäres oder sekundäres Amin überführen lässt und R_{61} ist eine Gruppe, die sich von einem primären oder sekundären Amin unter Bildung eines Aziridins verdrängen lässt. Ganz besonders bevorzugt steht R_{60} für β -Azido oder β - NH_2 und R_{61} für α -OH, α -OMesyl oder α -OTosyl.

[0168] R_{62} ist nachfolgend im Verfahren U, Schema 40.1 beschrieben.

[0169] In dem Verfahren wird die Verbindung 287 unter Bildung der Verbindung 288 zur Reaktion gebracht. Üblicherweise behandelt man die Verbindung 287, um R_{61} durch R_{60} zu substituieren. Ganz besonders bevorzugt behandelt man die Verbindung 287, um R_{61} für die Substitution durch R_{60} zu aktivieren, und R_{60} wird für die Substitution von R_{61} aktiviert. Werden sowohl R_{60} als auch R_{61} aktiviert, so lassen sich die Aktivierungen gleichzeitig oder nacheinander ausführen. Bei aufeinanderfolgenden Aktivierungen kann dies in beliebiger Reihenfolge erfolgen, üblicherweise geht die Aktivierung von R_{61} der Aktivierung von R_{60} voraus.

[0170] Die Aktivierung von R_{61} für eine Substitution durch R_{60} erfolgt üblicherweise durch Versetzen der Verbindung 287 mit einem Hydroxy-Aktivierungsreagenz wie Mesyl- oder Tosylchlorid. Für die Aktivierung von R_{60} für die Substitution von R_{61} behandelt man die Verbindung 287, wobei ein primäres oder sekundäres Amin entsteht und versetzt das Amin mit einer Base. Beispielsweise und ohne Beschränkung darauf versetzt man die Verbindung 287 mit einem Reduktionsmittel, das ein Azid zum Amin zu reduzieren vermag, und einer Base.

[0171] In einer Ausführungsform dieses Verfahrens versetzt man die Verbindung 287 mit einem R_{61} -Aktivierungsreagenz und einem R_{60} -Aktivierungsreagenz unter Bildung der Verbindung 288. In einer weiteren Ausführungsform behandelt man die Verbindung 287 in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem R_{61} -Aktivierungsreagenz und einem R_{60} -Aktivierungsreagenz unter Bildung der Verbindung 288. In einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung 287 mit einem R_{61} -Aktivierungsreagenz, einem R_{60} -Aktivierungsreagenz und einer Base behandelt, und man erhält die Verbindung 288. In einer weiteren Ausführungsform behandelt man die Verbindung 287 in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem R_{61} -Aktivierungsreagenz, einem R_{60} -Aktivierungsreagenz und einer Base, und man erhält die Verbindung 288. In einer anderen Ausführungsform behandelt man die Verbindung 287, wobei R_{60} ein Azid ist, mit einem R_{61} -Aktivierungsreagenz und einem Azidreduktionsmittel, und man erhält die Verbindung 288. In einer weiteren Ausführungsform behandelt man die Verbindung 287, wobei R_{60} ein Azid ist, in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem R_{61} -Aktivierungsreagens und einem Azidreduktionsmittel, wobei man die Verbindung 288 erhält. In einer anderen Ausführungsform behandelt man die Verbindung 287, wobei R_{60} ein Azid ist, mit einem R_{61} -Aktivierungsreagens, einem Azidreduktionsmittel und einer Base, wobei man die Verbindung 288 erhält. In einer anderen Ausführungsform behandelt man die Verbindung 287, in der R_{60} für Azid steht, in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem R_{61} -Aktivierungsreagens, einem Azidreduktionsmittel und einer Base, wobei man die Verbindung 288 erhält. In einer anderen Ausführungsform behandelt man die Verbindung 287, in der R_{60} für Azid und R_{61} für Hydroxy steht, mit einem Hydroxy-Aktivierungsreagens und einem Azidreduktionsmittel, wobei man die Verbindung 288 erhält. In einer anderen Ausführungsform behandelt man die Verbindung 287, in der R_{60} für Azid und R_{61} für Hydroxy steht, in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem Hydroxy-Aktivierungsreagens und einem Azidreduktionsmittel, wobei man die Verbindung 288 erhält. In einer anderen Ausführungsform behandelt man die Verbindung 287, in der R_{60} für Azid und R_{61} für Hydroxy steht, mit einem Hydroxy-Aktivierungsreagens, einem Azidreduktionsmittel und einer Base, wobei man die Verbindung 288 erhält. In einer anderen Ausführungsform behandelt man die Verbindung 287, in der R_{60} für Azid und R_{61} für Hydroxy steht, in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem Hydroxy-Aktivierungsreagens, einem Azidreduktionsmittel und einer Base, wobei man die Verbindung 288 erhält.

[0172] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist als Verfahren K, Schema 38 vorstehend angegeben.

Verfahren T, Schema 40.1

[0173] Ausgehend von der Verbindung 288 stellt man folgendermaßen die Verbindung 289 her:

R_{64} ist üblicherweise H. R_{65} ist üblicherweise G_1 oder eine Gruppe, die sich in G_1 überführen lässt. Ganz besonders bevorzugt steht R_{65} für $-N_3$ oder $-NH_2$.

[0174] Üblicherweise führt die Behandlung der Verbindung 288 zur Bildung desamins 289. Insbesondere behandelt man die Verbindung 288 mit einem Nucleophil, üblicherweise einem Stickstoff-Nucleophil wie R_{65} , einem kationischen Salz von R_{65} , oder einem protonierten Analogon von R_{65} wie, um ein Beispiel zu nennen und ohne Beschränkung darauf, NH_3 , ein Azidsalz (wie NaN_3 , KN_3 oder dergleichen), HCN , ein Cyanidsalz (wie $NaCN$, KCN oder dergleichen), oder ein Salz eines Alkylcyanids (z.B. $(CH_2CN)^-$) (wie $NaCH_2CN$, KCH_2CN oder dergleichen). Ganz besonders bevorzugt behandelt man die Verbindung 288 mit einem Azidsalz. Gegebenenfalls verwendet man eine Base, üblicherweise eine milde Base wie ein Ammoniumhalogenid und ein Lösungsmittel, üblicherweise ein polares, aprotisches Lösungsmittel wie ein Ether, Amin oder Amid.

[0175] In einer Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Nucleophil. In einer anderen Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Nucleophil in einem geeigneten Lösungsmittel, wobei man die Verbindung 289 erhält. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Nucleophil und einer Base, wobei man die Verbindung 289 erhält. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Nucleophil und einer Base in einem geeigneten Lösungsmittel, wobei man die Verbindung 289 erhält. In einer anderen Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Stickstoff-Nucleophil, und man erhält die Verbindung 289. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Stickstoff-Nucleophil in einem geeigneten Lösungsmittel, und man erhält die Verbindung 289. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Stickstoff-Nucleophil und einer Base, und man erhält die Verbindung 289. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Stickstoff-Nucleophil und einer Base in einem geeigneten Lösungsmittel, und man erhält die Verbindung 289. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Azidsalz, und man erhält die Verbindung 289. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Azidsalz in einem geeigneten Lösungsmittel, und man erhält die Verbindung 289. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Azidsalz und einer Base, und man erhält die Verbindung 289. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 288 mit einem Azidsalz und einer Base in einem geeigneten Lösungsmittel, und man erhält die Verbindung 289.

[0176] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist vorstehend als Verfahren L, Schema 38, angegeben.

Verfahren U, Schema 40.1

[0177] Ausgehend von Verbindung 289 stellt man folgendermaßen die Verbindung 290 her:
 R_{62} ist eine Gruppe, die mit einem Amin unter Bildung des R_{66} - (nachfolgend definiert) substituierten Aziridinrings der Verbindung 290 zu reagieren vermag. Üblicherweise ist R_{62} eine Gruppe, die sich durch ein primäres oder sekundäres Amin unter Bildung eines Aziridins verdrängen lässt. Zu solchen Gruppen zählen beispielsweise und ohne Beschränkung darauf $-OR_{53}$, $-OH$, Br , Cl und I . Üblicherweise ist R_{62} transständig zum Stickstoffatom an Position 4 angeordnet. Insbesondere steht R_{62} für $-OR_{53}$.

[0178] R_{64} steht für H , üblicherweise eine säurelabile Schutzgruppe wie R_{54} .

[0179] R_{66} ist H oder R_{54} .

[0180] Üblicherweise führt die Behandlung der Verbindung 289 zur Bildung der Verbindung 290. Hierfür behandelt man üblicherweise die Verbindung 289, wobei R_{62} durch das Amin an Position 4 verdrängt wird. Insbesondere behandelt man die Verbindung 289, um das Amin an Position 4 für eine Substitution von R_{62} zu aktivieren. Ganz besonders bevorzugt führt die Behandlung der Verbindung 289 zur Aktivierung desamins an Position 4 für eine Substitution von R_{62} , und R_{62} wird für die Substitution durch das Amin an Position 4 aktiviert. Werden sowohl R_{62} als auch das Amin an Position 4 aktiviert, so können die Aktivierungen gleichzeitig oder nacheinander erfolgen. Erfolgen die Aktivierungen nacheinander, so können sie in beliebiger Reihenfolge erfolgen, üblicherweise geht die Aktivierung von R_{62} der Aktivierung desamins an Position 4 voraus.

[0181] Für die Aktivierung von R_{62} für die Substitution durch das Amin an Position 4 behandelt man üblicherweise die Verbindung 289 mit einem Hydroxy-Aktivierungsmittel wie diejenigen, die im Verfahren B, Schema 36 beschrieben sind. Gegebenenfalls wird R_{62} vor der Aktivierung deblockiert. Die Aktivierung desamins an Position 4 für eine R_{62} -Substitution gelingt üblicherweise durch Behandeln der Verbindung 289, wobei ein primäres oder sekundäres Amin entsteht und Behandeln desamins mit einem sauren Katalysator wie diejenigen, die im vorstehenden Verfahren N, Schema 39 beschrieben sind.

[0182] Falls R_{62} für $-OR_{53}$ und R_{66} für R_{56} steht, wird in dem Verfahren üblicherweise die Verbindung 289 mit einem Reagens zur Entfernung der Gruppe R_{53} , einem Reagens zum Einführen von R_{54} , wie diejenigen, die im Greene (R_{54} -Halogenide wie Acetylchlorid, oder $Tr-Cl$ oder $R_{54}-O-R_{54}$ wie Acetanhydrid) beschrieben sind, und einer Hydroxy-Aktivierungsgruppe wie diejenigen, die im Verfahren B, Schema 36 beschrieben sind, behandelt. Insbesondere behandelt man in dem Verfahren die Verbindung 289 mit einem polaren, protischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines wie vorstehend beschriebenen sauren Katalysators, wobei eine erste Zwischenverbindung entsteht; Behandeln der ersten Zwischenverbindung mit $Tr-Cl$ in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel wie einem Amin führt zur Bildung einer zweiten Zwischenverbindung; und Behandeln der zweiten Zwischenverbindung mit einem Sulfonsäurehalogenid wie Mesylchlorid oder para-Toluolsulfonsäurechlorid in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel wie einem Amin ergibt die Verbindung 290.

Ganz besonders bevorzugt behandelt man in dem Verfahren die Verbindung 289 mit Methanol und HCl, und es entsteht die erste Zwischenverbindung; das Versetzen der ersten Zwischenverbindung mit Tr-Cl und Triethylamin ergibt die zweite Zwischenverbindung; und Behandeln der zweiten Zwischenverbindung mit Mesylchlorid und Triethylamin ergibt die Verbindung 290.

[0183] In einer Ausführungsform versetzt man die Verbindung 289 mit einem sauren Katalysator, und man erhält die Verbindung 290. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 289 mit einem sauren Katalysator in einem geeigneten Lösungsmittel, und man erhält die Verbindung 290. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 289 mit einer Hydroxy-Aktivierungsreagens und einem sauren Katalysator, und man erhält die Verbindung 290. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 289 mit einem Hydroxy-Aktivierungsreagens und einem sauren Katalysator in einem geeigneten Lösungsmittel, und man erhält die Verbindung 290. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 289 mit einem Hydroxy-Deblockierungsmittel, einem Hydroxy-Aktivierungsreagens und einem sauren Katalysator, und man erhält die Verbindung 290. In einer weiteren Ausführungsform versetzt man die Verbindung 289 mit einem Hydroxy-Aktivierungsreagens und einem sauren Katalysator in einem geeigneten Lösungsmittel, und man erhält die Verbindung 290.

[0184] Eine exemplarische Ausführungsform dieses Verfahrens ist vorstehend als Verfahren M, Schema 38 angegeben.

Verfahren V, Schema 40.1

[0185] Ausgehend von Verbindung 290 stellt man folgendermaßen die Verbindung 291 her: Das Behandeln des Aziridins 290 führt zur Bildung der Verbindung 291. Üblicherweise erfolgt die Öffnung des Aziridins 290 säurekatalysiert, und das erhaltene Amin wird acyliert.

[0186] R_{68} Steht unabhängig für H, R_1 oder R_{55} , die wie vorstehend definiert sind. Üblicherweise ist R_{55} -C(O) R_5 . Üblicherweise steht ein R_{68} für H und das andere ist W_3 .

[0187] R_{67} steht für U_1 , das wie vorstehend beschrieben ist.

[0188] Üblicherweise behandelt man in dem Verfahren die Verbindung 290 mit einem sauren Katalysator und einer Verbindung der Formel W_6-X_1-H , worin X_1 wie vorstehend definiert ist, und man erhält eine Amin-Zwischenverbindung; und Behandeln der Amin-Zwischenverbindung mit einer Verbindung der Formel $W_3-X_1-W_3$ oder W_3-X_{10} , worin X_{10} eine Abgangsgruppe ist, ergibt die Verbindung 291. Das Versetzen mit einer Verbindung der Formel W_6-X_1-H und einem sauren Katalysator kann vor oder gleichzeitig mit dem Versetzen mit einer Verbindung der Formel $W_3-X_1-W_3$ oder W_3-X_{10} erfolgen. Der saure Katalysator ist üblicherweise einer von denjenigen, die im vorstehenden Verfahren N, Schema 39, beschrieben sind. Insbesondere umfasst das Verfahren das Versetzen der Verbindung 290 mit einer Verbindung der Formel R_5-OH , R_5-SH oder R_5-NH_2 und einem sauren Katalysator; und das Behandeln der Zwischenverbindung mit einem Alkansäureanhydrid führt zur Bildung der Verbindung 291.

[0189] In einer Ausführungsform behandelt man die Verbindung 290 mit einer Verbindung der Formel W_6-X_1-H und einem sauren Katalysator, und man erhält die Verbindung 291. In einer weiteren Ausführungsform behandelt man die Verbindung 290 mit einer Verbindung der Formel W_6-X_1-H und einem sauren Katalysator in einem geeigneten Lösungsmittel, und man erhält die Verbindung 291. In einer weiteren Ausführungsform behandelt man die Verbindung 290 mit einer Verbindung der Formel W_6-X_1-H , einem sauren Katalysator und einer Verbindung der Formel $W_3-X_1-W_3$ oder W_3-X_{10} , und man erhält die Verbindung 291. In einer weiteren Ausführungsform behandelt man die Verbindung 290 mit einer Verbindung der Formel W_6-X_1-H , einem sauren Katalysator und einer Verbindung der Formel $W_3-X_1-W_3$ oder W_3-X_{10} in einem geeigneten Lösungsmittel, und man erhält die Verbindung 291.

[0190] Exemplarische Ausführungsformen dieses Verfahrens sind vorstehend im Verfahren N, Schema 39 angegeben.

Verfahren W, Schema 40.1

[0191] Ausgehend von Verbindung 291 stellt man folgendermaßen die Verbindung 292 her: Das Behandeln der Verbindung 291 ergibt die Verbindung 292. Üblicherweise überführt man R_{65} in G_1 . U_1 ist eine Ausführungsform von R_{67} und T_1 ist eine Ausführungsform von $-N(R_{68})_2$, das im vorstehenden Verfahren

V, Schema 40.1 hergestellt wurde.

[0192] In einer Ausführungsform wird R_{65} unter Bildung von G_1 deblockiert, alkyliert, guanidinyliert, oxidiert oder reduziert. Beliebige solche Behandlungen können in beliebiger Reihenfolge oder gleichzeitig durchgeführt werden. Um ein Beispiel zu geben und ohne Beschränkung darauf zählen zu den Ausführungsformen dieses Verfahrens die Verfahren O, OQ, OQR und OP, falls R_{65} für Azido steht. Üblich sind die im Stand der Technik gebräuchlichen Alkylierungsmittel, einschließlich, um ein Beispiel zu geben und ohne Beschränkung darauf, ein Alkylhalogenid, wie Methyljodid, Methylbromid, Ethyljodid, Ethylbromid, n-Propyljodid, n-Propylbromid, i-Propyljodid, i-Propylbromid; und ein Olefinoxid wie Ethylenoxid oder Propylenoxid. Ein basischer Katalysator, wie er hierin beschrieben ist, kann gegebenenfalls im Alkylierungsschritt verwendet werden.

[0193] In einer Ausführungsform führt das Behandeln der Verbindung 291 mit R_{65} gleich Azido mit einem Reduktionsmittel zur Bildung der Verbindung 292. In einer anderen Ausführungsform führt das Behandeln der Verbindung 291, worin R_{65} für Azido steht, mit einem Reduktionsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel zur Bildung der Verbindung 292. In einer anderen Ausführungsform führt das Behandeln der Verbindung 291, worin R_{65} für Amino steht, mit einem Alkylierungsmittel zur Bildung der Verbindung 292. In einer anderen Ausführungsform führt das Behandeln der Verbindung 291, worin R_{65} für Amino steht, mit einem Alkylierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel zur Bildung der Verbindung 292. In einer anderen Ausführungsform führt das Behandeln der Verbindung 291, worin R_{65} für Azido steht, mit einem Reduktionsmittel und einem Alkylierungsmittel zur Bildung der Verbindung 292. In einer anderen Ausführungsform führt das Behandeln der Verbindung 291, worin R_{65} für Azido steht, mit einem Reduktionsmittel und einem Alkylierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel zur Bildung der Verbindung 292. In einer anderen Ausführungsform führt das Behandeln der Verbindung 291, worin R_{65} für Amino steht, mit einem Alkylierungsmittel und einem basischen Katalysator zur Bildung der Verbindung 292. In einer anderen Ausführungsform führt das Behandeln der Verbindung 291, worin R_{65} für Amino steht, mit einem Alkylierungsmittel und einem basischen Katalysator in einem geeigneten Lösungsmittel zur Bildung der Verbindung 292. In einer anderen Ausführungsform führt das Behandeln der Verbindung 291, worin R_{65} für Azido steht, mit einem Reduktionsmittel, einem Alkylierungsmittel und einem basischen Katalysator zur Bildung der Verbindung 292. In einer anderen Ausführungsform führt das Behandeln der Verbindung 291, worin R_{65} für Azido steht, mit einem Reduktionsmittel, einem Alkylierungsmittel und einem basischen Katalysator in einem geeigneten Lösungsmittel zur Bildung der Verbindung 292.

[0194] Exemplarische Ausführungsformen dieses Verfahrens sind vorstehend als Verfahren 0, Schema 39 angegeben.

[0195] Exemplarische Ausführungsformen dieses Verfahrens sind in den nachfolgenden Beispiele 68 und 69 angegeben.

Tabelle 25: Exemplarische Verbindungen der Formel R_5 -OH (CAS Nr.)

C₄-Fluoralkohole

(R*,R*)-(±)-3-Fluor-2-butanol (139755-61-6)
 1-Fluor-2-butanol (124536-12-5)
 (R)-3-Fluor-1-butanol (120406-57-7)
 3-Fluor-1-butanol (19808-95-8)
 4-Fluor-2-butanol (18804-31-4)
 (R*,S*)-3-Fluor-2-butanol (6228-94-0)
 (R*,R*)-3-Fluor-2-butanol (6133-82-0)
 2-Fluor-1-butanol (4459-24-9)
 2-Fluor-2-methyl-1-propanol (3109-99-7)
 3-Fluor-2-butanol (1813-13-4)
 4-Fluor-1-Butanol (372-93-0)
 1-Fluor-2-methyl-2-propanol (353-80-0)

C₅-Fluoralkohole

2-Fluor-1-pentanol (123650-81-7)
 (R)-2-Fluor-3-methyl-1-butanol (113943-11-6)
 (S)-2-Fluor-3-methyl-1-butanol (113942-98-6)
 4-Fluor-3-methyl-1-butanol (104715-25-5)

1-Fluor-3-pentanol (30390-84-2)
 4-Fluor-2-pentanol (19808-94-7)
 5-Fluor-2-pentanol (18804-35-8)
 3-Fluor-2-methyl-2-butanol (7284-96-0)
 2-Fluor-2-methyl-1-butanol (4456-02-4)
 3-Fluor-3-methyl-2-butanol (1998-77-2)
 5-Fluor-1-pentanol (592-80-3)

C₆-Fluoralkohole

(R-(R*,S*))-2-Fluor-3-methyl-1-pentanol (168749-88-0)
 1-Fluor-2,3-dimethyl-2-butanol (161082-90-2)
 2-Fluor-2,3-dimethyl-1-butanol (161082-89-9)
 (R)-2-Fluor-4-methyl-1-pentanol (157988-30-2)
 (S-(R*,R*))-2-Fluor-3-methyl-1-pentanol (151717-18-9)
 (R*,S*)-2-Fluor-3-methyl-1-pentanol (151657-14-6)
 (S)-2-Fluor-3,3-dimethyl-1-butanol (141022-94-8)
 (M)-2-Fluor-2-methyl-1-pentanol (137505-57-8)
 (S)-2-Fluor-1-hexanol (127608-47-3)
 3-Fluor-3-methyl-1-pentanol (112754-22-0)
 3-Fluor-2-methyl-2-pentanol (69429-54-5)
 2-Fluor-2-methyl-3-pentanol (69429-53-4)
 1-Fluor-3-hexanol (30390-85-3)
 5-Fluor-2-methyl-2-pentanol (21871-78-3)
 5-Fluor-3-hexanol (19808-92-5)
 4-Fluor-3-methyl-2-pentanol (19808-90-3)
 4-Fluor-4-methyl-2-pentanol (19031-69-7)
 1-Fluor-3,3-dimethyl-2-butanol (4604-66-4)
 2-Fluor-2-methyl-1-pentanol (4456-03-5)
 2-Fluor-4-methyl-1-pentanol (4455-95-2)
 2-Fluor-1-hexanol (1786-48-7)
 3-Fluor-2,3-dimethyl-2-butanol (661-63-2)
 6-Fluor-1-hexanol (373-32-0)

C₇-Fluoralkohole

5-Fluor-5-methyl-1-hexanol (168268-63-1)
 (R)-1-Fluor-2-methyl-2-hexanol (153683-63-7)
 (S)-3-Fluor-1-heptanol (141716-56-5)
 (S)-2-Fluor-2-methyl-1-hexanol (132354-09-7)
 (R)-3-Fluor-1-heptanol (120406-54-4)
 (S)-2-Fluor-1-heptanol (110500-31-7)
 1-Fluor-3-heptanol (30390-86-4)
 7-Fluor-2-heptanol (18804-38-1)
 2-Ethyl-2-(fluormethyl)-1-butanol (14800-35-2)
 2-(Fluormethyl)-2-methyl-1-pentanol (13674-80-1)
 2-Fluor-5-methyl-1-hexanol (4455-97-4)
 2-Fluor-1-heptanol (1786-49-8)
 7-Fluor-1-heptanol (408-16-2)

C₈-Fluoralkohole

(M)-2-Fluor-2-methyl-1-heptanol (137505-55-6)
 6-Fluor-6-methyl-1-heptanol (135124-57-1)
 1-Fluor-2-Octanol (127296-11-1)
 (R)-2-Fluor-1-octanol (118205-91-7)
 (±)-2-Fluor-2-methyl-1-heptanol (117169-40-1)
 (S)-2-Fluor-1-octanol (110500-32-8)
 (S)-1-Fluor-2-octanol (110270-44-5)
 (R)-1-Fluor-2-octanol (110270-42-3)

(±)-1-Fluor-2-octanol (110229-70-4)
 2-Fluor-4-methyl-3-heptanol (87777-41-1)
 2-Fluor-6-methyl-1-heptanol (4455-99-6)
 2-Fluor-1-octanol (4455-93-0)
 8-Fluor-1-octanol (408-27-5)

C₉-Fluoralkohole

6-Fluor-2,6-dimethyl-2-heptanol (160981-64-6)
 (S)-3-Fluor-1-nonanol (160706-24-1)
 (R-(R*,R*)))-3-Fluor-2-nonanol (137909-46-7)
 (R-(R*,S*)))-3-Fluor-2-nonanol (137909-45-6)
 3-Fluor-2-nonanol (137639-20-4)
 (S-(R*,R*)))-3-Fluor-2-nonanol (137639-19-1)
 (S-(R',S*)))-3-Fluor-2-nonanol (137639-18-0)
 (±)-3-Fluor-1-nonanol (134056-76-1)
 2-Fluor-1-nonanol (123650-79-3)
 2-Fluor-2-methyl-1-octanol (120400-89-7)
 (R)-2-Fluor-1-nonanol (118243-18-8)
 (S)-1-Fluor-2-nonanol (111423-41-7)
 (S)-2-Fluor-1-nonanol (110500-33-9)
 1-Fluor-3-Nonanol (30390-87-5)
 2-Fluor-2,6-dimethyl-3-heptanol (684-74-2)
 9-Fluor-1-nonanol (463-24-1)

C₁₀-Fluoralkohole

4-Fluor-1-decanol (167686-45-5)
 (P)-10-Fluor-3-Decanol (145438-91-1)
 (R-(R*,R*)))-3-Fluor-5-methyl-1-nonanol (144088-79-9)
 (P)-10-Fluor-2-decanol (139750-57-5)
 1-Fluor-2-decanol (130876-22-1)
 (S)-2-Fluor-1-decanol (127608-48-4)
 (R)-1-Fluor-2-decanol (119105-16-7)
 (S)-1-Fluor-2-decanol (119105-15-6)
 2-Fluor-1-decanol (110500-35-1)
 1-Fluor-5-Decanol (106533-31-7)
 4-Fluor-2,2,5,5-tetramethyl-3-hexanol (24212-87-1)
 10-Fluor-1-decanol (334-64-5)

C₁₁-Fluoralkohole

10-Fluor-2-methyl-1-decanol (139750-53-1)
 2-Fluor-1-undecanol (110500-34-0)
 8-Fluor-5,8-dimethyl-5-nonanol (110318-90-6)
 11-Fluor-2-undecanol (101803-63-8)
 11-Fluor-1-undecanol (463-36-5)

C₁₂-Fluoralkohole

11-Fluor-2-methyl-1-undecanol (139750-52-0)
 1-Fluor-2-dodecanol (132547-33-2)
 (R*,S*)-7-Fluor-6-dodecanol (130888-52-7)
 (R*,R*)-7-Fluor-6-dodecanol (130876-18-5)
 (S)-2-Fluor-1-dodecanol (127608-49-5)
 12-Fluor-2-pentyl-heptanol (120400-91-1)
 (R*,S*)-(±)-7-Fluor-6-dodecanol (119174-39-9)
 (R*,R*)-(±)-7-Fluor-6-dodecanol (119174-38-8)
 2-Fluor-1-dodecanol (110500-36-2)
 11-Fluor-2-methyl-2-undecanol (101803-67-2)

1-Fluor-1-dodecanol (100278-87-3)

12-Fluor-1-dodecanol (353-31-1)

C₄-Nitroalkohole

(R)-4-Nitro-2-butanol (129520-34-9)

(S)-4-Nitro-2-butanol (120293-74-5)

4-Nitro-1-butanol-Radikalion (1-) (83051-13-2)

(R*,S*)-3-Nitro-2-butanol (82978-02-7)

(R*,R*)-3-Nitro-2-butanol (82978-01-6)

4-Nitro-1-butanol (75694-90-5)

(±)-4-Nitro-2-butanol (72959-86-5)

4-Nitro-2-butanol (55265-82-2)

1-aci-Nitro-2-Butanol (22916-75-2)

3-aci-Nitro-2-butanol (22916-74-1)

2-Methyl-3-nitro-1-propanol (21527-52-6)

3-Nitro-2-butanol (6270-16-2)

2-Methyl-1-nitro-2-propanol (5447-98-3)

2-aci-Nitro-1-butanol (4167-97-9)

1-Nitro-2-butanol (3156-74-9)

2-Nitro-1-butanol (609-31-4)

2-Methyl-2-nitro-1-propanol (76-39-1)

C₅-Nitroalkohole

(R)-3-Methyl-3-nitro-2-butanol (154278-27-0)

3-Methyl-1-nitro-1-butanol (153977-20-9)

(±)-1-Nitro-3-pentanol (144179-64-6)

(S)-1-Nitro-3-pentanol (144139-35-5)

(R)-1-Nitro-3-pentanol (144139-34-4)

(R)-3-Methyl-1-nitro-2-butanol (141434-98-2)

(±)-3-Methyl-1-nitro-2-butanol (141377-55-1)

(R*,R*)-3-Nitro-2-pentanol (138751-72-1)

(R*,S*)-3-Nitro-2-pentanol (138751-71-0)

(R*,R*)-2-Nitro-3-pentanol (138668-26-5)

(R*,S*)-2-Nitro-3-pentanol (138668-19-6)

3-Nitro-1-pentanol (135462-98-5)

(R)-5-Nitro-2-pentanol (129520-35-0)

(S)-5-Nitro-2-pentanol (120293-75-6)

4-Nitro-1-pentanol (116435-64-4)

(±)-3-Methyl-3-nitro-2-butanol (114613-30-8)

(S)-3-Methyl-3-nitro-2-butanol (109849-50-5)

3-Methyl-4-nitro-2-butanol (96597-30-7)

(±)-S-Nitro-2-pentanol (78174-81-9)

2-Methyl-2-nitro-1-butanol (77392-55-3)

3-Methyl-2-nitro-1-butanol (77392-54-2)

3-Methyl-4-nitro-1-butanol (75694-89-2)

2-Methyl-4-nitro-2-butanol (72183-50-7)

3-Methyl-3-nitro-1-butanol (65102-50-3)

5-Nitro-2-pentanol (54045-33-9)

2-Methyl-3-aci-nitro-2-butanol (22916-79-6)

2-Methyl-1-aci-nitro-2-butanol (22916-78-5)

2-Methyl-3-nitro-2-butanol (22916-77-4)

2-Methyl-1-nitro-2-butanol (22916-76-3)

5-Nitro-1-pentanol (21823-27-8)

2-Methyl-3-nitro-1-butanol (21527-53-7)

2-Nitro-3-pentanol (20575-40-0)

3-Methyl-3-nitro-2-butanol (20575-38-6)

3-Nitro-2-pentanol (5447-99-4)

2-Nitro-1-pentanol (2899-90-3)

3-Methyl-1-nitro-2-butanol (2224-38-6)

1-Nitro-2-pentanol (2224-37-5)

C₆-Nitroalkohole

(-)-4-Methyl-1-nitro-2-pentanol (158072-33-4)

3-(Nitromethyl)-3-pentanol (156544-56-8)

(R*,R*)-3-Methyl-2-nitro-3-pentanol (148319-17-9)

(R*,S*)-3-Methyl-2-nitro-3-pentanol (148319-16-8)

6-Nitro-2-hexanol (146353-95-9)

(±)-6-Nitro-3-hexanol (144179-63-5)

(S)-6-Nitro-3-hexanol (144139-33-3)

(R)-6-Nitro-3-hexanol (144139-32-2)

3-Nitro-2-hexanol (127143-52-6)

5-Nitro-2-hexanol (110364-37-9)

4-Methyl-1-nitro-2-pentanol (102014-44-8)

(R*,S*)-2-Methyl-4-nitro-3-pentanol (82945-29-7)

(R*,R*)-2-Methyl-4-nitro-3-pentanol (82945-20-8)

2-Methyl-5-nitro-2-pentanol (79928-61-3)

2,3-Dimethyl-1-nitro-2-butanol (68454-59-1)

2-Methyl-3-nitro-2-pentanol (59906-62-6)

3,3-Dimethyl-1-nitro-2-butanol (58054-88-9)

2,3-Dimethyl-3-nitro-2-butanol (51483-61-5)

2-Methyl-1-nitro-2-pentanol (49746-26-1)

3,3-Dimethyl-2-nitro-1-butanol (37477-66-0)

6-Nitro-1-hexanol (31968-54-4)

2-Methyl-3-nitro-1-pentanol (21527-55-9)

2,3-Dimethyl-3-nitro-1-butanol (21527-54-8)

2-Methyl-4-nitro-3-pentanol (20570-70-1)

2-Methyl-2-nitro-3-pentanol (20570-67-6)

2-Nitro-3-hexanol (5448-00-0)

4-Nitro-3-hexanol (5342-71-2)

4-Methyl-4-nitro-1-pentanol (5215-92-9)

1-Nitro-2-hexanol (2224-40-0)

C₇-Nitroalkohole

1-Nitro-4-heptanol (167696-66-4)

(R)-1-Nitro-2-heptanol (146608-19-7)

7-Nitro-1-heptanol (133088-94-5)

(R*,S*)-3-Nitro-2-heptanol (127143-73-1)

(R*,R*)-3-Nitro-2-heptanol (127143-72-0)

(R*,S*)-2-Nitro-3-heptanol (127143-71-9)

(R*,R*)-2-Nitro-3-heptanol (127143-70-8)

(R*,S*)-2-Methyl-5-nitro-3-hexanol (103077-95-8)

(R*,R*)-2-Methyl-5-nitro-3-hexanol (103077-87-8)

3-Ethyl-4-nitro-1-pentanol (92454-38-1)

3-Ethyl-2-nitro-3-pentanol (77922-54-4)

2-Nitro-3-heptanol (61097-77-6)

2-Methyl-1-nitro-3-hexanol (35469-17-1)

2-Methyl-4-nitro-3-hexanol (20570-71-2)

2-Methyl-2-nitro-3-hexanol (20570-69-8)

5-Methyl-5-nitro-2-hexanol (7251-87-8)

1-Nitro-2-heptanol (6302-74-5)

3-Nitro-4-heptanol (5462-04-4)

4-Nitro-3-heptanol (5342-70-1)

C₈-Nitroalkohole

(±)-1-Nitro-3-octanol (141956-93-6)

1-Nitro-4-octanol (167642-45-7)
 (S)-1-Nitro-4-octanol (167642-18-4)
 6-Methyl-6-nitro-2-heptanol (142991-77-3)
 (R*,S*)-2-Nitro-3-octanol (135764-74-8)
 (R*,R*)-2-Nitro-3-octanol (135764-73-7)
 5-Nitro-4-octanol (132272-46-9)
 (R*,R*)-3-Nitro-4-octanol (130711-79-4)
 (R*,S*)-3-Nitro-4-octanol (130711-78-3)
 4-Ethyl-2-nitro-3-hexanol (126939-74-0)
 2-Nitro-3-octanol (126939-73-9)
 1-Nitro-3-octanol (126495-48-5)
 (R*,R*)-(±)-3-Nitro-4-octanol (118869-22-0)
 (R*,S*)-(±)-3-Nitro-4-octanol (118869-21-9)
 3-Nitro-2-octanol (127143-53-7)
 (R*,S*)-2-Methyl-5-nitro-3-heptanol (103078-03-1)
 (R*,R*)-2-Methyl-5-nitro-3-heptanol (103077-90-3)
 8-Nitro-1-octanol (101972-90-1)
 (±)-2-Nitro-1-octanol (96039-95-1)
 3,4-Dimethyl-1-nitro-2-hexanol (64592-02-5)
 3-(Nitromethyl)-4-heptanol (35469-20-6)
 2,5-Dimethyl-1-nitro-3-hexanol (35469-19-3)
 2-Methyl-1-nitro-3-heptanol (35469-18-2)
 2,4,4-Trimethyl-1-nitro-2-pentanol (35223-67-7)
 2,5-Dimethyl-4-nitro-3-hexanol (22482-65-1)
 2-Nitro-1-octanol (2882-67-9)
 1-Nitro-2-octanol (2224-39-7)

C₉-Nitroalkohole

4-Nitro-3-nonanol (160487-89-8)
 (R*,R*)-3-Ethyl-2-nitro-3-heptanol (148319-18-0)
 2,6-Dimethyl-6-nitro-2-heptanol (117030-50-9)
 (R',S*)-2-Nitro-4-nonanol (103077-93-6)
 (R*,R')-2-Nitro-4-nonanol (103077-85-6)
 2-Nitro-3-Nonanol (99706-65-7)
 9-Nitro-1-Nonanol (81541-84-6)
 2-Methyl-1-nitro-3-octanol (53711-06-1)
 4-Nitro-5-nonanol (34566-13-7)
 2-Methyl-3-(nitromethyl)-3-heptanol (5582-88-7)
 1-Nitro-2-nonanol (4013-87-0)

C₁₀-Nitroalkohole

2-Nitro-4-decanol (141956-94-7)
 (R*,S*)-3-Nitro-4-decanol (135764-76-0)
 (R*,R*)-3-Nitro-4-decanol (135764-75-9)
 5,5-Dimethyl-4-(2-nitroethyl)-1-hexanol (133088-96-7)
 (R*,R*)-(±)-3-Nitro-4-decanol (118869-20-8)
 (R*,S*)-(±)-3-Nitro-4-decanol (118869-19-5)
 5-Nitro-2-decanol (112882-29-8)
 3-Nitro-4-decanol (93297-82-6)
 4,6,6-Trimethyl-1-nitro-2-heptanol (85996-72-1)
 2-Methyl-2-nitro-3-nonanol (80379-17-5)
 1-Nitro-2-decanol (65299-35-6)
 2,2,4,4-Tetramethyl-3-(nitromethyl)-3-pentanol (58293-26-8)

C₁₁-Nitroalkohole

11-Nitro-5-undecanol (167696-69-7)
 (R*,R*)-2-Nitro-3-undecanol (144434-56-0)

(R*,S*)-2-Nitro-3-undecanol (144434-55-9)
2-Nitro-3-undecanol (143464-92-0)
2,2-Dimethyl-4-nitro-3-nonanol (126939-76-2)
4,8-Dimethyl-2-nitro-1-nonanol (118304-30-6)
11-Nitro-1-undecanol (81541-83-5)

C₁₂-Nitroalkohole

2-Methyl-2-nitro-3-undecanol (126939-75-1)
2-Nitro-1-dodecanol (62322-32-1)
1-Nitro-2-dodecanol (62322-31-0)
2-Nitro-3-dodecanol (82981-40-6)
12-Nitro-1-dodecanol (81541-78-8)

Tabelle 26: Exemplarische Verbindungen der Formel R_5 -OH (CAS Nr./Aldrich Nr.)

Nr./Aldrich Nr.)

3-Brom-1-propanol	627189	167169
1,3-Dichlor-2-propanol	96231	184489
3-Chlor-2,2-dimethyl-1-propanol	13401564	189316
2,2-Bis(chlormethyl)-1-propanol	5355544	207691
1,3-Difluor-2-propanol	453134	176923
2-(Methylthio)ethanol	5271385	226424
2-(Dibutylamino)ethanol	102818	168491
2-(Diisopropylamino)ethanol	96800	168726
3-Methyl-3-buten-1-ol	763326	129402
2-Methyl-3-buten-2-ol	115184	136816
3-Methyl-2-buten-1-ol	556821	162353
4-Hexen-1-ol	928927	237604
5-Hexen-1-ol	821410	230324
cis-2-Hexen-1-ol	928949	224707
trans-3-Hexen-1-ol	928972	224715
trans-2-hexen-1-ol	928950	132667
(+)-6-Methyl-5-hepten-2-ol	4630062	195871
Dihydromyrcenol	18479588	196428
trans,trans-2,4-Hexadien-1-ol	17102646	183059
2,4-Dimethyl-2,6-heptadien-1-ol	80192569	238767
Geraniol	106241	163333
3-Butin-1-ol	927742	130850
3-Pentin-1-ol	10229104	208698
Isethionsäure, Natriumsalz	1562001	220078
(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazin- propansulfonsäure)	16052065	163740
Hepes, Natriumsalz	75277393	233889
1-Methylcyclopropanmethanol	2746147	236594
2-Methylcyclopropanmethanol	6077721	233811
(+)-Chrysanthemylalkohol	18383590	194654
Cyclobutanmethanol	4415821	187917
3-Cyclopentyl-1-propanol	767055	187275
1-Ethinylcyclopentanol	17356193	130869

3-Methylcyclohexanol	591231	139734
3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanol	2650400	190624
4-Cyclohexyl-1-butanol	4441570	197408
Dihydrocarveol	619012	218421
(1S,2R,5S) - (+) -Menthol	15356704	224464
(1S,2S,5R) - (+) -Neomenthol	2216526	235180
(1S,2R,5R) - (+) -Isomenthol	23283978	242195
(<u>+</u>) -3-Cyclohexen-1-methanol	72581329	162167
(+) -P-Menthyl-1-en-9-ol	13835308	183741
(S) - (-) -Perillylalkohol	536594	218391
Terpinen-4-ol	562743	218383
α -Terpineol	98555	218375
(<u>+</u>) -trans-P-Menth-6-en-2,8-diol	32226543	247774
Cycloheptanmethanol	4448753	138657
Tetrahydrofurfurylalkohol	97994	185396
(S) - (+) -2-Pyrrolidinmethanol	23356969	186511
1-Methyl-2-pyrrolidinethanol	67004642	139513
1-Ethyl-4-Hydroxypiperidin	3518830	224634
3-Hydroxypiperidinhydrochlorid	64051792	174416
(<u>+</u>) -2-Piperidinmethanol	3433372	155225
3-Piperidinmethanol	4606659	155233
1-Methyl-2-piperidinmethanol	20845345	155241
1-Methyl-3-piperidinmethanol	7583531	146145
2-Piperidinethanol	1484840	131520
4-Hydroxypiperidin	5382161	128775
4-Methyl-1-piperazinpropanol	5317339	238716
exo-Norborneol	497370	179590
endo-Norborneol	497369	186457
5-Norbornen-2-methanol	95125	248533
(<u>+</u>) -3-Methyl-2-Norbornanmethanol	6968758	130575
((1S) -endo) - (-) -Borneol	464459	139114
(1R) -endo- (+) -Fenchylalkohol	2217029	196444
9-Ethylbicyclo[3.3.1]nonan-9-ol	21951333	193895
(<u>+</u>) -Isopinocampheol	51152115	183229
(S) -cis-Verbenol	18881044	247065
(1R,2R,3R,5S) - (-) -Isopinocampheol	25465650	221902
(1R) - (-) -Myrtenol	515004	188417

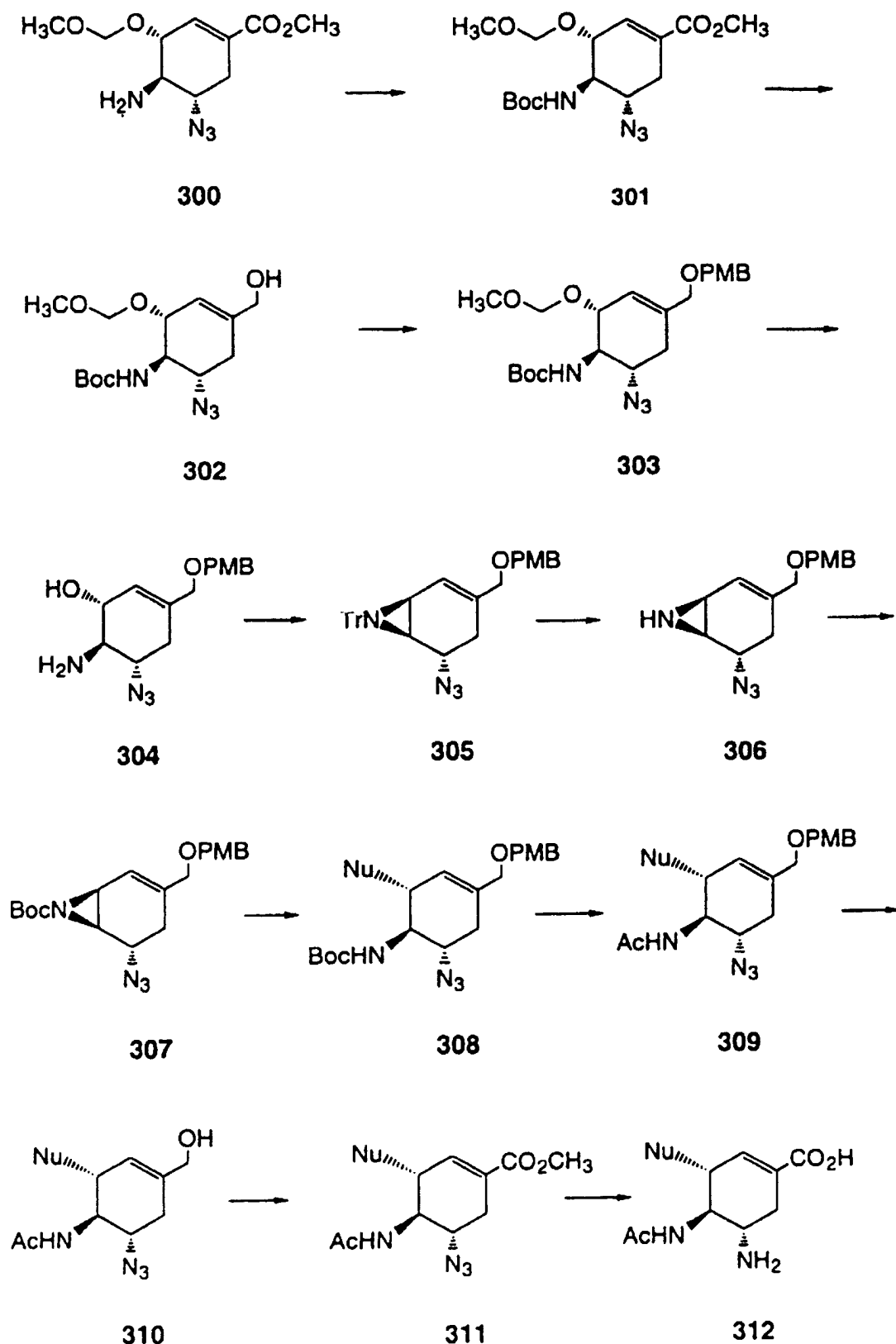
1-Adamantanol	768956	130346
3,5-Dimethyl-1-adamantanol	707379	231290
2-Adamantanol	700572	153826
1-Adamantanmethanol	770718	184209
1-Adamantanethanol	6240115	188115
3-Furanmethanol	4412913	196398
Furfurylalkohol	98000	185930
2-(3-Thienyl)ethanol	13781674	228796
4-Methyl-5-imidazolmethanol- hydrochlorid	38585625	227420
Metronidazol	443481	226742
4-(Hydroxymethyl)imidazol- hydrochlorid	32673419	219908
4-Methyl-5-thiazolethanol	137008	190675
2-(2-Hydroxyethyl)pyridin	103742	128643
2-Hydroxy-6-methylpyridin	3279763	128740
4-Pyridylcarbinol	586958	151629
3-Pyridylcarbinol-N-Oxid	6968725	184446
1-Benzyl-4-hydroxypiperidin	4727724	152986
1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclopentanmethanol	80866791	188697
(4S,5S)-(-)-2-Methyl-5-phenyl-2- oxazolin-4-methanol	53732415	187666
6-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-2-(2- hydroxybutyl)-3(2H)-pyridazinon	38958826	243728
N-(2-Hydroxyethyl)phthalimid	3891074	138339
2-Naphthalinethanol	1485070	188107
1-Naphthalinethanol	773999	183458
2-Isopropylphenol	88697	129526
4-Chlor- α,α -dimethylphenethylalkohol	5468973	130559
4-Fluor- α -methylbenzylalkohol	403418	132705
3-Phenyl-1-propanol	122974	140856
3-(4-Methoxyphenyl)-1-propanol	5406188	142328
4-Fluorphenethylalkohol	7589277	154172
4-Methoxyphenethylalkohol	702238	154180
trans-2-Methyl-3-phenyl-2-propen-1-ol	1504558	155888
2-Anilinethanol	122985	156876
3-Fluorbenzylalkohol	456473	162507

2-Fluorobenzylalkohol	446515	162515
2-Methyl-1-phenyl-2-propanol	100867	170275
α -(Chloromethyl)-2,4-dichlorbenzyl- alkohol	13692143	178403
2-Phenyl-1-propanol	1123859	179817
4-Chlorphenethylalkohol	1875883	183423
4-Bromphenethylalkohol	4654391	183431
4-Nitrophenethylalkohol	100276	183466
2-Nitrophenethylalkohol	15121843	183474
β -Ethylphenethylalkohol	2035941	183482
4-Phenyl-1-butanol	3360416	184756
2-Methoxyphenethylalkohol	7417187	187925
3-Methoxyphenethylalkohol	5020417	187933
3-Phenyl-1-butanol	2722363	187976
2-Methylphenethylalkohol	19819988	188123
3-Methylphenethylalkohol	1875894	188131
4-Methylphenethylalkohol	699025	188158
5-Phenyl-1-pentanol	10521912	188220
4-(4-Methoxyphenyl)-1-butanol	22135508	188239
4-(4-Nitrophenyl)-1-butanol	79524202	188751
3,3-Diphenyl-1-propanol	20017678	188972
1-Phenyl-2-propanol	14898874	189235
(\pm)- α -Ethylphenethylalkohol	701702	190136
1,1-Diphenyl-2-propanol	29338496	190756
3-Chlorphenethylalkohol	5182445	193518
2-Chlorphenethylalkohol	19819955	193844
(\pm)-1-Phenyl-2-pentanol	705737	195286
2,2-Diphenylethanol	1883325	196568
4-Ethoxy-3-methoxyphenethylalkohol	77891293	197599
3,4-Dimethoxyphenethylalkohol	7417212	197653
3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-propanol	3929473	197688
2-(4-Bromphenoxy)ethanol	34743889	198765
2-Fluorphenethylalkohol	50919067	228788
3-(Trifluormethyl)phenethylalkohol	455016	230359
2-(Phenylthio)ethanol	699127	232777
1-(2-Methoxyphenyl)-2-propanol	15541261	233773

Tabelle 27 Exemplarische Verfahrensformen der Verfahren A–R

A; B; C; D; I; J; K; L; M; N; O; P; Q; R; E; F; G; H; AB; BC;
 CD; DI; IJ; JK; KL; LM; MN; NO; OP; OQ; QR; EF; FG; GH; HI; ABC;
 BCD; CDI; DIJ; IJK; JKL; KLM; LMN; MNO; NOP; NOQ; OQR; EFG; FGH;
 GHI; HIJ; ABDC; BCDI; CDIJ; DIJK; IJKL; JKLM; KLMN; LMNO; MNOP;
 MNOQ; NOQR; EFHG; FGHI; GHIJ; HIJK; ABCDI; BCDIJ; CDIJK; DIJKL;
 IJKLM; JKLMN; KLMNO; LMNOP; LMNOQ; MNOQR; EFGHI; FGHIJ; GHIJK;
 HIJKL; ABCDIJ; BCDIJK; CDIJKL; DIJKLM; IJKLMN; JKLMNO; KLMNOP;
 KLMNOQ; LMNOQR; EFGHIJ; FGHIJK; GHIJKL; HIJKLM; ABCDIJK; BCDIJKL;
 CDIJKLM; DIJKLMN; IJKLMNO; JKLMNOP; JKLMNOQ; KLMNOQR; EFGHIJK;
 FGHIJKL; GHIJKLM; HIJKLMN; ABCDIJKL; BCDIJKLM; CDIJKLMN; DIJKLMNO;
 IJKLMNOP; IJKLMNOQ; JKLMNOQR; EFGHIJKL; FGHIJKLM; GHIJKLMN;
 HIJKLMNO; ABCDIJKLM; BCDIJKLMN; CDIJKLMNO; DIJKLMNOP; DIJKLMNOQ;
 IJKLMNOQR; EFGHIJKLM; FGHIJKLMN; GHIJKLMNO; HIJKLMNOP; HIJKLMNOQ;
 ABCDIJKLMN; BCDIJKLMNO; CDIJKLMNOP; CDIJKLMNOQ; DIJKLMNOQR;
 EFGHIJKLMN; FGHIJKLMNO; GHIJKLMNOP; GHIJKLMNOQ; HIJKLMNOQR;
 ABCDIJKLMNO; BCDIJKLMNOP; BCDIJKLMNOQ; CDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNO;
 FGHIJKLMNOP; FGHIJKLMNOQ; GHIJKLMNOQR; ABCDIJKLMNOP; ABCDIJKLMNOQ;
 BCDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNOP; EFGHIJKLMNOQ; FGHIJKLMNOQR;
 ABCDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNOQR; S; T; U; V; W; ST; TU; UV; VW; STU;
 TUV; UVW; STUV; TUVW; STUVW.

Schema 41



Schema 41

[0196] Man versetzt das Amin 300 (eine Zwischenverbindung im Beispiel 52, die gegebenenfalls vor der Anwendung gereinigt wird) mit Boc-Anhydrid, wobei man das Boc-geschützte Amin 301 erhält. Solche Umwandlungen findet man bei Greene, T. W. in "Protective Groups in Organic Synthesis" 2te Auflage (John Wiley & Sons, New York, 1991), S. 327–328.

[0197] Die Reduktion des Methylesters 301 zum entsprechenden primären Allylalkohol 302 erfolgt mit DIBAL bei tiefen Temperaturen. Eine solche Umwandlung haben Garner, P. und Park, J. M. in "J. Org. Chem." 52: 2361 (1987) beschrieben.

[0198] Der primäre Alkohol 302 wird durch Versetzen mit 4-Methoxybenzylchlorid unter basischen Bedingungen als p-Methoxybenzyletherderivat 303 geschützt. Horita, K. et al. berichten in "Tetrahedron", 42: 3021 (1986) über einer solchen Umwandlung.

[0199] Das Entfernen der MOM- und Boc-Schutzgruppen von 303 gelingt durch Behandeln mit TFA/CH₂Cl₂ unter Bildung des Aminoalkohols 304. Solche Umwandlungen findet man bei Greene, T. W. in "Protective Groups in Organic Synthesis" 2te Auflage (John Wiley & Sons, New York, 1991).

[0200] Die Überführung von 304 in das entsprechende Trityl-geschützte Aziridin 305 gelingt in einer zweistufigen Eintopfreaktion: 1) TrCl/TEA, 2) MsCl/TEA. Eine solche Umwandlungen wurde zuvor beschrieben.

[0201] Anschließend überführt man das Aziridin 305 in das entsprechende Boc-geschützte Derivat 307, wobei man zunächst die Tritylgruppe mit HCl/Aceton unter Bildung von 306 entfernt. Hanson, R. W. und Law, H. D. beschreiben in "J. Chem. Soc.", 7285 (1965) eine solche Umwandlung. Anschließend überführt man das Aziridin 306 durch Behandeln mit Boc-Anhydrid in das entsprechende Boc-Derivat 307. Eine solche Umwandlung findet man bei Fitremann, J. et al. in "Tetrahedron Lett.", 35: 1201 (1994).

[0202] Das allylische Aziridin 307 lässt sich selektiv an der Allylposition mit einem Kohlenstoff-Nucleophil, das bei tiefen Temperaturen aus einem Organocuprat höherer Ordnung in Gegenwart von BF₃·Et₂O freigesetzt wurde, unter Bildung des geöffneten Addukts 308 öffnen. Hudlicky, T. et al. beschreiben eine solche Öffnung in "Synlett.", 1125 (1995).

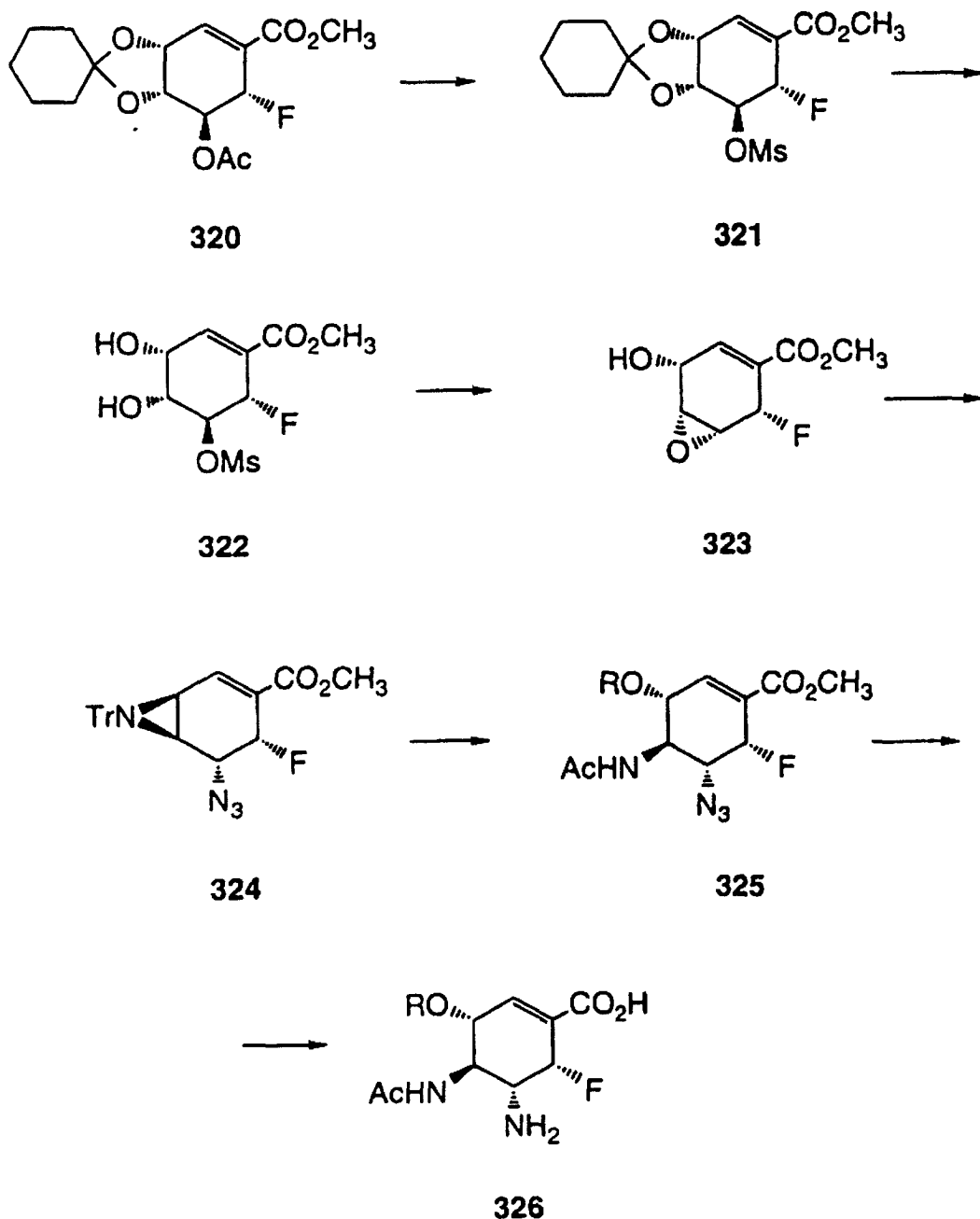
[0203] Eine zweistufigen Sequenz überführt das Boc-geschützte Amin 308 in das N-Acetyl Derivat 309: 1) TFA/CH₂Cl₂; 2) Ac₂O/Pyridin. Solche Umwandlungen lassen sich bei Greene, T. W. in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2te Auflage (John Wiley & Sons, New York, 1991), S. 327–328 und S. 351–352 finden.

[0204] Der Benzylether 309 wird bei Raumtemperatur mit DDQ unter Bildung des primären Allylalkohols 310 gespalten. Horita, K. et al. berichten in "Tetrahedron", 42: 3021 (1986) über eine solche Umwandlung.

[0205] Corey-Oxidation mit MnO₂/AcOH/MeOH/NaCN oxidiert den Alkohol 310 in einer Eintopfreaktion zum Methylester 311. Eine solche Umwandlung kann man bei Corey, E. J. et al. "J. Am. Chem. Soc.", 90: 5616 (1968) finden.

[0206] Der Azidoester 311 wird in einer zweistufigen Sequenz in die Aminosäure 312 überführt. 1) Ph₃P/H₂O/THF; 2) KOH/THF. Eine solche Umwandlung wurde zuvor beschrieben.

Schema 42



Schema 42

[0207] Das bekannte Fluoracetat 320 (Sutherland, J. K. et al. "J. Chem. Soc. Chem. Commun." 464 (1993) wird in den freien Alkohol überführt und anschließend in zwei Schritten in das entsprechende Mesylat 321 umgewandelt: 1) NaOMe; 2) MsCl/TEA. Solche Umwandlung sind im Greene, T. W. in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2te Auflage (John Wiley & Sons, New York, 1991) beschrieben.

[0208] Die Abspaltung der Schutzgruppe von 321 unter sauren Bedingungen ergibt das Diol 322, das unter basischen Bedingungen zum Epoxyalkohol 323 cyclisiert. Eine solche Umwandlung wurde zuvor beschrieben.

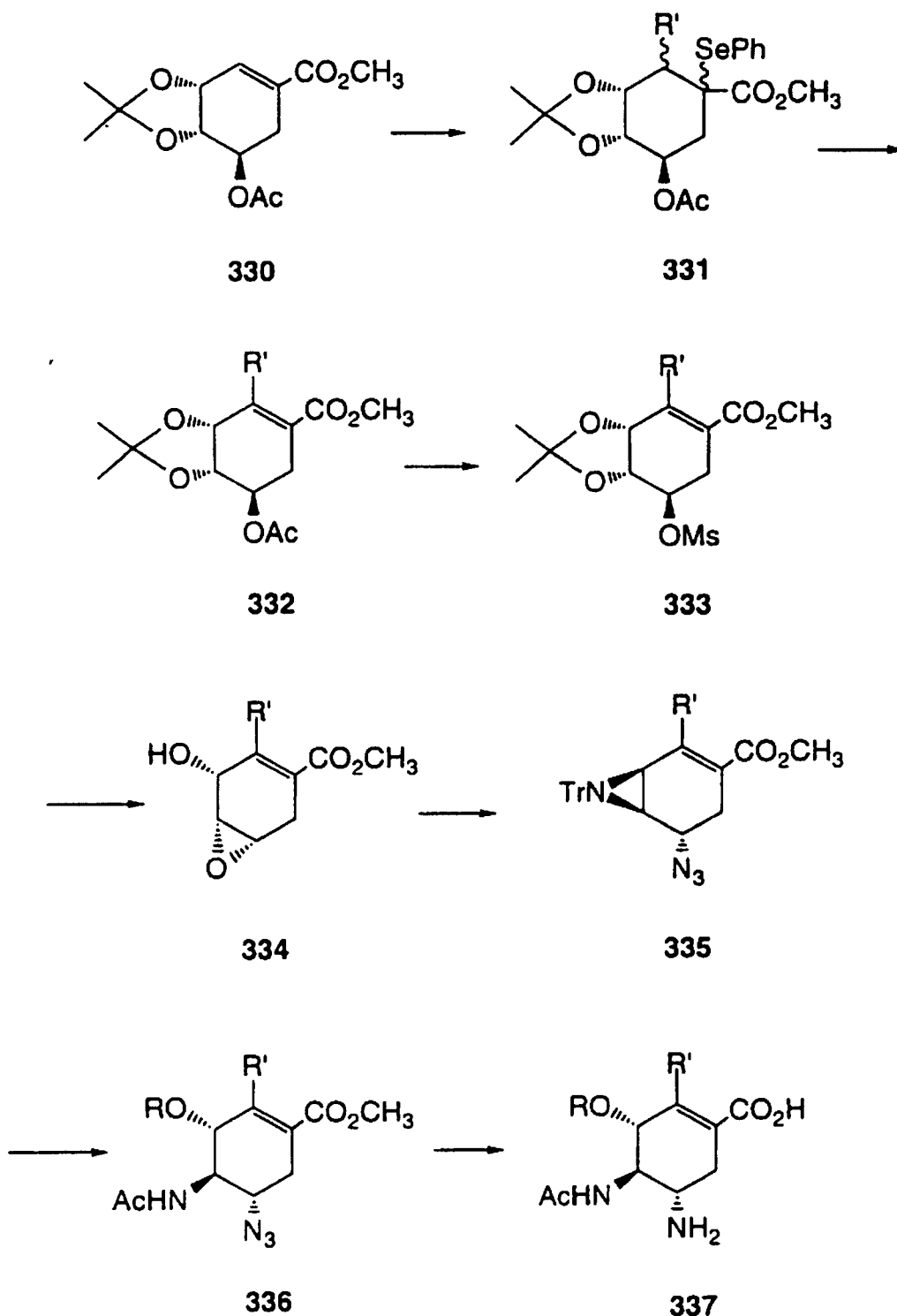
[0209] Die Überführung von 323 zum N-Trityl-geschützten Aziridin 324 gelingt mit folgender Sequenz: 1) MOMCl/TEA; 2) NaN₃/NH₄Cl; 3) MsCl/TEA; 4) PPh₃/TEA/H₂O; 5) NaN₃/NH₄Cl; 6) HCl/MeOH; 7) i) TrCl, ii) MsCl/TEA. Eine solche Sequenz wurde zuvor beschrieben.

[0210] Die Öffnung des Aziridins 324 mit einem geeigneten Alkohol unter Lewis Säure Bedingungen sowie die anschließende Behandlung mit Ac₂O/Pyridin führt zum acetylierten Produkt 325. Eine solche Umwandlung wurde zuvor beschrieben.

[0211] Eine zweistufige Sequenz überführt den Ester 325 in die entsprechende Aminosäure 326: 1) $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$; 2) KOH/THF . Eine solche Umwandlung wurde zuvor beschrieben.

[0212] Die Herstellung von 6α - und 6β -Fluorshikimisäure wird im U.S. Patent Nr. 5,214,165, und insbesondere in "Beschreibungen und Beispiele" in Spalte 9, Zeile 61 bis Spalte 18, Zeile 26, beschrieben. Diese Fluorverbindungen sind geeignete Ausgangsmaterialien für Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen unter Verwendung von Shikimisäure.

Schema 43



Schema 43

[0213] Der ungesättigte Ester 330 (hergestellt gemäß Standardacetylierungsverfahren aus dem Acetonid-

kohol gemäß Campbell, M. M. et al. "Synthesis", 179 (1993)) wird mit einem geeigneten Organocuprat umgesetzt, wobei R' der vom Organocuprat zu übertragende Ligand ist. Abfangen des erhaltenen Intermediats mit PhSeCl liefert 331, dessen anschließende Behandlung mit 30%igem H₂O₂ zur Bildung des α,β -ungesättigten Esters 332 führt. Eine solche Umwandlung ist von Hayashi, Y. et al. in "J. Org. Chem." 47: 3428 (1982) beschrieben.

[0214] Eine zweistufige Sequenz überführt danach das Acetat 332 in das entsprechende Mesylat 333: 1) NaOMe/MeOH; 2) MsCl/TEA. Eine solche Überführung wurde zuvor beschrieben und kann auch bei Greene, T. W. in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2te Auflage (John Wiley & Sons, New York, 1991) aufgefunden werden.

[0215] Eine zweistufigen Sequenz überführt das Acetonid 333 in den entsprechenden Epoxyalkohol 334: 1) p-TsOH/MeOH; 2) DBU/THF. Eine solche Überführung wurde zuvor beschrieben.

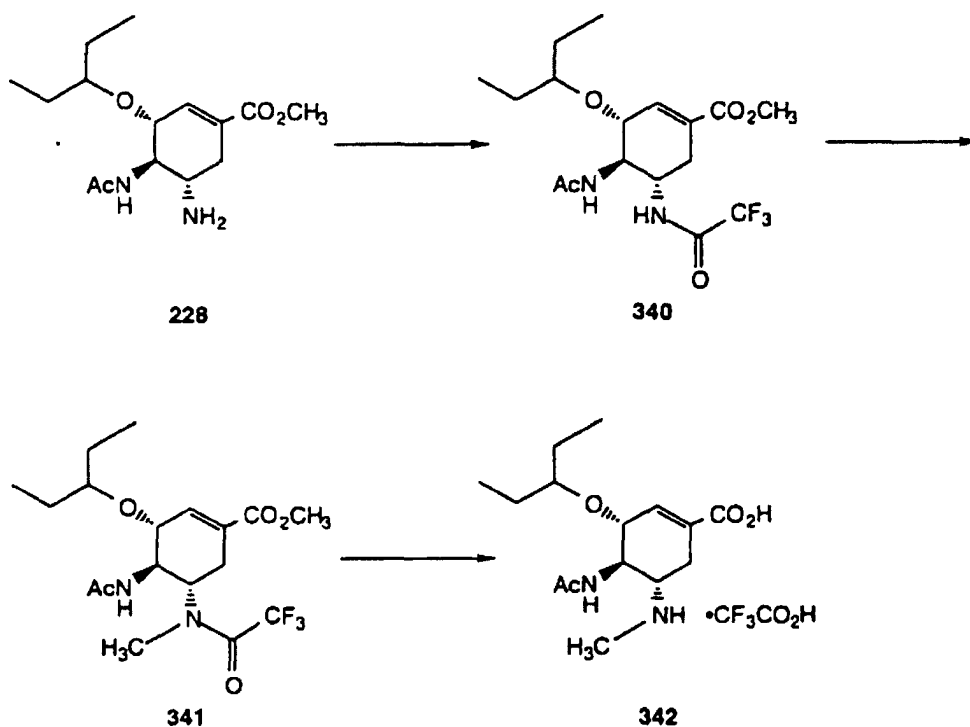
[0216] Die Umwandlung des Epoxids 334 in das N-Trityl-Aziridin 335 erfolgt durch folgende Sequenz: 1) MOMCl/TEA; 2) NaN₃/NH₄Cl; 3) MsCl/TEA; 4) PPh₃/TEA/H₂O; 5) NaN₃/NH₄Cl; 6) HCl/MeOH; 7) i) TrCl, ii) MsCl/TEA. Eine solche Sequenz wurde zuvor beschrieben.

[0217] Ein geeigneter Alkohol öffnet das Aziridin 335 unter Lewis Säure Bedingungen, und das anschließende Versetzen mit Ac₂O/Pyridin führt zum acetylierten Produkt 336. Eine solche Überführung wurde zuvor beschrieben.

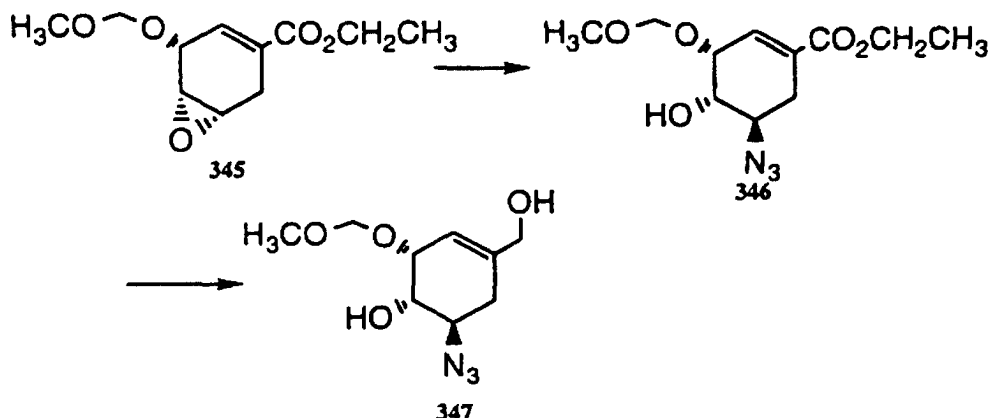
[0218] Der Azidoester 336 wird in einer zweistufigen Sequenz in die entsprechende Aminosäure 337 überführt: 1) PPh₃/H₂O/THF; 2) KOH/THF. Eine solche Überführung wurde zuvor beschrieben.

[0219] In den Beispielen wird auf die Schemen 44 und 45 verwiesen.

Schema 44



Schema 45



[0220] Die Abwandlung von exemplarischen Ausgangsmaterialien für die Bildung verschiedener E_1 -Gruppen ist ausführlich beschrieben und wird hier nicht weiter erörtert. Es sei auf Fleet, G. W. J. et al., "J. Chem. Soc. Perkin Trans. I", 905–908 (1984); Fleet, G. W. J. et al., "J. Chem. Soc., Chem. Commun.", 849–850 (1983); Yee, Ying K. et al., "J. Med. Chem.", 33: 2437–2451 (1990); Olsen, R. E. et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 4 (18): 2229–2234 (1994); Santella, J. B. III et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 4 (18): 2235–2240 (1994); Judd, D. B. et al., "J. Med. Chem.", 37: 3108–3120 (1994) und Lombaert, S. De. et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 5 (2): 151–154 (1994) verwiesen.

[0221] Man stellt die E_1 Schwefelanaloga der erfindungsgemäßen Carbonsäureverbindungen nach jedwchem der Standardverfahren her. Um ein Beispiel zu geben und ohne Beschränkung darauf werden die Carbonsäuren gemäß Standardverfahren zu den Alkoholen reduziert. Die Alkohole werden in die Halogenide oder Sulfonsäureester gemäß Standardverfahren überführt, und die Umsetzung der erhaltenen Verbindungen mit NaSH ergibt das Sulfidprodukt. Solche Reaktionen sind im Patai, "The Chemistry of the Thiol Group" (John Wiley, New York, 1974), Teil 2 und insbesondere S. 721–735 beschrieben.

[0222] Jedes der vorstehenden Schemen lässt sich modifizieren, und man erhält verschiedene Analoga der speziellen exemplarischen, vorstehend hergestellten Substanzen. Die vorstehend angeführten Literaturstellen, in denen geeignete Verfahren der organischen Synthese beschrieben werden, lassen sich auf solche Abänderungen anwenden.

[0223] In jedem der vorstehenden Schemen kann es vorteilhaft sein, die Reaktionsprodukte voneinander und/oder von den Ausgangsmaterialien abzutrennen. Das gewünschte Produkt jeder Stufe oder Folge von Stufen wird bis zum gewünschten Homogenitätsgrad mit Hilfe der im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren abgetrennt und/oder gereinigt (im folgenden als abgetrennt bezeichnet). Üblicherweise zählen zu solchen Trennungen die Mehrphasenextraktion, Kristallisation aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, Destillation, Sublimation oder Chromatographie. Für die Chromatographie stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, z.B. PartikelgröÙenausschluss- ("size exclusion") oder Ionenaustauschchromatographie, Hochdruck-, Mitteldruck-, Niederdruck-Flüssigkeitschromatographie, kleintechnische und präparative Dünnschicht- oder Dickschichtchromatographie ebenso wie Verfahren der kleintechnischen Dünnschicht- und Flash-Chromatographie.

[0224] Eine andere Klasse von Abtrennverfahren beinhaltet das Versetzen eines Gemisches mit einem Reagens, das sich an ein gewünschtes Produkt, nicht umgesetztes Ausgangsmaterial, Reaktionsnebenprodukt oder dergleichen binden oder es anderweitig abtrennbar machen kann. Zu diesen Reagentien zählen Adsorbentien oder Absorbentien wie Aktivkohle, Molekularsiebe, Ionenaustauschmedien oder dergleichen. Alternativ können die Reagentien Säuren im Falle einer basischen Substanz, Basen im Falle einer sauren Substanz, Bindereagentien wie Antikörper, bindende Proteine, ausgewählte Chelatoren wie Kronenether, flüssig/flüssig Ionextraktionsreagentien (LIX) oder dergleichen sein.

[0225] Die Wahl geeigneter Trennverfahren hängt von der Beschaffenheit der betroffenen Substanzen ab. Zum Beispiel, Siedepunkt und Molekulargewicht bei Destillation und Sublimation, Vorhandensein oder Abwesenheit polarer funktioneller Gruppen bei Chromatographie, Stabilität der Substanzen in sauren oder basischen Medien bei der Mehrphasenextraktion und dergleichen. Der Fachmann wendet für die gewünschte Trennung üblicherweise das am erfolgversprechendste Verfahren an.

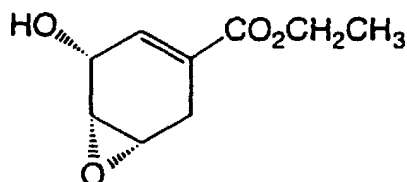
[0226] Auf alle vorstehenden Literatur- und Patentzitierten wird ausdrücklich in vollem Umfang Bezug genommen. Auf ausdrücklich zitierte Abschnitte oder Seiten der vorstehend zitierten Arbeiten wird ausdrücklich in vollem Umfang Bezug genommen. Die Erfindung wurde hinreichend ausführlich beschrieben, so dass eine Fachmann die Substanzen der folgenden Ansprüche herzustellen und anzuwenden vermag. Gewisse Modifikationen der Verfahren und Zusammensetzungen der folgenden Ansprüche lassen sich im Rahmen und Sinne der Erfindung durchführen.

Beispiele

Allgemein

[0227] Die folgenden Beispiel beziehen sich auf die Schemen.

[0228] Einige Beispiele wurden mehrmals durchgeführt. Bei wiederholten Beispielen lagen Reaktionsbedingungen wie Zeit, Temperatur, Konzentration und dergleichen und Ausbeuten im Bereich normaler experimenteller Schwankungen. Wurden in wiederholten Experimenten signifikante Modifikationen vorgenommen, so wurden diese besonders vermerkt, falls die Ergebnisse signifikant von den beschriebenen abwichen. Wurden in den Beispielen verschiedene Ausgangsmaterialien verwendet, so ist dies besonders erwähnt. Beziehen sich wiederholte Beispiele auf ein "entsprechendes" Analogon einer Verbindung, wie z.B. ein "entsprechender Ethylester", so bedeutet dies, dass eine ansonsten vorhandene Gruppe, in diesem Fall üblicherweise ein Methylester, für dieselbe, wie angedeutet modifizierte Gruppe gehalten wird. Zum Beispiel ist "der entsprechende Ethylester der Verbindung 1"



500

Beispiel 1

[0229] Epoxyalkohol 1: aus Shikimisäure gemäß dem Verfahren von McGowan und Berchtold, "J. Org. Chem.", 46: 2381 (1981) hergestellt.

Beispiel 2

[0230] Epoxyallylether 2: Zu einer Lösung des Epoxyalkohols 1 (2,37 g, 14,08 mmol) in trockenem Benzol (50 mL) gab man auf einmal Thallium(I)ethoxid (1,01 mL). Nach 2 h engte man die Reaktion im Vakuum ein und löste den Rückstand in Acetonitril. Man fügte Allyliodid (3,0 mL) zu und rührte das Gemisch 16 h im Dunklen. Die Feststoffe wurden über eine Celite-Einlage filtriert und mit Chloroform gewaschen. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie (40% EtOAc in Hexan) ergaben 1,24 g (42%) 2 als helles, viskoses Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,75 (1H, m); 6,10–5,90 (1H, m, -CH=, Allyl); 5,40–5,15 (2H, m, =CH₂, Allyl); 4,47–4,43 (1H, m); 4,30–4,15 (2H, m, -CH₂-, Allyl); 3,73 (3H, s); 3,55–3,50 (1H, m); 3,45–3,40 (1H, m); 3,15–3,00 (1H, dm, J = 19,5 Hz); 2,50–2,35 (1H, dm, J = 2,7, 19,5 Hz).

Beispiel 3

[0231] Azidoalkohol 3: Epoxid 2 (1,17 g, 5,57 mmol), Natriumazid (1,82 g) und Ammoniumchlorid (658 mg) wurden in MeOH/H₂O (8:1) (35 mL) 18 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte die Umsetzung im Vakuum ein und verteilte den Rückstand zwischen Ethylether und Wasser. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Einengen im Vakuum ergab 1,3 g (92%) 3 als helles Öl, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,95–6,85 (1H, m); 6,00–5,85 (1H, m, -CH=, Allyl); 5,35–5,25 (2H, m, =CH₂, Allyl); 4,25–4,10 (2H, m, -CH₂-, Allyl); 4,12 (1H, bt, J = 4,2 Hz); 3,95–3,75 (2H, m); 3,77 (3H, s); 2,85 (1H, dd, J = 5,3, 18,3 Hz); 2,71 (1H, bs); 2,26 (1H, dd, J = 7,2, 18,3 Hz).

Beispiel 4

[0232] Aziridin 4: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Alkohols 3 (637 mg, 2,52 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL)

gab man DMAP (einige Kristalle) und Triethylamin (442 µL). Anschließend fügte man MsCl (287 µL) hinzu und rührte die Umsetzung 2 h bei 0°C. Man entfernte die flüchtigen Bestandteile und verteilte den Rückstand zwischen Ethylether und Wasser. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem Bicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und anschließend getrocknet. Einengen im Vakuum ergab 881 mg des rohen Mesylats. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,87–6,84 (1H, s); 6,00–5,85 (1H, m, -CH=, Allyl); 5,40–5,25 (2H, m, =CH₂, Allyl); 4,72 (1H, dd, J = 3,9, 8,5 Hz); 4,32 (1H, bt, J = 3,9 Hz); 4,30–4,15 (2H, m, -CH₂-, Allyl); 3,77 (3H, s); 3,14 (3H, s); 2,95 (1H, dd, J = 5,7, 18,6 Hz); 2,38 (1H, dd, J = 6,7, 18,6 Hz).

[0233] Das rohe Mesylat wurde in trockenem THF (20 mL) gelöst und mit Ph₃P (727 mg) versetzt. Nach 3 stdg. Rühren bei Raumtemperatur gab man Wasser (15 mL) und festes NaHCO₃ (1,35 g) zu und rührte das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht. Die Umsetzung wurde danach im Vakuum eingengt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc, gesättigtem Bicarbonat und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Einengen im Vakuum und Flash-Chromatographie des Rückstandes ergaben 170 mg (33%) des Aziridins 4 als hellgelbes Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,82–6,80 (1H, m); 6,04–5,85 (1H, m, -CH=, Allyl); 5,35–5,20 (2H, m, =CH₂, Allyl); 4,39 (1H, bd, J = 2,4 Hz); 4,20–4,05 (2H, m, -CH₂-Allyl); 3,73 (3H, s); 2,90–2,80 (1H, bd, J = 18,9 Hz); 2,65–2,40 (2H, m).

Beispiel 5

[0234] N-Acetylaziridin 5: Das Aziridin 4 (170 mg, 0,814 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (2 mL) und Pyridin (4 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Danach fügte man Acetylchlorid (87 µL) zu und rührte die Reaktion 1 h bei 0°C. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylether, gesättigtem Bicarbonat und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Einengen ergab 196 mg (96%) rohes 5, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,88–6,86 (1H, m); 6,00–5,85 (1H, m, -CH=, Allyl); 5,40–5,20 (2H, m, =CH₂, Allyl); 4,45–4,40 (1H, m); 4,16 (2H, d, J = 6,0 Hz, -CH₂-, Allyl); 3,76 (3H, s); 3,00–2,95 (2H, m); 2,65 (1H, bd, J = 18,5 Hz); 2,14 (3H, s).

Beispiel 6

[0235] Azidoallylether 6: Aziridin 5 (219 mg, 0,873 mmol), Natriumazid (426 mg) und Ammoniumchlorid (444 mg) in trockenem DMF (7 mL) wurden unter Argon über Nacht auf 65°C erwärmt. Die Umsetzung wurde in gesättigtes Bicarbonat/Kochsalzlösung gegossen und mit Ethylether mehrmals extrahiert. Die vereinigten Etherschichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Einengen sowie anschließende Flash-Chromatographie (nur EtOAc) ergaben 77 mg (35%) des Azidoamins, das in CH₂Cl₂ (1 mL) und Pyridin gelöst und auf 0°C gekühlt wurde. Man fügte Acetylchlorid (38 µL) zu, versetzte nach 45 min mit festem NaHCO₃ und entfernte die flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Flash-Chromatographie (nur EtOAc) ergab 90 mg (99%) 6. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6,86 (1H, bt, J = 2,2 Hz); 5,95–5,82 (1H, m, CH=, Allyl); 5,68 (1H, bd, J = 7,3 Hz); 5,35–5,20 (2H, m, =CH₂, Allyl); 4,58–4,52 (1H, m); 4,22–4,10 (2H, m); 4,04 (1H, dd, J = 5,9, 12,5 Hz); 3,77 (3H, s); 3,54–3,52 (1H, m); 2,89 (1H, dd, J = 5,9, 17,6 Hz); 2,32–2,22 (1H, m); 2,06 (3H, s).

Beispiel 7

[0236] Azidodiols 7: Zu einer Lösung des Olefins 6 (90 mg, 0,306 mmol) in Aceton (3 mL) und Wasser (258 µL) gab man N-Methylmorpholin-N-Oxid (39 mg) und OsO₄ (73 µL einer 2,5 Gew.-% Lösung in t-Butanol). Die Umsetzung wurde dann bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Man fügte festes Natriumhydrogensulfid zu und nach 20 minütigem Rühren wurde die Umsetzung über eine Celite-Einlage filtriert und mit reichlich Aceton gewaschen. Einengen im Vakuum und im Anschluss daran Flash-Chromatographie (10% MeOH in CH₂Cl₂) ergaben 50 mg (50%) des Diols 7. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 6,80–6,70 (1H, m); 4,20–4,15 (1H, bm); 3,95–3,80 (1H, m); 3,80–3,25 (6H, m); 3,70 (3H, s); 3,10 (1H, bs); 2,85 (1H, bs); 2,85–2,75 (1H, m); 2,30–2,15 (1H, m); 2,16 (1H, bs); 1,92 (3H, s).

Beispiel 8

[0237] Aminosäurediol 8: Eine Lösung des Diols 7 (23 mg, 0,07 mmol) in THF (1 mL) wurde bei Raumtemperatur mit wässrigem KOH (223 µL einer 0,40 M Lösung) versetzt. Nach 1,5 stündigem Rühren wurde die Umsetzung auf pH = 4 mit Amberlite IR-120 (plus) Ionenaustauschharz angesäuert. Das Harz wurde abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die rohe Carbonsäure, die in Ethanol (1,5 mL) gelöst wur-

de. Zu dieser Lösung fügte man den Lindlar-Katalysator (20 mg) und rührte die Umsetzung 20 h in einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm über einen Ballon). Das Reaktionsgemisch wurde über eine Celite-Einlage filtriert und mit heißem Ethanol und Wasser gewaschen. Das Ethanol wurde im Vakuum entfernt, und die Gefrierdrying der erhaltenen wässrigen Schicht ergab ein Gemisch der erwünschten Aminosäure 8 und des Ausgangsazids 7 als weißes Pulver. Verbindung 8: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 6,5 (1H, s); 4,24–4,30 (2H, m); 4,25–4,18 (1H, m); 3,90–3,55 (5H, komplexes m); 2,96–2,90 (1H, m); 2,58–2,50 (1H, komplexes m); 2,12 (3H, s).

Beispiel 9

[0238] Verbindung 62: Eine Suspension von Chinasäure (60 g), Cyclohexanon (160 mL) und Toluolsulfonsäure (600 mg) in Benzol (450 mL) wurde mit Dean-Stark 14 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in eine gesättigte NaHCO_3 -Lösung (150 mL) gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (2 \times), Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Einengen führte zu einem weißen Feststoff, der aus Ether umkristallisiert wurde (75 g, 95%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,73 (dd, $J = 6,1, 2,5$ Hz, 1H), 4,47 (ddd, $J = 7,0, 7,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,30 (ddd, $J = 5,4, 2,6, 1,4$ Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,66 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,40–2,15 (m, 3H), 1,72–1,40 (m, 10H).

Beispiel 10

[0239] Verbindung 63: Zu einer Lösung des Lactons 62 (12,7 g, 50 mmol) in Methanol (300 mL) gab man auf einmal Natriummethoxid (2,7 g, 50 mmol). Das Gemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Essigsäure (3 mL) gequencht und 10 min gerührt. Das Gemisch wurde in eine gesättigte NH_4Cl -Lösung (300 mL) gegossen und mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 1/1 zu 1/2) ergab das Diol (11,5 g, 80%) und Ausgangsmaterial (1,2 g, 10%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,47 (ddd, $J = 7,4, 5,8, 3,5$ Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 2,47 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,10 (dd, $J = 11,8, 4,3$ Hz, 1H), 1,92–1,26 (m, 10H).

Beispiel 11

[0240] Verbindung 64: Zu einem Gemisch aus Diol 63 (1,100 g, 3,9 mmol), Molekularsieb (3 Å, 2,2 g) und Pyridin (1,1 g) in CH_2Cl_2 (15 mL) gab man auf einmal PCC (3,3 g, 15,6 mmol). Das Gemisch wurde 26 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Ether (30 mL) verdünnt. Die Suspension wurde über eine Celite-Einlage filtriert und mit Ether (2 \times 20 mL) gewaschen. Die vereinigte Etherphase wurde mit Kochsalzlösung (2 \times) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 3/1) ergab das Keton (0,690 g, 67%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,84 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,69 (ddd, $J = 6,4, 4,9, 1,6$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (d, $J = 22,3$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,69–1,34 (m, 10H).

Beispiel 12

[0241] Verbindung 28: Zu einer Lösung des Ketons 64 (0,630 g, 2,4 mmol) in MeOH (12 mL) gab man bei 0°C innerhalb von 30 min NaBH_4 . Das Gemisch wurde weitere 1,5 h bei 0°C gerührt und mit 15 mL einer gesättigten NH_4Cl -Lösung gequencht. Die Lösung wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert, und das vereinigte organische Extrakt wurde über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 2/1) ergab den Alkohol (0,614 g, 97%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,94 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 4,64 (ddd, $J = 9,8, 6,7, 3,2$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 7,1, 4,2$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,04 (dd, $J = 16,5, 2,1$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,65–1,29 (m, 10H).

Beispiel 13

[0242] Verbindung 66: Man löste den Alkohol 28 (2,93 g, 10,9 mmol) und Toluolsulfonsäure (1,5 g) in Aceton (75 mL) und rührte das Gemisch 15 h bei Raumtemperatur. Die Umsetzung wurde mit Wasser (30 mL) gequencht und mit konzentriertem $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ auf pH = 9 basisch eingestellt. Man entfernte das Aceton unter vermindertem Druck und extrahierte die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Einengen ergab das gewünschte Produkt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,01 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,71–2,27 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Beispiel 14

[0243] Verbindung 67: Zu einer Lösung des Alkohols 66 (10,9 mmol in CH_2Cl_2 (60 mL) gab man bei 0°C Pyridin (4,4 mL, 54,5 mmol) und im Anschluss daran Trimethylacetylchlorid (2,7 mL, 21,8 mmol). Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 14 h gerührt. Man verdünnte das Gemisch mit CH_2Cl_2 und wusch mit Wasser (2×), Kochsalzlösung (1×) und trocknete über MgSO_4 . Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 9/1) ergab den Diester (2,320 g, 68%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,72 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,72–2,49 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

Beispiel 15

[0244] Verbindung 68: Der Diester 67 (2,32 g, 2,3 mmol) wurde in Aceton/ H_2O (1/1, 100 mL) gelöst und 16 h auf 55°C erwärmt. Man entfernte die Lösungsmittel, fügte Wasser (2 × 50 mL) zu und dampfte ab. Das Einengen mit Toluol (2 × 50 mL) ergab das Diol, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,83 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,68–2,41 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

Beispiel 16

[0245] Verbindung 69: Zu einer Lösung des Diols 68 (0,410 g, 1,5 mmol) in THF (8 mL) gab man bei 0°C Triethylamin (0,83 mL, 6,0 mmol) und im Anschluss daran langsam Thionylchlorid (0,33 mL, 4,5 mmol). Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Man verdünnte das Gemisch mit CHCl_3 , wusch mit Wasser (3×) und Kochsalzlösung (1×) und trocknete über MgSO_4 . Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 5/1) ergab ein exo/endo-Gemisch (0,430 g, 90%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,89–6,85 (m, 1H), 5,48–4,84 (m, 3H), 3,80, 3,78 (s, 3H), 2,90–2,60 (m, 2H), 1,25, 1,19 (s, 9H).

Beispiel 17

[0246] Verbindung 70: Das Gemisch von Sulfon 69 (0,400 g, 1,3 mmol) und Natriumazid (0,410 g, 6,29 mmol) in DMF (10 mL) wurde 20 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde danach mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab das Azid (0,338 g, 90%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,78 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,00–2,60 (m, 2H), 1,21 (s, 9H).

Beispiel 18

[0247] Verbindung 71: Zu einer Lösung des Alkohols 70 (0,338 g, 1,1 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL) gab man bei 0°C Triethylamin (0,4 mL, 2,9 mmol) und anschließend langsam Methylsulfonylchlorid (0,18 mL, 2,3 mmol). Das Gemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2×), Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 3/1) ergab die erwünschte Verbindung (0,380 g, 82%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,82 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,76 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,82–2,61 (m, 2H), 1,21 (s, 9H).

Beispiel 19

[0248] Verbindung 72: Das Gemisch von Azid 71 (0,380 g, 0,94 mmol) und Triphenylphosphin (0,271 g, 1,04 mmol) in THF (19 mL) wurde 2 h gerührt. Man quenchte die Umsetzung mit Wasser (1,9 mL) und Triethylamin (0,39 mL, 2,82 mmol) und rührte das Gemisch 14 h. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt, und das Gemisch wurde für den nächsten Schritt verwendet. Zu einer Lösung des vorstehenden Gemisches in CH_2Cl_2 (20 mL) gab man bei 0°C Pyridin (0,68 mL, 8,4 mmol) und anschließend langsam Acetylchlorid (0,30 mL, 4,2 mmol). Das Gemisch wurde 5 min bei 0°C gerührt und mit Ethylacetat verdünnt. Man wusch das Gemisch mit Wasser (2×), Kochsalzlösung (1×) und trocknete über MgSO_4 . Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 3/1) ergab das Aziridin (0,205 g, 83%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,19 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).

Beispiel 20

[0249] Verbindung 73: Das Gemisch von Aziridin 72 (0,200 g, 0,68 mmol), Natriumazid (0,221 g, 3,4 mmol) und Ammoniumchlorid (0,146 g, 2,7 mmol) in DMF (10 mL) wurde 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach verdünnte man das Gemisch mit Ethylacetat und wusch mit Wasser (5×), Kochsalzlösung (1×) und trocknete

über MgSO_4 . Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 2/1) ergab das erwünschte Produkt sowie Deacetylamin (0,139 g). Das Gemisch wurde in Acetanhydrid (2 mL) gelöst und 2 h gerührt. Man entfernte überschüssiges Acetanhydrid unter vermindertem Druck und erhielt das erwünschte Produkt (149 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,76 (m, 1H), 5,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,20 (s, 9H).

Beispiel 21

[0250] Verbindung 74: Zum Ester 73 (149 mg, 0,44 mmol) fügte man eine Lösung von Kaliumhydroxid in MeOH/ H_2O (0,5 M, 4,4 mL, 2,2 mmol) und rührte das Gemisch 3 h bei Raumtemperatur. Man kühlte das Gemisch auf 0°C und säuerte mit Amberlite (sauer) auf pH = 3–4 an. Das Gemisch wurde filtriert und mit MeOH gewaschen. Einengen ergab die Carbonsäure als weißen Feststoff (73 mg, 69%): $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6,62 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,95–3,72 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,99 (s, 3H).

Beispiel 22

[0251] Verbindung 75: Das Gemisch von Azid 74 (8 mg) und Pd-C (Lindlar) (15 mg) in Ethanol (2 mL) wurde 16 h unter Wasserstoff gerührt. Man filtrierte das Gemisch über Celite, und wusch mit heißem MeOH- H_2O (1/1). Einengen führte zu einem Feststoff. Der Feststoff wurde in Wasser gelöst, über eine kurze C-8 Säule filtriert und mit Wasser gewaschen. Einengen ergab einen weißen Feststoff (6 mg): $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 6,28 (m, 1H), 4,06–3,85 (m, 3H), 2,83 (dd, J = 17,7, 5,4 Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,06 (s, 3H).

Beispiel 23

[0252] Verbindung 76: Die Carbonsäure 74 (68 mg, 0,28 mmol) und Diphenyldiazomethan (61 mg, 0,31 mmol) wurden in Ethanol (12 mL) gelöst und 16 h gerührt. Man quenchte die Reaktion mit Essigsäure (0,5 mL) und rührte das Gemisch 10 min. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (EtOAc) ergab den Ester (56 mg, 50%): $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,36–7,23 (m, 10H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,93–3,79 (m, 2H), 2,89 (dd, J = 17,7, 5,0 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,00 (s, 3H).

Beispiel 24

[0253] Verbindung 77: Zu einer Lösung des Alkohols 76 (20 mg, 0,05 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) fügte man Pyridin (40 μL , 0,5 mmol) und anschließend Acetanhydrid (24 μL , 0,25 mmol). Man rührte das Gemisch 24 h und entfernte die Lösungsmittel und Reagentien unter vermindertem Druck. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 1/2) ergab den Diester (20 mg, 91%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,40–7,27 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,12 (ddd, J = 16,4, 10,2, 5,9 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 20,0, 9,4 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 17,8, 5,2 Hz, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Beispiel 25

[0254] Verbindung 78: Das Gemisch von Diester 77 (20 mg, 0,045 mmol), Anisol (50 μL , 0,45 mmol) und TFA (1 mL) in CH_2Cl_2 (1 mL) wurde 20 min gerührt. Die Lösungsmittel und Reagentien wurden unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (EtOAc zu EtOAc/AcOH = 100/1) ergab die Carbonsäure (6 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,85 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,31–4,03 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,60–2,41 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Beispiel 26

[0255] Verbindung 79: Das Gemisch von Azid 78 (6 mg, 0,02 mmol) und Pd-C (Lindlar) (15 mg) in EtOH/ H_2O (2,2 mL, 10/1) wurde 3 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Man filtrierte das Gemisch über eine Celite-Einlage und wusch mit heißem MeOH/ H_2O (1/1). Abdampfen ergab einen weißen Feststoff. Der Feststoff wurde in Wasser gelöst und über eine C-8 Säule filtriert. Abdampfen des Wassers ergab ein weißes Pulver (3 mg): $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 6,32 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,06 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Beispiel 27

[0256] Verbindung 80: Eine Lösung von Alkohol 76 (35 mg, 0,086 mmol), Boc-Glycin (30 mg, 0,172 mmol)

und einer katalytischen Menge DMAP in CH_2Cl_2 (1 mL) versetzte man mit DCC (35 mg, 0,172 mmol). Das Gemisch wurde 30 min gerührt, filtriert und mit CHCl_3 gewaschen. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit Wasser gewaschen (2×). Einengen ergab einen weißen Feststoff. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 1/2) lieferte das Produkt (30 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,39–7,26 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,18–4,01 (m, 2H), 3,94–3,84 (m, 2H), 2,96 (dd, J = 7,8, 5,9 Hz, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Beispiel 28

[0257] Verbindung 81: Das Gemisch aus Diester 80 (30 mg, 0,05 mmol), Anisol (150 μL) und TFA (1 mL) in CH_2Cl_2 (1 mL) wurde 3 h gerührt. Die Lösungsmittel und Reagentien wurden verdampft. Man löste das Gemisch in Wasser und wusch mit CHCl_3 (3×). Das Abdampfen der Wasserphase ergab einen weißen Feststoff (15 mg): $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6,73 (m, 1H), 5,25–5,15 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 17,7, 5,6 Hz, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,97 (s, 3H).

Beispiel 29

[0258] Verbindung 82: Das Gemisch von Azid 81 (15 mg, 0,05 mmol) und Pd-C (Lindlar) (30 mg) in EtOH/ H_2O (4 mL, 1/1) wurde 3 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Gemisch wurde über eine Celite-Einlage filtriert und mit heißem MeOH/ H_2O (1/1) gewaschen. Einengen ergab einen glasartigen Feststoff. Der Feststoff wurde in Wasser gelöst und über eine C-8 Säule filtriert. Abdampfen des Wassers ergab die Aminosäure: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 6,68 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,08–3,79 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,04 (s, 3H).

Beispiel 30

[0259] Bis-Bocguanidinylmethylester 92: Gemäß dem Verfahren von Kim und Qian, "Tetrahedron Lett.", 34: 7677 (1993). Quecksilberchlorid (46 mg, 0,170 mmol) wurde auf einmal zu einer, auf 0°C gekühlten Lösung des Amins 91 (42 mg, 0,154 mmol), bis-Boc-Thioharnstoff (43 mg, 0,155 mmol) und Triethylamin (72 μL) in trockenem DMF (310 μL) gegeben. Nach 30 min erwärmte man die Umsetzung auf Raumtemperatur und rührte weitere 2,5 h. Filtration des Reaktionsgemisches über eine Celite-Einlage, Einengen, und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (100% Ethylacetat) ergaben 70 mg (89%) 92 als farblosen Schaum. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 11,37 (s, 1H); 8,60 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 6,83 (t, 1H, J = 2,1 Hz); 6,63 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 4,76 (d, 1H, J = 7,0 Hz); 4,71 (d, 1H, J = 7,0 Hz); 4,45–4,10 (komplexes m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,39 (s, 3H); 2,84 (dd, 1H, J = 5,4, 17,4 Hz); 2,45–2,30 (m, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,49 (s, 18H).

Beispiel 31

[0260] Bis-Bocguanidinyldicarbonsäure 93: Eine auf 0°C gekühlte Lösung des Esters 92 (70 mg, 0,136 mmol) in THF (3 mL) wurde mit wässrigem KOH (350 μL einer 0,476 M Lösung) versetzt. Die Umsetzung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Man säuerte die Reaktion mit Amberlite IR-120 (plus) saurem Harz auf pH = 4,5 an. Das Harz wurde abfiltriert und mit Ethanol und H_2O gewaschen. Einengen im Vakuum ergab 66 mg (97%) der Carbonsäure 93 als weißen Festkörper. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 11,40 (br s, 1H); 8,67 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 6,89 (s, 1H); 6,69 (br d, 1H, J = 8,4 Hz); 4,77 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 4,70 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 4,40–4,15 (m, 2H); 3,39 (s, 3H); 2,84 (dd, 1H, J = 4,8, 17,1 Hz); 2,45–2,30 (m, 1H); 1,95 (s, 3H); 1,49 (s, 9H); 1,48 (s, 9H).

Beispiel 32

[0261] Guanidincarbonsäure TFA-Salz 94: Man versetzte eine auf 0°C gekühlte Lösung der Bis-Boc-Guanidinyldicarbonsäure 93 (23 mg, 0,046 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) mit reiner Trifluoressigsäure (500 μL). Nach 30 min wurde die Umsetzung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 1,25 h gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit mehreren Portionen H_2O unter Bildung eines hell-orangen Feststoffes koevaporiert. Die Reinigung des Rückstandes erfolgte durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit H_2O als Eluent. Das gewünschte Produkt enthaltene Fraktionen wurden vereint und gefriergetrocknet: 15 mg 93 als weißes Pulver. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 6,82 (t, 1H, J = 2,0 Hz); 4,51–4,47 (m, 1H); 3,93 (dd, 1H, J = 9,0, 11,2 Hz); 3,87–3,80 (scheinbares ddd, 1H); 2,88 (m, 1H); 2,48–2,45 (komplexes m); 2,07 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): δ 176,1; 170,0; 157,1; 139,2; 129,5; 69,4; 56,2; 50,9; 30,3; 22,2.

Beispiel 33

[0262] Synthese von 102: Eine Lösung des Azidoallylethers 6 (24 mg, 0,082 mmol) in Ethanol (1 mL) wurde 1,5 h über dem Lindlar-Katalysator (30 mg) unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) behandelt. Man filtrierte die Umsetzung über eine Celite-Einlage und wusch mit heißem Ethanol. Einengen im Vakuum ergab einen fahl weißlichen Feststoff, der in THF (1,5 mL) gelöst und mit wässrigem KOH (246 µL einer 0,50 M Lösung) versetzt wurde. Nach 2 stdg. Rühren bei Raumtemperatur säuerte man mit Amberlite IR-120 (plus) saurem Harz auf pH = 4,0 an, filtrierte und wusch mit Ethanol und H₂O. Einengen im Vakuum ergab einen orangen Feststoff, der durch C₁₈-Säulenchromatographie mit H₂O als Eluent gereinigt wurde. Das Produkt enthaltene Fraktionen wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man eine 2:1 Gemisch aus 102 und der vollständig gesättigten Verbindung 103 als weißes Pulver erhielt. ¹H-NMR Daten für Verbindung 102: ¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ 7,85 (s, 1H); 4,29 (br d, 1H, J = 9,2 Hz); 4,16 (dd, 1H, J = 11,6, 11,6 Hz); 3,78–3,72 (m, 2H); 3,62 (scheinbares ddd, 1H); 2,95 (scheinbares dd, 1H); 2,58–2,52 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 1,58 (q, 2H, J = 7,3 Hz); 0,91 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Beispiel 34

[0263] Synthese von 115: Eine auf 0°C gekühlte Lösung der Aminosäure 114 (10,7 mg, 0,038 mmol) in Wasser (1,3 mL) wurde mit 1,0 M NaOH auf pH = 9,0 eingestellt. Man gab auf einmal Benzylformimidathydrochlorid (26 mg, 0,153 mmol) zu und rührte die Umsetzung 3 h bei 0–5°C unter Erhaltung des pH-Wertes zwischen 8,5–9,0 mit 1,0 M NaOH. Man engte danach die Umsetzung im Vakuum ein, trug den Rückstand auf eine C₁₈-Säule auf und eluierte mit Wasser. Das Produkt enthaltene Fraktionen wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man die Formamidincarbonsäure 115 (10 mg) als weißes Pulver erhielt. ¹H-NMR (300 MHz, D₂O, Isomerengemisch): δ 7,83 (s, 1H); [6,46 (s) & 6,43 (s); 1H insgesamt]; 4,83 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 4,73 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 4,50–4,35 (m, 1H); 4,10–4,05 (m, 1H); [4,03–3,95 (m) & 3,80–3,65 (m) 1H insgesamt]; 3,39 (s, 3H); 2,90–2,75 (m, 1H); 2,55–2,30 (m, 1H); [2,03 (s) & 2,01 (s), 3H insgesamt].

Beispiel 35

[0264] Verbindung 123: Zu einer Lösung des Alkohols 63 (5,842 g, 20,5 mmol) und DMAP (200 mg) in Pyridin (40 mL) fügte man Tosylchlorid (4,3 g, 22,6 mmol). Man rührte das Gemisch 40 h bei Raumtemperatur und entfernte das Pyridin unter vermindertem Druck. Die Umsetzung wurde mit Wasser gequench und mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 2/1) ergab das Tosylat (8,04 g, 89%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 4,78 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,43–1,92 (m, 4H); 1,61–1,22 (m, 10H).

Beispiel 36

[0265] Verbindung 124: Zu einer Lösung des Alkohols 123 (440 mg, 1,0 mmol) in Pyridin (3 mL) fügte man POCl₃ (100 µL, 1,1 mmol). Nach 12 stdg. Rühren des Gemisches bei Raumtemperatur quenchte man anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde mit Ether (3×) extrahiert. Die vereinigten Etherschichten wurden mit Wasser (2×), 2 N HCl-Lösung (2×), Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 2/1) ergab ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt 124 und etwas Verunreinigung (350 mg, 83%, 2/1).

Beispiel 37

[0266] Verbindung 1: Bei –10°C versetzte man eine Lösung des bekannten Acetonids von Methylshikiminat (877 mg, 3,85 mmol, "Tetrahedron Lett.", 26: 21 (1985)) in Dichlormethan (15 mL) mit Methansulfonylchlorid (330 µL, 4,23 mmol) und im Anschluss daran tropfenweise mit Triethylamin (640 µL, 4,62 mmol). Die Lösung wurde 1 h bei –10°C und weitere 2 h bei 0°C gerührt, anschließend fügte man Methansulfonylchlorid (30 µL), Triethylamin (64 µL) zu. Nach 1 h setzte man kaltes Wasser zu, trennte die organische Phase ab, wusch mit Wasser, trocknete (MgSO₄) und dampfte ab. Das Rohprodukt wurde an Silicagel (1/1-Hexan/Ethylacetat) chromatographiert, wobei man das Mesylat 130 (1,1 g, 93%) als Öl erhielt. Das Mesylat 130 (990 mg, 3,2 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst und mit 1 M HCl (5 mL) behandelt. Man rührte die Lösung 19 h bei Raumtemperatur, verdünnte mit Wasser (5 mL) und rührte weitere 7 h. Beim Abdampfen des organischen Lösungsmittels fiel ein öliger Rückstand an, der in Ethylacetat extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Bei der Zugabe von CH₂Cl₂ zum Rohprodukt fiel ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen wurde, und man erhielt das Diol 131 (323 mg, 38%). Zu einer Teilsuspension des Diols 131 (260 mg, 0,98 mmol) in THF (5 mL) gab

man bei 0°C DBU (159 µL, 1,03 mmol). Die Lösung wurde 3 h bei 0°C gerührt und anschließend unter 5 stdg. Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der rohe Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (40 mL) und 5%iger Zitronensäure (20 mL) verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit Ethylacetat (15 mL) rückextrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und eingeengt, wobei man das Epoxid (117 mg, 70%) als weißen Feststoff erhielt, dessen ^1H -NMR-Spektrum in Einklang mit der Struktur von 1 ist, das nach Literaturverfahren hergestellt wurde.

Beispiel 38

[0267] Alkohol 51: Zu einer Lösung des geschützten Alkohols (PG = Methoxymethyl) (342 mg, 1,15 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gab man bei 0°C Trifluoressigsäure (8 mL). Nach 5 min bei 0°C rührte man die Lösung 1 h bei Raumtemperatur und dampfte dann ab. Die Reinigung des Rohprodukts an Silicagel (Ethylacetat) ergab den Alkohol 51 (237 mg, 82%) als Öl: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2,11 (s, 3H), 2,45 (m, 1H); 2,97 (dd, 1H, J = 3,8, 18,8 Hz); 3,66 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,40 (br s, 1H); 5,22 (br s, 1H); 6,19 (br s, 1H); 6,82 (m, 1H).

Beispiel 39

[0268] Methylether 150: Zu einer Lösung des Alkohols 51 (46 mg, 0,18 mmol) und Methyljodid (56 µL, 0,90 mmol) in THF (0,7 mL) gab man bei 0°C NaH als 60%ige Mineralöldispersion (8 mg, 0,20 mmol). Man rührte die Lösung 2,5 h bei 0°C und fügte anschließend eine zweite Portion NaH (2 mg) zu. Nach einer weiteren Stunde bei 0°C und 4 h bei Raumtemperatur wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und mit 5%iger Zitronensäure (0,5 mL) versetzt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (4 × 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und abgedampft. Die Reinigung des rohen Rückstandes an Silicagel (Ethylacetat) ergab den Methylether 150 (12 mg, 25%) als Feststoff: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2,07 (s, 3H); 2,23–2,34 (m, 1H); 2,89 (scheinbares ddd, 1H); 3,43 (s, 3H); 3,58 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,13 (m, 1H); 4,40 (m, 1H); 5,73 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 6,89 (m, 1H).

Beispiel 40

[0269] Aminosäure 151: Zu einer Lösung des Methylethers 150 (12 mg, 0,45 mmol) in THF (1 mL)/Wasser (100 µL) fügte man Ph_3P auf Polymerträger (75 mg, 3 mmol P/g Harz). Das Gemisch wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wurde abfiltriert, mehrmals mit THF gewaschen, und das vereinigte Filtrat und Waschwasser wurde abgedampft, wobei man 8 mg eines rohen Rückstandes erhielt. Der Rückstand wurde in THF (0,5 mL) gelöst und mit 0,5 M KOH (132 µL)/Wasser (250 µL) versetzt. Man rührte die Lösung 1,25 h bei Raumtemperatur und stellte den pH auf 3–4 mit IR 120 Ionenaustauschharz ein. Das Harz wurde abfiltriert und mit 1 M HCl gerührt. Nach der Filtration unterzog man das Harz sooft der Behandlung mit 1 M HCl, bis sich im sauren Waschwasser mit Ninhydrin kein Amin mehr nachweisen ließ. Das vereinigte Harz-Waschwasser wurde abgedampft, und die Reinigung durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie an Silicagel mit Wasser als Eluent ergab nach der Gefriertrocknung die Aminosäure 151 (1,8 mg, 15%) als weißen Feststoff: ^1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ 2,09 (s, 3H); 2,48–2,59 (scheinbares qt, 1H); 2,94 (dd, 1H, J = 5,7, 17,4 Hz); 3,61 (m, 1H); 4,14–4,26 (m, 2H); 6,86 (br s, 1H).

Beispiel 41

[0270] Aminosäureallylether 153: Zu einer Lösung des Azids 6 (16 mg, 0,054 mmol) in THF (0,50 mL) und H_2O (35 µL) gab man PPh_3 (50 mg) auf einem Polystyrolträger. Die Reaktion wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, über einen Sinterglastrichter filtriert und mit heißem Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab den rohen Aminoester, der in THF (1,0 mL) gelöst und mit wässrigem KOH (220 µL eine 0,5 M Lösung) behandelt wurde. Nach 2 stdg. Rühren bei Raumtemperatur fügte man Amberlite IR-120 (plus) saures Harz zu, bis der pH-Wert der Lösung 4,5 betrug. Das Harz wurde abfiltriert und mit Ethanol und H_2O gewaschen. Einengen im Vakuum ergab einen blassorangenen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit H_2O als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man die Aminosäure als weißes Pulver erhielt. ^1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ 6,51 (br t, 1H); 6,05–5,80 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{, Allyl}$); 5,36–5,24 (m, 2H, $=\text{CH}_2$, Allyl); 4,35–4,25 (m, 1H); 4,25–4,05 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$, Allyl); 4,02–3,95 (m, 1H); 3,81–3,70 (m, 1H); 2,86–2,77 (scheinbares dd, 1H); 2,35–2,24 (komplexes m, 1H); 2,09 (s, 3H).

Beispiel 42

[0271] Epoxid 161: Zu einer Lösung des Olefins 160 (532 mg, 1,61 mmol, hergestellt nach Beispiel 14, vor

der Verwendung wurde das rohe Mesylat über Silicagel mit 30% EtOAc/Hexan filtriert) in Dichlormethan (15 mL) gab man bei 0°C MCPBA (690 mg). Man ließ das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührte über Nacht. Der Hauptteil des Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt. Man wusch die organische Schicht mit wässrigem Natriumbisulfit, gesättigtem Natriumbicarbonat, Kochsalzlösung und trocknete über MgSO_4 . Einengen im Vakuum und anschließende Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie des Rückstandes (30% Hexan in Ethylacetat) ergaben 437 mg (78%) 161 als helles Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): [1:1 Diastereomergemisch] δ [4,75 (dd, $J = 3,9, 8,2$ Hz) & 4,71 (dd, $J = 3,9, 8,4$ Hz); 1H insgesamt]; 4,37 (m, 1H); 4,25–4,00 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); [3,68 (dd, $J = 5,7, 11,7$ Hz) & 3,51 (dd, $J = 6,6, 11,7$ Hz), 1H insgesamt]; [3,17 (s) & 3,16 (s), 3H insgesamt]; [2,99 (m) & 2,93 (m), 1H insgesamt]; [2,83 (t, $J = 4,1$ Hz) & 2,82 (t, $J = 4,5$ Hz), 1H insgesamt]; 2,70–2,60 (m, 1H); 2,45–2,30 (m, 1H).

Beispiel 43

[0272] Diol 162: Das Epoxid 161 (437 mg, 1,23 mmol) wurde in THF (20 mL) und H_2O (10 mL), das 5 Tropfen 70%ige HClO_4 enthielt, vorsichtig 1 h unter Rückfluss erhitzt. Man fügte festes NaHCO_3 zu und engte das Gemisch im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Einengen im Vakuum ergab in quantitativer Ausbeute das rohe Diol 162 als helles Öl. Es wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet.

Beispiel 44

[0273] Aldehyd 163: Die Oxidation des Diols 162 erfolgte gemäß dem Verfahren von Vo-Quang et al., "Synthesis", 68 (1988). Zu einer Aufschlämmung von Silicagel (4,3 g) in Dichlormethan (30 mL) fügte man eine Lösung von NaIO_4 (4,4 mL einer 0,65 M wässrigen Lösung). Zu dieser Aufschlämmung gab man eine Lösung des rohen Diols 162 (520 mg) in EtOAc (5 mL) und Dichlormethan (15 mL). Nach 1 h filtrierte man die Feststoffe ab und wusch sie mit 20%igem Hexan/EtOAc. Einengen ergab einen öligen Rückstand, der in EtOAc gelöst und über MgSO_4 getrocknet wurde. Einengen im Vakuum ergab den Aldehyd 163 als helles Öl, das sofort für die nächste Reaktion verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,69 (s, 1H); 6,98 (m, 1H); 4,72 (dd, 1H, $J = 3,7, 9,1$ Hz); 4,53 (d, 1H, $J = 18,3$ Hz); 4,45 (d, 1H, $J = 18,3$ Hz); 4,31 (m, 1H); 4,26–4,18 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,19 (s, 3H); 3,05 (dd, 1H, $J = 5,7, 18,6$ Hz); 2,20–2,45 (m, 1H).

Beispiel 45

[0274] Alkohol 164: Der rohe Aldehyd 163 wurde gemäß dem Verfahren von Borch et al., "J. Amer. Chem. Soc.", 93: 2897 (1971) mit NaCNBH_3 versetzt, und man erhielt nach der Flash-Chromatographie (40% Hexan in Ethylacetat) 269 mg (65%) des Alkohols 164. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,91 (m, 1H); 4,75 (dd, 1H, $J = 3,9, 8,7$ Hz); 4,34 (br t, 1H, $J = 4,1$ Hz); 4,25–4,15 (m, 1H); 3,85–3,70 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 3,16 (s, 3H); 2,95 (dd, 1H, $J = 5,7, 18,6$ Hz); 2,37 (dd, 1H, $J = 7,1, 18,6$ Hz); 2,26 (br s, 1H).

Beispiel 46

[0275] Aziridin 165: Der Alkohol 164 (208 mg, 0,62 mmol) wurde in bekannter Weise (AcCl , Pyridin, Dichlormethan, kat. DMAP) unter Bildung des Acetats (241 mg, 100%) acetyliert. Das rohe Acetat (202 mg, 0,54 mmol) wurde 2 h bei Raumtemperatur mit Ph_3P (155 mg) in THF (12 mL) behandelt. Anschließend fügte man H_2O (1,1 mL) und Triethylamin (224 μL) zu und rührte die Lösung über Nacht. Man engte das Reaktionsgemisch ein und verteilte den Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigtem Bicarbonat/Kochsalzlösung. Die organische Schicht wurde getrocknet, im Vakuum eingeeengt und Flashchromatographisch (10% MeOH in EtOAc) gereinigt: 125 mg (90%) des Aziridins 165 als weißer Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,80 (m, 1H); 4,44 (br s, 1H); 4,23 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz); 3,82–3,65 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 2,85 (br d, 1H, $J = 19,2$ Hz); 2,65–2,40 (m, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,25 (br s, 1H).

Beispiel 47

[0276] N-Boc-Aziridin 166: Man versetzte eine Lösung des Aziridins 165 (125 mg, 0,49 mmol), Triethylamin (70 μL), DMAP (kat. Menge) in Dichlormethan (7 mL) mit Boc-Anhydrid (113 mg, 0,52 mmol). Nach 1 h engte man die Umsetzung ein, und die Flash-Chromatographie (40% EtOAc in Hexan) des Rückstandes ergab 154 (88%) des N-Boc-Aziridins 166 als helles Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,82 (m, 1H); 4,47 (br m, 1H); 4,23 (t, 2H, $J = 4,7$ Hz); 3,81 (t, 2H, $J = 4,7$ Hz); 3,75 (s, 3H); 3,00 (br d, 1H, $J = 18,0$ Hz); 2,90–2,85 (m, 2H); 2,65–2,55 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,44 (s, 9H).

Beispiel 48

[0277] Azidoester 167: Aziridin 166 (154 mg, 0,43 mmol), Natriumazid (216 mg) und Ammoniumchlorid (223 mg) wurden in DMF (5 mL) 18 h auf 100°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zwischen Ethylether und Kochsalzlösung verteilt. Die Etherschicht wurde mit H₂O, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Einengen ergab einen rohen Rückstand, der bei Raumtemperatur mit 40%iger TFA in Dichlormethan behandelt wurde. Nach 2 h engte man die Umsetzung im Vakuum ein und erhielt ein helles Öl, das über eine kurze Silicagelsäule mit EtOAc als Eluent filtriert wurde. Das Produkt wurde dann auf die übliche Weise acyliert (AcCl, Pyridin, Dichlormethan, kat. DMAP), und nach Flash-chromatographischer Reinigung (5% MeOH in Chloroform) erhielt man 16 mg (11% über 3 Stufen) des Azidoesters 167 als hellgelbes Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (m, 1H); 5,80 (br d, 1H, J = 7,8 Hz); 4,55 (m, 1H); 4,25–4,10 (m, 3H); 3,90–3,85 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,55 (m, 1H); 2,90 (dd, 1H, J = 5,4, 17,0 Hz); 2,45–2,25 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

Beispiel 49

[0278] Aminosäure 168: Eine auf 0°C gekühlte Lösung des Esters 167 (16 mg, 0,047 mmol) in THF (1 mL) wurde mit wässrigem KOH (208 µL einer 0,476 M Lösung) versetzt. Danach erwärmte man die Umsetzung auf Raumtemperatur und rührte 2 h. Man säuerte mit Amberlite IR-120 (plus) saurem Harz auf pH = 4,0 an. Anschließend filtrierte man das Harz ab und wusch mit Ethanol und H₂O. Einengen im Vakuum ergab 14 mg (100%) der Azidocarbonsäure als weißen Feststoff. Die Azidocarbonsäure wurde in Ethanol (2 mL) gelöst und gemäß dem Verfahren von Corey et al., "Synthesis", 590 (1975) 16 h über dem Lindlar-Katalysator (15 mg) mit Wasserstoffgas (1 atm) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde über eine Celite-Einlage filtriert und mit heißem Ethanol und H₂O gewaschen. Einengen im Vakuum ergab einen blassorangenen Feststoff, der mittels C₁₈-Säulenchromatographie mit H₂O als Eluent gereinigt wurde. Produktenthaltende Fraktionen wurden vereint und gefriergetrocknet: 9,8 mg 168 als weißes Pulver. ¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ 6,53 (br s, 1H); 4,28 (br m, 1H); 4,08 (dd, 1H, J = 11,0, 11,0 Hz); 3,80–3,65 (komplexes m, 4H); 3,44 (m, 1H); 2,84 (scheinbares dd, 1H); 2,46–2,39 (komplexes m, 1H); 2,08 (s, 3H).

Beispiel 50

[0279] Epoxy-MOM-Ether 19 (PG = Methoxymethyl): Hergestellt in 74%iger Ausbeute aus dem Epoxyalkohol 1 gemäß dem Verfahren von Mordini et al., "J. Org. Chem.", 59: 4784 (1994). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (m, 1H); 4,87 (s, 2H); 4,59 (t, 1H, J = 2,4 Hz); 3,76 (s, 3H); 3,57 (m, 1H); 3,50–3,40 (m, 1H); 3,48 (s, 3H); 3,10 (d, J = 19,5 Hz); 2,45 (m, 1H).

Beispiel 51

[0280] Aziridin 170: Hergestellt in 77% Gesamtausbeute aus dem Epoxid 19 (PG = Methoxymethyl) gemäß der allgemeinen, in den Beispielen 3 und 4 beschriebenen Aufzeichnung: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (m, 1H); 4,78 (s, 2H); 4,54 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 2,87 (d, 1H, J = 18,9 Hz); 2,70–2,45 (m, 3H).

Beispiel 52

[0281] Azidoester 22 (PG = Methoxymethyl): Das Aziridin 170 (329 mg, 1,54 mmol), NaN₃ (446 mg) und NH₄Cl (151 mg) wurden in DMF (20 mL) 18 h auf 65°C erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zwischen Ethylether und Kochsalzlösung verteilt. Die Etherschicht wurde mit H₂O, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Einengen im Vakuum ergab das rohe Azidoamin als helles Öl, das in CH₂Cl₂ (15 mL) aufgenommen und mit Pyridin (4 mL) und AcCl (150 µL) versetzt wurde. Wässrige Aufarbeitung sowie anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes ergab 350 mg (76%) des Azidoesters 22 (PG = Methoxymethyl) als helles Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,78 (s, 1H); 6,39 (br d, 1H, J = 7,8 Hz); 4,72 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 4,66 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 4,53 (br d, 1H, J = 8,4 Hz); 4,00–3,90 (m, 1H); 3,80–3,65 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 2,85 (dd, 1H, J = 5,4, 17,7 Hz); 2,35–2,20 (m, 1H); 2,04 (s, 3H).

Beispiel 53

[0282] Aminosäure 114: Gemäß dem Verfahren von Corey et al., "Synthesis", 590 (1975) wurde das Azid 22 (PG = Methoxymethyl) (39 mg, 0,131 mmol) 2,5 h mit Wasserstoffgas bei 1 Atmosphäre über dem Lindlar-Katalysator (39 mg) in Ethanol behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde über eine Celite-Einlage filtriert, mit heißem Ethanol gewaschen und eingeengt, wobei man 33 mg (92%) des rohen Amins als blassen Schaum erhielt.

Man versetzte das Amin in THF (1 mL) mit wässrigem KOH (380 µL einer 0,476 M Lösung). Nach 1 h säuerte man die Reaktion mit Amberlite IR-120 (plus) saurem Harz auf pH = 4,0 an. Danach filtrierte man das Harz ab, wusch mit H₂O und erhielt nach dem Einengen einen fahl weißen Niederschlag, der durch C₁₈-Säulenchromatographie mit H₂O als Eluent gereinigt wurde. Produktenthaltende Fraktionen wurden vereint und gefriertrocknet: 20 mg 114 als weißes Pulver. ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 6,65 (s, 1H); 4,87 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 4,76 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 4,47 (br d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,16 (dd, 1H, J = 11,4, 11,4 Hz); 3,70–3,55 (m, 1H); 3,43 (s, 3H); 2,95 (dd, 1H, J = 5,7, 17,4 Hz); 2,60–2,45 (m, 1H); 2,11 (s, 3H).

Beispiel 54

[0283] Aminosäure 171: Zur festen Aminosäure 114 (4 mg, 0,015 mmol) fügte man 40%ige TFA in CH₂Cl₂ (1 mL, vor der Zugabe auf 0°C gekühlt). Nach 1,5 stdg. Rühren bei Raumtemperatur engte man das Reaktionsgemisch zu einem weißen Schaum ein. Mehrmaliges Koabdampfen mit H₂O und im Anschluss daran Gefriertrocknung ergab einen weißen Feststoff, 5,5 mg 117 als TFA-Salz. ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 6,85 (m, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,05 (dd, 1H, J = 11,4, 11,4 Hz); 3,65–3,55 (m, 1H); 3,00–2,90 (m, 1H); 2,60–2,45 (m, 1H); 2,09 (s, 3H).

Beispiel 55

[0284] Acetonid 180: Zu einer Suspension von Shikimisäure (25 g, 144 mmol, Aldrich) in Methanol 1300 mL fügte man p-Toluolsulfonsäure (274 mg, 1,44 mmol, 1 mol%) und erhitze das Gemisch 2 h unter Rückfluss. Nach Zugabe weiterer p-Toluolsulfonsäure (1 mol%) erhitze man die Umsetzung 26 h unter Rückfluss und dampfte danach ab. Der rohe Methylester (28,17 g) wurde in Aceton (300 mL) suspendiert, mit Dimethoxypropan (35 mL, 288 mmol) versetzt, 6 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend abgedampft. Das Rohprodukt wurde in Ethylacetat (400 mL) gelöst und mit gesättigtem NaHCO₃ (3 × 125 mL) und gesättigtem NaCl gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt, wobei man das rohe Acetonid 180 (~29,4 g) erhielt, das direkt verwendet wurde. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,91 (t, 1H, J = 1,1 Hz); 4,74 (t, 1H, J = 9,8); 4,11 (t, 1H, J = 6,9 Hz); 3,90 (m, 1H); 2,79 (dd, 1H, J = 4,5, 17,4 Hz); 2,25 (m, 2H); 1,44 (s, 3H); 1,40 (s, 3H).

Beispiel 56

[0285] Mesylat 130: Zu einer Lösung des Acetonids 180 (29,4 g, 141 mmol) in CH₂Cl₂ (250 mL) fügte man bei 0°C Triethylamin (29,5 mL, 212 mmol) und anschließend innerhalb von 10 min Methansulfonylchlorid (13,6 mL, 176 mmol). Die Reaktion wurde 1 h bei 0°C gerührt und danach versetzte man mit eiskaltem Wasser (250 mL). Nach Überführung in einen Scheidetrichter wurde die organische Phase mit Wasser, 5%iger Zitronensäure (300 mL), gesättigtem NaHCO₃ (300 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und abgedampft. Das Rohprodukt wurde über ein kleines Silicagel-Bett in einer Glasfiternutsche mit Ethylacetat als Eluent filtriert. Nach Abdampfen des Filtrats erhielt man das Mesylat 130 (39,5 g, 91%) als viskoses Öl, das direkt im nächsten Schritt verwendet wurde. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,96 (m, 1H); 4,80 (m, 2H); 4,28 (dd, 1H, J = 6,6, 7,5 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,12 (s, 3H); 3,01 (dd, 1H, J = 5, 17,7 Hz); 2,56–2,46 (m, 1H).

Beispiel 57

[0286] Diol 131: Zu einer Lösung des Mesylats 130 (35,85 g, 117 mmol) in Methanol (500 mL) fügte man p-Toluolsulfonsäure (1,11 g, 5,85 mmol, 5 mol%), erhitze die Lösung 1,5 h unter Rückfluss und engte dann ein. Der Rückstand wurde wieder in Methanol (500 mL) gelöst und weitere 4 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte das Lösungsmittel ein, und verrieb das rohe Öl mit Diethylether (250 mL). Nach beendeter Kristallisation bei 0°C über Nacht wurde der Feststoff abfiltriert, mit kaltem Diethylether gewaschen und getrocknet, wobei man das Diol 131 (24,76 g) als weißen Feststoff erhielt. Abdampfen des Filtrats und Kristallisation des Rückstandes aus Methanol/Diethylether ergaben weitere 1,55 g. Man erhielt 26,3 g (85%) des Diols 131: ¹H-NMR (CD₃OD): δ 6,83 (m, 1H); 4,86 (m, 1H); 4,37 (t, 1H, J = 4,2 Hz); 3,87 (dd, 1H, J = 4,2, 8,4 Hz); 3,75 (s, 3H); 3,13 (s, 3H); 2,98–2,90 (m, 1H); 2,53–2,43 (m, 1H).

Beispiel 58

[0287] Epoxyalkohol 1: Eine Suspension des Diols 131 (20,78 g, 78 mmol) in Tetrahydrofuran (400 mL) wurde bei 0°C mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (11,7 mL, 78 mmol) behandelt und 9 h bei Raumtemperatur gerührt und nach dieser Zeit war die Umsetzung vollständig. Man engte die Reaktion ein, löste den rohen Rückstand in CH₂Cl₂ (200 mL) gelöst und wusch mit gesättigtem NaCl (300 mL). Die wässrige Phase wurde mit

CH_2Cl_2 (2 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und abgedampft. Reinigung des Rohproduktes an Silicagel (Ethylacetat) ergab den Epoxyalkohol 1 (12 g, 90%) als weißen Feststoff, dessen ^1H -NMR-Spektrum mit dem literaturbekannten Spektrum von McGowan, D. A.; Berchtold, G. A., "J. Org. Chem.", 46: 2381 (1981) übereinstimmt.

Beispiel 59

[0288] Methoxymethylether 22 (PG = Methoxymethyl): Zu einer Lösung des Epoxyalkohols 1 (4 g, 23,5 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) gab man N,N'-Diisopropylethylamin (12,3 mL, 70,5 mmol) und anschließend Chlormethylmethylether (3,6 mL, 47 mmol, destilliert aus technischer Qualität). Man erhitze die Lösung 3,5 h unter Rückfluss und dampfte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (200 mL) und Wasser (200 mL) verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem NaCl (100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeeengt, wobei man 4,9 g eines festen Rückstandes mit einer für die direkte Verwendung im nächsten Schritt geeigneten Reinheit erhielt: Schmp.: 62–65°C (roh); Schmp.: 64–66°C (Diethylether/Hexan); ^1H -NMR (CDCl_3): δ 6,73 (m, 1H); 4,87 (s, 2H); 4,59 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,57 (m, 1H); 3,48 (m überlappt s, 4H); 3,07 (dd, 1H, J = 1,2, 19,8 Hz); 2,47 (dq, 1H, J = 2,7, 19,5 Hz).

Ethylester-Analogon der Verbindung 22:

[0289] Zu einer Lösung des entsprechenden Ethylesters der Verbindung 1 (12,0 g, 0,065 mol) in CH_2Cl_2 (227 mL) gab man bei Raumtemperatur Diisopropylethylamin (34,0 mL, 0,13 mol) und anschließend Chlormethylmethylether (10,0 mL, 0,19 mol). Das Reaktionsgemisch wurde 2 h vorsichtig unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, im Vakuum eingeeengt und zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und sukzessive mit verdünnter HCl, gesättigtem Bicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum sowie Reinigung durch Flash-Chromatographie an Silicagel (50% Hexan in EtOAc) ergaben 13,3 g (90%) des entsprechenden Ethylesters der Verbindung 22 als farblose Flüssigkeit. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73–6,71 (m, 1H); 4,87 (s, 2H); 4,61–4,57 (m, 1H); 4,21 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 3,60–3,55 (m, 1H); 3,50–3,45 (m, 1H); 3,48 (s, 3H); 3,12–3,05 (m, 1H); 2,52–2,42 (m, 1H); 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Beispiel 60

[0290] Alkohol 181: Man fügte Natriumazid (7,44 g, 114,5 mmol) und Ammoniumchlorid (2,69 g, 50,4 mmol) zu einer Lösung des Methoxymethylethers 22 (PG = Methoxymethyl) (4,9 g, 22,9 mmol) in 8/1-MeOH/ H_2O (175 mL, V/V) und erhitze das Gemisch 15 h unter Rückfluss. Zur Auflösung der ausgefallenen Salze verdünnte man die Umsetzung mit Wasser (7,5 mL), und zur Entfernung des Methanols engte man die Lösung ein. Die erhaltene wässrige Phase, die ein ausgefallenes Öl enthielt, wurde mit Wasser auf ein Volumen von 200 mL verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem NaCl (100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeeengt. Die Reinigung des Rückstandes an Silicagel (1/1-Hexan/Ethylacetat) ergab den Alkohol 181 (5,09 g, 86%) als blassgelbes Öl. Für die Verwendung im nächsten Schritt war der in nachfolgenden Synthesen hergestellte Alkohol 181 von ausreichender Reinheit. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 6,86 (m, 1H); 4,79 (s, 2H); 4,31 (br t, 1H, J = 4,2 Hz); 3,90–3,75, 3,77 (m überlappt s, 5H); 3,43 (s, 3H); 2,92 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 2,87 (dd, 1H, J = 5,4, 18,6 Hz); 2,21–2,30 (m, 1H).

Beispiel 61

[0291] Mesylat 184: Eine Lösung des Alkohols 181 (6,47 g, 25,2 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei 0°C zunächst mit Triethylamin (4,4 mL, 31,5 mmol) und anschließend mit Methansulfonylchlorid (2,14 mL, 27,7 mmol) versetzt. Die Umsetzung wurde 45 min bei 0°C gerührt und unter 15 minütigem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Die Umsetzung wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (200 mL) und Wasser (100 mL) verteilt. Man wusch die organische Phase mit Wasser (100 mL), gesättigtem NaHCO_3 (100 mL) und gesättigtem NaCl (100 mL). Die Waschflüssigkeit wurde mit einer einzigen Portion Ethylacetat extrahiert, die mit den gleichen NaHCO_3 /NaCl-Lösungen gewaschen wurden. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und abgedampft. Das Rohprodukt hatte eine geeignete Reinheit um direkt in der nächsten Stufe verwendet werden zu können. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 6,85 (m, 1H); 4,82 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 4,73 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 4,67 (dd, 1H, J = 3,9, 9,0 Hz); 4,53 (br t, 1H, J = 4,2 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 3,15 (s, 3H); 2,98 (dd, 1H, J = 6,0, 18,6 Hz); 2,37 (m, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 165,6, 134,3, 129,6, 96,5, 78,4, 69,6, 55,8, 55,7, 52,1, 38,2, 29,1.

Beispiel 62

[0292] Aziridin 170: Eine Lösung des Mesylats 184 (8,56 g, 25 mmol) in THF (150 mL) versetzte man bei 0°C mit Ph₃P (8,2 g, 31 mmol); anfänglich gab man nur ein Drittel unter Kühlen und nach dem Entfernen des Eisbades das verbliebene Ph₃P innerhalb von 10–15 min zu. Nach beendeter Zugabe von Ph₃P rührte man die Umsetzung 3 h bei Raumtemperatur, es bildete sich ein weißer Niederschlag. Zu dieser Suspension fügte man Triethylamin (5,2 mL, 37,5 mmol) und Wasser (10 mL) zu und rührte das Gemisch 12 h bei Raumtemperatur. Um das THF zu entfernen, engte man die Umsetzung ein, und verteilte danach den Rückstand zwischen CH₂Cl₂ (200 mL) und gesättigtem NaCl (200 mL). Die wässrige Phase wurde mit mehreren Portionen CH₂Cl₂ extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und unter Bildung eines Rohproduktes eingeeengt, das an Silicagel (10% MeOH/EtOH) gereinigt wurde, wobei das Aziridin 170 (4,18 g, 78%) als Öl, üblicherweise mit Spuren von Triphenylphosphinoxid verunreinigt, anfiel. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,81 (m, 1H), 4,78 (s, 2H); 4,54 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 2,87 (scheinbares dd, 1H); 2,64 (br s, 1H); 2,56–2,47 (m, 2H); NH-Signal war nicht zu erkennen; ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 166,9, 132,5, 128,0, 95,9, 69,5, 55,2, 51,6, 31,1, 27,7, 24,1.

Beispiel 63

[0293] Amin 182: Zu einer Lösung des Aziridins 170 (3,2 g, 15 mmol) in DMF (30 mL) legte man zum Entgasen der Lösung mehrere Minuten lang ein Vakuum an einem Rotationsverdampfer (40°C) an. Man versetzte die Lösung mit Natriumazid (4,9 g, 75 mmol) und Ammoniumchlorid (1,6 g, 30 mmol) und erhitzte das Gemisch 21 h auf 65–70°C. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat (~100 mL) verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, und der Rückstand wurde zwischen Diethylether (100 mL) und gesättigtem NaCl (100 mL) verteilt. Man wusch die organische Phase wiederum mit gesättigtem NaCl (100 mL), trocknete (MgSO₄), filtrierte und dampfte ab. Weiteres Rohprodukt ließ sich aus dem wässrigen Waschwasser durch Extraktion mit Ethylacetat und Behandlung in der gleichen, vorstehend beschriebenen Weise gewinnen. Das Rohprodukt wurde an Silicagel (5% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, und man isolierte das Amin 182 (2,95 g) als Öl, das aus der vorgehenden Stufe eine geringe Menge Triphenylphosphinoxid als Verunreinigung enthielt. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,82 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 4,81 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 4,77 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 4,09–4,04 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,47 und 3,44 (m überlappt s, 4H); 2,94–2,86 (m, 2H); 2,36–2,24 (m, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 165,9, 137,3, 128,2, 96,5, 79,3, 61,5, 55,7, 55,6, 51,9, 29,5.

Beispiel 64

[0294] N-Tritylaziridin 183: Man löste das Amin 182 (2,59 g, 10,2 mmol) in 5% HCl/MeOH (30 mL) und rührte die Lösung 3 h bei Raumtemperatur. Während des einstündigen Rührens fügte man weiteres 5% HCl/MeOH (10 mL) zu, dampfte das Lösungsmittel ab und erhielt nach Behandlung im Hochvakuum 2,52 g des HCl-Salzes als gelbbraunen Feststoff. Zu einer Suspension des HCl-Salzes in CH₂Cl₂ (50 mL) gab man bei 0°C Triethylamin (3,55 mL, 25,5 mmol) und anschließend auf einmal festes Tritylchlorid (5,55 g, 12,8 mmol). Das Gemisch wurde 1 h bei 0°C gerührt und danach unter 2 stündigem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Man kühlte die Umsetzung auf 0°C, versetzte mit Triethylamin (3,6 mL, 25,5 mmol), Methansulfonylchlorid (0,97 mL, 12,5 mmol), rührte das Gemisch 1 h bei 0°C und 22 h bei Raumtemperatur. Die Reaktion wurde abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen Diethylether (200 mL) und Wasser (200 mL) verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser (200 mL) gewaschen, und die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (100 mL), gesättigtem NaCl (200 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Silicagel (1/1-Hexan/CH₂Cl₂) gereinigt, und man erhielt das N-Tritylaziridin 183 (3,84 g, 86%) als weißen Schaum: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,4–7,23 (m, 16H), 4,32 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,06 (dt, 1H, J = 1,8, 17,1 Hz); 2,94–2,86 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 1,85 (t, 1H, J = 5,0 Hz).

Beispiel 65

[0295] Verbindung 190: Eine Lösung des N-Tritylaziridins 183 (100 mg, 0,23 mmol), Cyclohexanol (2 mL) und Bortrifluoridetherat (42 µL, 0,35 mmol) wurde 1,25 h auf 70°C erwärmt und danach eingeeengt. Man löste den Rückstand in Pyridin (2 mL) und versetzte mit Acetanhydrid (110 µL, 1,15 mmol) und einer katalytischen Menge DMAP. Nach 3 stündigem Rühren bei Raumtemperatur dampfte man die Umsetzung ein. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und 5%iger Zitronensäure verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem NaHCO₃ und gesättigtem NaCl gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes an Silicagel (1/1-Hexan/Ethylacetat) ergab die Verbindung 190 (53 mg, 69%) als Feststoff: Schmp. 105–107°C,

(Ethylacetat/Hexan); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,78 (m, 1H); 6,11 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz); 4,61 (m, 1H); 4,32–4,23 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,44–3,28 (m, 2H); 2,85 (dd, 1H, $J = 5,7, 17,6$ Hz); 2,28–2,17 (m, 1H); 2,04 (s, 3H); 1,88–1,19 (m, 10H).

Beispiel 66

[0296] Verbindung 191: Man versetzte eine Lösung der Verbindung 190 (49 mg, 0,15 mmol) in THF mit Triphenylphosphin (57 mg, 0,22 mmol) und Wasser (270 μL) und erhitze die Lösung 10 h auf 50°C . Man engte die Umsetzung ein, löste den Rückstand in Ethylacetat, trocknete (Na_2SO_4), filtrierte und dampfte ab. Die Reinigung des Rohproduktes an Silicagel (1/1-Methanol/Ethylacetat) ergab das Amin (46 mg) als hellgelben Feststoff. Zu der Lösung des Amins in THF (1,5 m) gab man 1,039 N KOH-Lösung (217 μL) und Wasser (200 μL). Das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 0°C gekühlt und mit IR 120 Ionenaustauscharz auf pH 6–6,5 angesäuert. Man filtrierte das Harz ab, wusch mit Methanol und engte das Filtrat ein. Der feste Rückstand wurde in Wasser gelöst und über eine C-18 Umkehrphasensäule (4×1 cm) an Silicagel mit Wasser und anschließend mit 2,5% Acetonitril/Wasser als Eluent filtrierte. Produktfraktionen wurden vereint und eingeeengt, der Rückstand wurde in Wasser gelöst und gefriergetrocknet, wobei man die Aminosäure 191 (28 mg) als weißen Feststoff erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 6,47 (br s, 1H); 4,80 (br d, 1H); 4,00 (dd, 1H, $J = 8,9, 11,6$ Hz); 3,59–3,50 (m, 2H); 2,87 (dd, 1H, $J = 5,5, 17,2$ Hz); 2,06 (s, 3H); 1,90–1,15 (zahlreiche m, 10H);

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Ber.: C 57,31 H 8,34 N 8,91

Gef.: C 57,38 H 8,09 N 8,77

Beispiel 67

[0297] Bis-Bocguanidinoester 201: Gemäß dem Verfahren von Kim und Qian, "Tetrahedron Lett.", 34: 7677 (1993). Eine auf 0°C gekühlte Lösung des Amins 200 (529 mg, 1,97 mmol), das nach dem Verfahren des Beispiels 109 hergestellt wurde, bis-Bocthioharnstoff (561 mg, 2,02 mmol) und Et_3N (930 μL) in trockenem DMF (5,0 mL) wurde auf einmal mit HgCl_2 (593 mg, 2,18 mmol) versetzt. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde 45 min bei 0°C und anschließend 15 min bei Raumtemperatur gerührt, danach verdünnte man die Umsetzung mit EtOAc und filtrierte über eine Celite-Einlage. Einengen im Vakuum sowie Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (10% Hexan in Ethylacetat) ergaben 904 mg (90%) 201 als helles Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 11,39 (s, 1H); 8,63 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,89 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz); 6,46 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,43–4,32 (m, 1H); 4,27–4,17 (m, 1H); 4,13–4,06 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,67–3,59 (m, 1H); 2,83 (dd, 1H, $J = 5,1, 17,7$ Hz); 2,45–2,33 (m, 1H); 1,95 (s, 3H); 1,65–1,50 (m, 2H); 1,45 (s, 18H); 0,90 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Beispiel 68

[0298] Carbonsäure 202: Man gab wässriges KOH (3,45 mL einer 1,039 N Lösung) zu einer Lösung des Methylesters 201 (904 mg, 1,77 mmol) in THF (10 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 0°C gekühlt und mit Amberlite IR-120 (H^+) saurem Harz auf pH 4,0 angesäuert. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die freie Säure als fahl weißlichen Schaum, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Umsetzung verwendet wurde.

Beispiel 69

[0299] Guanidincarbonsäure 203: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung der Bis-Bocguanidinylsäure 202 (roh aus vorstehender Reaktion) in CH_2Cl_2 (40 mL) fügte man reine Trifluoressigsäure (25 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0°C und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Einengen im Vakuum ergab einen hellorangen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenen Fraktionen wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 495 mg (68%, 2 Stufen) der Guanidincarbonsäure 203 als Trifluoressigsäuresalz erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,66 (s, 1H); 4,29 (bd, 1H, $J = 9,0$ Hz); 4,01 (dd, 1H, $J = 10,8, 10,8$ Hz); 3,87–3,79 (m, 1H); 3,76–3,67 (m, 1H); 3,60–3,50 (m, 1H); 2,83 (dd, 1H, $J = 5,1, 17,4$ Hz); 2,47–2,36 (m, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,65–1,50 (m, 2H); 0,90 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz);

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_4\text{F}_3$

Ber.: C 43,69 H 5,62 N 13,59

Gef.: C 43,29 H 5,90 N 13,78

Beispiel 70

[0300] Formamidincarbonsäure 204: Eine Lösung der Aminosäure 102 (25 mg, 0,10 mmol, nach dem Verfahren des Beispiels 110 hergestellt) in Wasser (500 μ L) wurde bei 0–5°C mit 1,0 N NaOH auf einen pH von 8,5 eingestellt. Man gab auf einmal Benzylformimidathydrochlorid (45 mg, 0,26 mmol) zu und rührte das Reaktionsgemisch 3 h bei dieser Temperatur, wobei man mit 1 N NaOH den pH auf 8,5–9,0 hielt. Die Umsetzung wurde danach im Vakuum eingeeengt und durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 4,0 mg (13%) der Formamidincarbonsäure 204 erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 7,85 (s, 1H); 6,53 (bd, 1H, $J = 7,8$ Hz); 4,32–4,25 (bm, 1H); 4,10–3,97 (m, 1H); 3,76–3,67 (m, 2H); 3,57–3,49 (m, 1H); 2,86–2,81 (m, 1H); 2,55–2,40 (m, 1H); 2,04 (s, 3H); 1,65–1,50 (m, 2H); 0,90 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

Beispiel 71

[0301] Aminosäure 206: Zu einer Lösung des Aminomethylesters 205 (84 mg, 0,331 mmol, in Beispiel 107 hergestellt) in THF (1,0 mL) fügte man wässriges KOH (481 μ L einer 1,039 N Lösung). Man rührte das Reaktionsgemisch 2,5 h bei Raumtemperatur und säuerte mit Amberlite IR-120 (H^+) saurem Harz auf pH 6,5 an. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die Aminosäure als weißen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 59 mg (74%) der Aminosäure 206 erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 6,60 (bd, 1H, $J = 1,8$ Hz); 4,01–3,95 (m, 1H); 3,71–3,60 (m, 2H); 3,50–3,42 (m, 1H); 3,05–2,85 (m, 2H); 2,39–2,28 (m, 1H); 1,70–1,55 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Beispiel 72

[0302] Trifluoracetamid 207: Zu einer entgasten Lösung der Aminosäure 206 (59 mg, 0,246 mmol) in trockenem Methanol (1,0 mL) fügte man unter Argon Et_3N (35 μ L) und anschließend Methyltrifluoracetat (35 μ L). Man rührte die Umsetzung eine Woche bei Raumtemperatur und engte dann ein. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum belegte eine 40%ige Umsetzung. Das Rohprodukt wurde wieder in trockenem Methanol (1,0 mL), Methyltrifluoracetat (1,0 mL) und Et_3N (0,5 mL) gelöst und 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung wurde danach im Vakuum eingeeengt und in 50%igem wässrigen THF (2,0 mL) gelöst, mit Amberlite IR-120 (H^+) saurem Harz auf pH 4 angesäuert und filtriert. Einengen ergab die rohe Trifluoracetamidcarbonsäure, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

Beispiel 73

[0303] Aminosäure 208: Bei Raumtemperatur versetzte man eine Lösung des Azids 207 (roh, aus vorstehender Reaktion) in THF (2,0 mL) und Wasser (160 μ L) mit Triphenylphosphin (225 mg) auf Polymerträger. Nach 20 stdg. Rühren filtrierte man das Polymer ab und wusch mit Methanol. Einengen im Vakuum ergab einen fahl weißlichen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 6,5 mg (9%) der Trifluoracetamidaminosäure 208 erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,59 (bs, 1H); 4,40–4,30 (m, 1H); 4,26 (t, 1H, $J = 10,1$ Hz); 3,80–3,66 (m, 2H); 3,56–3,47 (m, 1H); 2,96 (bdd, 1H, $J = 5,4, 17,7$ Hz); 2,58–2,45 (m, 1H); 1,62–1,50 (m, 2H); 0,89 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Beispiel 74

[0304] Methylsulfonamidmethylester 209: Zu einer Lösung des Amins 205 (58 mg, 0,23 mmol, im Beispiel 107 hergestellt), Et_3N (97 μ L) und einer katalytischen Menge DMAP (einige Kristalle) in CH_2Cl_2 (1,0 mL) gab man bei 0°C Methansulfonylchlorid (19 μ L). Nach 30 min erwärmte man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und rührte eine weitere Stunde. Einengen im Vakuum und anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (50% Hexan in Ethylacetat) ergaben 61 mg (79%) des Sulfonamids 209. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,87 (t, 1H, $J = 2,3$ Hz); 5,08 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 4,03–3,90 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,75–3,45 (m, 4H); 3,14 (s, 3H); 2,95 (dd, 1H, $J = 5,2, 17,3$ Hz); 2,42–2,30 (m, 1H); 1,75–1,55 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Beispiel 75

[0305] Aminoester 210: Bei Raumtemperatur versetzte man eine Lösung des Azids 209 (61 mg, 0,183 mmol)

in THF (2,0 mL) und Wasser (118 µL) mit Triphenylphosphin auf Polymerträger (170 mg). Nach 17,5 stdg. Rühren filtrierte man das Polymer ab und wusch es mit Methanol. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an einer kurzen Silicagelsäule (100% Methanol) ergaben 45 mg (80%) des Aminoesters 210 als fahl weißlichen Schaum. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (s, 1H); 3,94 (bd, 1H, J = 7,8 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,74–3,60 (m, 2H); 3,55–3,45 (m, 1H); 3,25–3,15 (m, 1H); 3,11 (s, 3H); 2,94–2,85 (m, 1H); 2,85 (bs, 2H); 2,22–2,10 (m, 1H); 1,70–1,56 (m, 2H); 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Beispiel 76

[0306] Aminosäure 211: Eine Lösung des Methylesters 210 (21 mg, 0,069 mmol) in THF (200 µL) wurde mit wässrigem KOH (135 µL einer 1,039 N Lösung) versetzt. Man rührte das Reaktionsgemisch 40 min bei Raumtemperatur und neutralisierte mit Amberlite IR-120 (H⁺) saurem Harz auf pH 7,0. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die Aminosäure als fahl weißlichen Feststoff, der durch C₁₈-Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 3,5 mg (17%) der Aminosäure 211 erhielt. ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 6,60 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 4,30–4,20 (m, 1H); 3,84–3,75 (m, 1H); 3,68–3,58 (m, 1H); 3,60–3,40 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 2,96–2,88 (m, 1H); 2,55–2,45 (m, 1H); 1,72–1,59 (m, 2H); 0,93 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

Beispiel 77

[0307] Bis-Bocguanidinoester 212: Gemäß dem Verfahren von Kim und Qian, "Tetrahedron Lett.", 34: 7677 (1993). Man fügte HgCl₂ (30 mg, 0,11 mmol) auf einmal zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Amins 210 (31 mg, 0,101 mmol), Bis-Boc-Thioharnstoffs (28,5 mg, 0,103 mmol) und Et₃N (47 µL) in trockenem DMF (203 µL). Man rührte das heterogene Reaktionsgemisch 30 min bei 0°C und anschließend 30 min bei Raumtemperatur, verdünnte danach mit EtOAc und filtrierte über eine Celite-Einlage. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (40% Hexan in Ethylacetat) ergaben 49 mg (89%) 212 als helles Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11,47 (s, 1H); 8,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,87 (s, 1H); 6,01 (bs, 1H); 4,50–4,35 (m, 1H); 4,04 (bd, 1H, J = 8,4 Hz); 3,76 (s, 3H); 3,70–3,60 (m, 1H); 3,53–3,45 (m, 2H); 3,02 (s, 3H); 2,85 (dd, 1H, J = 5,3, 17,3 Hz); 2,42–2,30 (m, 1H); 1,66–1,55 (m, 2H); 1,49 (s, 9H); 1,48 (s, 9H); 0,93 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Beispiel 78

[0308] Carbonsäure 213: Man gab zu einer Lösung des Methylesters 212 (49 mg, 0,090 mmol) in THF (1,0 mL) wässriges KOH (260 µL einer 1,039 N Lösung). Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 0°C gekühlt und mit Amberlite IR-120 (H⁺) saurem Harz auf pH 4,0 angesäuert. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die freie Säure als fahl weißlichen Schaum, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wurde.

Beispiel 79

[0309] Guanidincarbonsäure 214: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung der Bis-Bocguanidinylsäure 213 (roh aus vorstehender Reaktion) in CH₂Cl₂ (2,0 mL) fügte man reine Trifluoressigsäure (2,0 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0°C und anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Einengen im Vakuum ergab einen hellorangen Feststoff, der durch C₁₈-Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenen Fraktionen wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 10 mg (25%, 2 Stufen) der Guanidincarbonsäure 214 erhielt. ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 6,60 (bs, 1H); 4,22 (bd, 1H, J = 9,0 Hz); 3,82–3,66 (m, 2H); 3,65–3,54 (m, 1H); 3,43 (bt, 1H, J = 9,9 Hz); 3,15 (s, 3H); 2,82 (dd, 1H, J = 5,0, 17,5 Hz); 2,48–2,30 (m, 1H); 1,71–1,58 (m, 2H); 0,93 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Beispiel 80

[0310] Propionamidmethylester 215: Man gab Propionylchlorid (96 µL, 1,1 mmol) zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Amins 205 (178 mg, 0,70 mmol, im Beispiel 107 hergestellt) und Pyridin (1,5 mL) in CH₂Cl₂ (2,0 mL). Nach 30 min bei 0°C wurde die Umsetzung eingeeengt und zwischen Ethylacetat und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und sukzessive mit gesättigtem Natriumbicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (40% Hexan in Ethylacetat) ergaben 186 mg (86%) des Propionamidmethylesters 215 als blassgelben Feststoff. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,86 (t, 1H, J = 2,3 Hz); 5,72 (bd, 1H,

$J = 7,8 \text{ Hz}$; 4,52–4,49 (m, 1H); 4,25–4,15 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,65–3,37 (komplexes m, 3H); 2,87 (dd, 1H, $J = 5,7, 17,7 \text{ Hz}$); 2,28 (q, 2H, $J = 7,5 \text{ Hz}$); 2,25–2,20 (m, 1H); 1,65–1,50 (m, 2H); 1,19 (t, 3H, $J = 7,5 \text{ Hz}$); 0,92 (t, 3H, $J = 7,5 \text{ Hz}$).

Beispiel 81

[0311] Aminomethylester 216: Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung des Azids 215 (186 mg, 0,60 mmol) in THF (5,0 mL) und Wasser (400 μL) mit Triphenylphosphin auf Polymerträger (560 mg) versetzt. Nach 21 stdg. Rühren filtrierte man das Polymer ab und wusch es mit Methanol. Einengen im Vakuum ergab den rohen Aminoester 216, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

Beispiel 82

[0312] Aminosäure 217: Eine Lösung des Methylesters 216 (roh aus vorstehender Reaktion) in THF (500 μL) wurde mit wässrigem KOH (866 μL einer 1,039 N Lösung) versetzt. Man rührte das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur und neutralisierte mit Amberlite IR-120 (H^+) saurem Harz auf pH 7,0. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die Aminosäure als fahl weißlichen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 49 mg (31%, 2 Stufen) der Aminosäure 217 erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,54 (s, 1H); 4,25 (bd, 1H, $J = 8,7 \text{ Hz}$); 4,13 (dd, 1H, $J = 9,0, 11,3 \text{ Hz}$); 3,74–3,60 (m, 1H); 3,61–3,40 (m, 2H); 2,85 (dd, 1H, $J = 5,9, 17,1 \text{ Hz}$); 2,55–2,40 (m, 1H); 2,35 (q, 2H, $J = 7,5 \text{ Hz}$); 1,65–1,45 (m, 2H); 1,13 (t, 3H, $J = 7,5 \text{ Hz}$); 0,88 (t, 3H, $J = 7,5 \text{ Hz}$).

Beispiel 83

[0313] (Monomethyl)bis-Bocguanidinoester 218: 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (38 mg) und Et_3N (56 μL) wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Amins 200 (51 mg, 0,19 mmol) und (Monomethyl)bis-Bocthioharnstoff (36 mg, 0,19 mmol) in trockenem DMF (1,0 mL) gegeben. Nach 1,5 h bei Raumtemperatur fügte man auf einmal HgCl_2 (~75 mg, Überschuss) zu. Man rührte das heterogene Reaktionsgemisch 45 min, verdünnte mit Ethylacetat und filtrierte über eine Celite-Einlage. Das Filtrat wurde mit weiterem Ethylacetat verdünnt, mit verdünnter HCl, gesättigtem Bicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (10% Methanol in Ethylacetat) ergaben 13 mg (16%) (Monomethyl)bis-Bocguanidinoester 218 als farblosen Schaum. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,84 (s, 1H); 6,20 (bd, 1H, $J = 5,1 \text{ Hz}$); 5,45 (bs, 1H); 4,25–4,40 (bm, 1H); 4,20–4,05 (bm, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,60–3,50 (m, 1H); 3,43–3,30 (m, 1H); 2,90 (dd, 1H, $J = 5,4, 17,7 \text{ Hz}$); 2,77 (d, 3H, $J = 4,8 \text{ Hz}$); 2,35–2,25 (m, 1H); 1,96 (s, 3H); 1,60–1,50 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 0,91 (t, 3H, $J = 7,2 \text{ Hz}$).

Beispiel 84

[0314] (Monomethyl)bis-Bocguanidinsäure 219: Wässriges KOH (60 μL einer 1,039 N Lösung) wurde zu einer Lösung des Methylesters 218 (13 mg, 0,031 mmol) in THF (500 μL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und danach schonend 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Umsetzung wurde auf 0°C gekühlt und mit Amberlite IR-120 (H^+) saurem Harz auf pH 6,0 angesäuert. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die freie Säure 219, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wurde.

Beispiel 85

[0315] (Monomethyl)guanidinoaminosäure 220: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung der (Monomethyl)bis-Bocguanidinsäure 219 (roh aus vorstehender Reaktion) in CH_2Cl_2 (1,0 mL) fügte man reine Trifluoressigsäure (1,0 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0°C und anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Einengen im Vakuum ergab einen fahl weißlichen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenen Fraktionen wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 4,4 mg (33%, 2 Stufen) der Guanidincarbonsäure 220 erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,52 (bs, 1H); 4,27 (bd, 1H, $J = 8,4 \text{ Hz}$); 4,01 (dd, 1H, $J = 9,2, 10,3 \text{ Hz}$); 3,86–3,75 (m, 1H); 3,75–3,67 (m, 1H); 3,60–3,49 (m, 1H); 2,85 (s, 3H); 2,80 (dd, 1H, $J = 5,1, 17,7 \text{ Hz}$); 2,47–2,37 (m, 1H); 2,04 (s, 3H); 1,64–1,50 (m, 2H); 0,90 (t, 3H, $J = 7,2 \text{ Hz}$).

Beispiel 86

[0316] (R)-Methylpropylester 221: Unter Rühren gab man bei Raumtemperatur unter Argon $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (63 μL , 0,51 mmol) zu einer Lösung des N-Tritylaziridins 183 (150 mg, 0,341 mmol) in (R)-(-)-2-Butanol (1,2 mL). Die fahl weißliche Lösung wurde 2 h auf 70°C erhitzt und anschließendes Einengen im Vakuum ergab einen braunen Rückstand, der in trockenem Pyridin (2,0 mL) gelöst und bei 0°C mit Essigsäureanhydrid (225 μL) und einer katalytischen Menge DMAP (einige Kristalle) behandelt wurde. Man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen, rührte 2 h, engte im Vakuum ein und verteilte sie zwischen Ethylacetat und Kochsalzlösung. Die organische Schicht wurde abgetrennt und sukzessive mit verdünnter HCl, gesättigtem Natriumbicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (50% Hexan in Ethylacetat) ergaben 75 mg (72%) des (R)-Methylpropylesters 221 als fahl weißlichen Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz); 6,14 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz); 4,55 (bd, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,33–4,23 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,56–3,45 (m, 1H); 3,40–3,27 (m, 1H); 2,85 (dd, 1H, $J = 5,5, 17,5$ Hz); 2,30–2,15 (m, 1H); 2,04 (s, 3H); 1,59–1,40 (m, 2H); 1,10 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz); 0,91 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

Beispiel 87

[0317] (R)-Methylpropylaminoester 222: Zu einer Lösung des Azids 221 (75 mg, 0,24 mmol) und Wasser (432 μL) in THF (3,0 mL) gab man in einer Portion Ph_3P (95 mg, 0,36 mmol). Die blassgelbe Lösung wurde danach 10 h auf 50°C erwärmt, abgekühlt und Einengen im Vakuum ergab einen fahl weißlichen Feststoff. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie an Silicagel (50% Methanol in Ethylacetat) ergab 66 mg (97%) des Ammonoesters 222 als fahl weißlichen Feststoff.

Beispiel 88

[0318] Aminosäure 223: Eine Lösung des Methylesters 222 (34 mg, 0,12 mmol) in THF (1,0 mL) wurde mit wässrigem KOH (175 μL einer 1,039 N Lösung) versetzt. Man rührte das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur und säuerte mit Amberlite IR-120 (H^+) saurem Harz auf pH 6,0 an. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die Aminosäure als fahl weißlichen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 11,5 mg (36%) der Aminosäure 223 erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,52 (bs, 1H); 4,28 (bd, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,04 (dd, 1H, $J = 8,8, 11,5$ Hz); 3,74–3,65 (m, 1H); 3,50–3,60 (m, 1H); 2,90 (dd, 1H, $J = 5,5, 17,2$ Hz); 2,50–2,40 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,60–1,45 (m, 2H); 1,14 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz); 0,97 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

Beispiel 89

[0319] Bis-Bocguanidinoester 224: Gemäß dem Verfahren von Kim und Qian, "Tetrahedron Lett.", 34: 7677 (1993). Eine auf 0°C gekühlte Lösung des Amins 222 (32 mg, 0,113 mmol), Bis-Boctioharnstoff (32 mg, 0,115 mmol) und Et_3N (53 μL) in trockenem DMF (350 μL) wurde auf einmal mit HgCl_2 (34 mg, 0,125 mmol) versetzt. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde 45 min bei 0°C und anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt, danach verdünnte man die Umsetzung mit EtOAc und filtrierte über ein Celite-Einlage. Einengen im Vakuum sowie die anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (20% Hexan in Ethylacetat) ergaben 57 mg (96%) 224 als farblosen Schaum. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 11,40 (s, 1H); 8,65 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,82 (s, 1H); 6,36 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,46–4,34 (m, 1H); 4,20–4,10 (m, 1H); 4,10–3,95 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 2,79 (dd, 1H, $J = 5,4, 17,7$ Hz); 2,47–2,35 (m, 1H); 1,93 (s, 3H); 1,60–1,45 (m, 2H); 1,49 (s, 18H); 1,13 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz); 0,91 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Beispiel 90

[0320] Carbonsäure 225: Man gab wässriges KOH (212 μL einer 1,039 N Lösung) zu einer Lösung des Methylesters 224 (57 mg, 0,11 mmol) in THF (1,5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 0°C gekühlt und mit Amberlite IR-120 (H^+) saurem Harz auf pH 4,0 angesäuert. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die freie Säure als fahl weißlichen Schaum, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wurde.

Beispiel 91

[0321] Guanidincarbonsäure 226: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung der Bis-Bocguanidinylsäure 225 (roh

aus vorstehender Reaktion) in CH_2Cl_2 (4,0 mL) fügte man reine Trifluoressigsäure (4,0 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0°C und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Einengen im Vakuum ergab einen blassorangenen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 18,4 mg (40%, 2 Stufen) der Guanidincarbonsäure 226 erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,47 (s, 1H); 4,28 (bd, 1H, $J = 8,4$ Hz); 3,93–3,74 (m, 2H); 3,72–3,63 (m, 1H); 2,78 (dd, 1H, $J = 4,8, 17,4$ Hz); 2,43–2,32 (m, 1H); 1,58–1,45 (m, 2H); 1,13 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz); 0,90 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

Beispiel 92

[0322] (Diethyl)methyletherester 227: Unter Rühren gab man bei Raumtemperatur unter Argon $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,27 mL, 51 mmol) zu einer Lösung des N-Tritylaziridins 183 (15 g, 34 mmol) in 3-Pentanol (230 mL). Die fahl weißliche Lösung wurde 1,75 h auf 70–75°C erhitzt, und anschließendes Einengen im Vakuum ergab einen braunen Rückstand, der in trockenem Pyridin (2,0 mL) gelöst und mit Essigsäureanhydrid (16 mL, 170 mmol) und einer katalytischen Menge DMAP (200 mg) behandelt wurde. Die Umsetzung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingeeengt und zwischen Ethylacetat und 1 M HCl verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und sukzessive mit gesättigtem Natriumbicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (50% Hexan in Ethylacetat) ergaben 7,66 g des (Diethyl)methyletheresters, der aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert wurde: 7,25 g (66%) 227 als farblose Nadeln. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz); 5,92 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 4,58 (bd, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,35–4,25 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,36–3,25 (m, 2H); 2,85 (dd, 1H, $J = 5,7, 17,4$ Hz); 2,29–2,18 (m, 1H); 2,04 (s, 3H); 1,60–1,45 (m, 4H); 0,91 (t, 3H, $J = 3,7$ Hz); 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Beispiel 93

[0323] (Diethyl)methyletheraminoester 228: Zu einer Lösung des Azids 227 (1 g, 3,1 mmol) und Wasser (5,6 mL) in THF (30 mL) gab man in einer Portion Ph_3P (1,21 g, 4,6 mmol). Die blassgelbe Lösung wurde danach 10 h auf 50°C erwärmt, abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der wässrige, ölige Rest wurde zwischen EtOAc und gesättigtem NaCl verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeeengt. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie an Silicagel (50% Methanol in Ethylacetat) ergab 830 mg (90%) des Aminoesters 228 als blassweißen Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,78 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz); 5,68 (bd, 1H, $J = 7,8$ Hz); 4,21–4,18 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,54–3,45 (m, 1H); 3,37–3,15 (m, 2H); 2,74 (dd, 1H, $J = 5,1, 17,7$ Hz); 2,20–2,07 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); 1,69 (bs, 2H, $-\text{NH}_2$); 1,57–1,44 (m, 4H); 0,90 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz); 0,89 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Beispiel 94

[0324] Aminosäure 229: Man versetzte eine Lösung des Methylesters 228 (830 mg, 2,8 mmol) in THF (15 mL) mit wässrigem KOH (4 mL einer 1,039 N Lösung). Das Reaktionsgemisch wurde 40 min bei Raumtemperatur gerührt und mit Dowex 50WX8 saurem Harz auf pH 5,5–6,0 angesäuert. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die Aminosäure als fahl weißlichen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser und anschließend mit 5% CH_3CN /Wasser als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 600 mg (75%) der Aminosäure 229 erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,50 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz); 4,30–4,26 (m, 1H); 4,03 (dd, 1H, $J = 9,0, 11,7$ Hz); 3,58–3,48 (m, 2H); 2,88 (dd, 1H, $J = 5,4, 16,8$ Hz); 2,53–2,41 (m, 1H); 1,62–1,40 (m, 4H); 0,90 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz); 0,85 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Beispiel 95

[0325] t-Amyletherester 230: Unter Rühren gab man bei Raumtemperatur unter Argon $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (43 μL , 0,35 mmol) zu einer Lösung des N-Tritylaziridins 183 (104 mg, 0,24 mmol) in t-Amylalkohol (2,5 mL). Die fahl weißliche Lösung wurde 3 h auf 75°C erhitzt, und anschließendes Einengen im Vakuum ergab einen braunen Rückstand, der in trockenem Pyridin (2,0 mL) gelöst und mit Essigsäureanhydrid (250 μL) und einer katalytischen Menge DMAP (einige Kristalle) behandelt wurde. Die Umsetzung wurde 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingeeengt und zwischen Ethylacetat und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und sukzessive mit verdünnter HCl, gesättigtem Natriumbicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (50% Hexan in Ethylacetat) ergaben 27 mg (35%) des t-Amyletheresters 230 als blassorangenes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,72 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz); 5,83 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 4,71 (bd, 1H, $J = 8,1$ Hz);

4,45–4,35 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,27–3,17 (m, 1H); 2,84 (dd, 1H, $J = 5,7, 17,4$ Hz); 2,27–2,15 (m, 1H); 2,05 (s, 3H); 1,57–1,47 (m, 2H); 1,19 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 0,90 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Beispiel 96

[0326] t-Amyletheraminoester 231: Zu einer Lösung des Azids 230 (27 mg, 0,083 mmol) und Wasser (160 μ L) in THF (1,5 mL) gab man in einer Portion Ph_3P (35 mg, 0,133 mmol). Die blassorange Lösung wurde danach 10 h auf 50°C erwärmt, abgekühlt und im Vakuum zu einem fahl weißlichen Feststoff eingengt. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie an Silicagel (50% Methanol in Ethylacetat) ergab 20 mg (82%) des Aminoesters 231 als helles Öl

Beispiel 97

[0327] Aminosäure 232: Man versetzte eine Lösung des Methylesters 231 (20 mg, 0,068 mmol) in THF (1,0 mL) mit wässrigem KOH (131 μ L einer 1,039 N Lösung). Das Reaktionsgemisch wurde 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Amberlite IR-120 (H^+) saurem Harz auf pH 5,0 angesäuert. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die Aminosäure als fahl weißlichen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man 8,6 mg (45%) der Aminosäure 232 erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,47 (bs, 1H); 4,42 (bd, 1H, $J = 8,1$ Hz); 3,97 (dd, 1H, $J = 8,4, 11,4$ Hz); 3,65–3,54 (m, 1H); 2,88 (dd, 1H, $J = 5,5, 17,3$ Hz); 2,51–2,39 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 1,61–1,46 (m, 2H); 1,23 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 0,86 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Beispiel 98

[0328] n-Propylthioetherester 233: Unter Rühren gab man bei Raumtemperatur unter Argon $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (130 μ L, 1,06 mmol) zu einer Lösung des N-Tritylaziridins 183 (300 mg, 0,68 mmol) in 1-Propanthiol (8,0 mL). Die fahl weißliche Lösung wurde danach 45 min auf 65°C erhitzt, eingengt und zwischen Ethylacetat und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit gesättigtem Natriumbicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (30% Hexan in Ethylacetat) ergaben 134 mg (73%) des n-Propylthioetheresters 233 als helles Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,87 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz); 3,77 (s, 3H); 3,48–3,38 (m, 1H); 3,22–3,18 (m, 1H); 2,93 (dd, 1H, $J = 5,4, 17,4$ Hz); 2,80 (t, 1H, $J = 9,9$ Hz); 2,51 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 2,32–2,20 (m, 1H); 1,96 (bs, 2H, $-\text{NH}_2$), 1,69–1,56 (m, 2H); 1,00 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Beispiel 99

[0329] n-Propylthioetherazidoester 234: Reines Acetylchlorid (60 μ L, 0,84 mmol) wurde zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Amins 233 (134 mg, 0,50 mmol) in Pyridin (1,5 mL) gegeben. Nach 1 stdg. Rühren erwärmte man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und rührte weitere 15 min. Die Umsetzung wurde eingengt, und zwischen Ethylacetat und Kochsalzlösung verteilt und sukzessive mit verdünnter HCl, Wasser, gesättigtem Natriumbicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (30% Hexan in Ethylacetat) ergaben 162 mg (100%) des n-Propylthioetherazidoesters 234 als blassgelben Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,90 (t, 1H, $J = 2,7$ Hz); 5,87 (bd, 1H, $J = 7,8$ Hz); 4,07–3,98 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,65–3,55 (m, 1H); 2,95–2,85 (m, 1H); 2,60–2,45 (m, 2H); 2,30–2,18 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 1,65–1,53 (m, 2H); 0,98 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Beispiel 100

[0330] n-Propylthioetheraminoester 235: Das Azid 234 (130 mg, 0,416 mmol) in Ethylacetat (10 mL) wurde bei Raumtemperatur 18 h über dem Lindlar-Katalysator (150 mg) hydriert (1 Atmosphäre). Der Katalysator wurde anschließend über eine Celite-Einlage filtriert und mit heißem Ethylacetat und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum sowie anschließende Flash-Chromatographie des orangen Rückstandes ergaben 62 mg (53%) des n-Propylthioetheraminoesters 235. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,88 (t, 1H, $J = 2,7$ Hz); 5,67 (bd, 1H, $J = 8,7$ Hz); 3,76 (s, 3H); 3,75–3,65 (m, 1H); 3,45–3,35 (bm, 1H); 3,05–2,95 (m, 1H); 2,87–2,78 (m, 1H); 2,56–2,40 (m, 2H); 2,18–2,05 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,65–1,50 (m, 2H); 1,53 (bs, 2H, $-\text{NH}_2$); 0,98 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Beispiel 101

[0331] Verbindung 240: Eine Suspension von Chinasäure (103 g), 2,2-Dimethoxypropan (200 mL) und Toluolsulfonsäure (850 mg) in Aceton (700 mL) wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Unter vermindertem Druck wurden Lösungsmittel und überschüssige Reagentien abgezogen. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 2/1–1,5/1) ergab das Lacton 240 (84 g, 73%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,72 (dd, $J = 2,4, 6,1$ Hz, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 2,67 (m, 2H); 2,4–2,2 (m, 3H); 1,52 (s, 3H); 1,33 (s, 3H). Bei 4 stündigem Rückfluss kochen, anschließender wässriger Aufarbeitung (Verteilung zwischen Ethylacetat/Wasser) sowie Umkristallisation des Rohproduktes aus Ethylacetat/Hexan) erhielt man das Lacton 240 in 71%iger Ausbeute.

Beispiel 102

[0332] Verbindung 241: In einer Portion fügte man Natriummethoxid (4,37 M, 46,5 mL, 203 mmol) zu einer Lösung des Lactons 240 (43,5 g, 203 mmol) in Methanol (1200 mL). Man rührte das Gemisch 3 h bei Raumtemperatur und quenchte danach mit Essigsäure (11,62 mL). Das Methanol wurde unter vermindertem Druck abgezogen. Man verdünnte das Gemisch mit Wasser und extrahierte mit EtOAc (3 \times). Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser (1 \times) und Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 1/1 zu 1/4) ergab das Diol (43,4 g, 87%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,48 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,99 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,34 (s, 1H); 2,26 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H); 2,08 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,54 (s, 3H). 1,38 (s, 3H). Alternativ führte das Versetzen des Lactons 240 mit einer katalytischen Menge Natriummethoxid (1 mol%) in Ethanol und Kristallisation des Rohproduktes aus Ethylacetat/Hexan zum entsprechenden Ethylester in 67%iger Ausbeute. Aus der Mutterlauge (bestehend aus Ausgangsmaterial und Produkt) ließ sich ein Rückstand gewinnen, der erneut den gleichen Reaktionsbedingungen unterworfen wurde, und man isolierte nach der Kristallisation weiteres Produkt. Die Gesamtausbeute betrug 83%.

Beispiel 103

[0333] Verbindung 242: Man fügte Tosylchlorid (27,7 g, 145 mmol) zu einer Lösung des Diols 241 (29,8 g, 121 mol) und 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin (500 mg) in Pyridin (230 mL). Das Gemisch wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt, und das Pyridin wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc (3 \times) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser (2 \times) und Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 2/1–1/1) ergaben das Tosylat 242 (44,6 g, 92%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 4,76 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,05 (dd, $J = 5,5, 7,5$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,24 (m, 2H); 1,96 (m, 1H); 1,26 (s, 3H); 1,13 (s, 3H). Der entsprechende Ethylester der Verbindung 241 wurde bei 0°C mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin in CH_2Cl_2 versetzt, und man erhielt das Mesylatderivat nach wässriger Aufarbeitung in quantitativer Ausbeute. Man verwendete das Mesylat direkt ohne weitere Reinigung.

Beispiel 104

[0334] Verbindung 243: Bei -78°C gab man zu einer Lösung des Tosylats 242 (44,6 g, 111,5 mmol) in CH_2Cl_2 (450 mL) Pyridin (89 mL) und im Anschluss daran langsam SO_2Cl_2 (26,7 mL, 335 mmol). Das Gemisch wurde 5 h bei -78°C gerührt und danach tropfte man Methanol (45 mL) zu. Man erwärmte das Gemisch auf Raumtemperatur und rührte 12 h. Ethylacetat wurde zugefügt, und das Gemisch wurde mit Wasser (3 \times) und Kochsalzlösung (1 \times) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen ergab die Zwischenverbindung als Öl (44,8 g). Zu einer Lösung der Zwischenverbindung (44,8 g, 111,5 mmol) in MeOH (500 mL) fügte man TsOH (1,06 g, 5,6 mmol). Man erhitze das Gemisch 4 h unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und das Methanol wurde unter vermindertem Druck entfernt. Man fügte frisches Methanol (500 mL) zu und erhitze das ganze Gemisch weitere 4 h unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und das Methanol wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 3/1–1/3) ergab ein Gemisch der zwei Isomeren (26,8 g). Die Umkristallisation aus EtOAc/Hexan ergab das reine, erwünschte Produkt 243 (20,5 g, 54%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 6,84 (m, 1H); 4,82 (dd, $J = 5,8, 7,4$ Hz, 1H); 4,50 (m, 1H); 3,90 (dd, $J = 4,4, 8,2$ Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,79 (dd, $J = 5,5, 18,2$ Hz, 1H); 2,42 (dd, $J = 6,6, 18,2$ Hz, 1H). Das entsprechende Mesylat-Ethylester-Derivat der Verbindung 242 wurde auf die gleiche Weise, wie beschrieben, behandelt. Das Entfernen der Acetonid-Schutzgruppe gelang mit Essigsäure in Ethanol unter Rückfluss, und man erhielt das Diol in 39%iger Ausbeute durch direkte Ausfällung mit Ether aus dem rohen Reaktionsge-

misch.

Beispiel 105

[0335] Verbindung 1: Zu einer Lösung des Diols 243 (20,0 g, 58,5 mmol) in THF (300 mL) fügte man bei 0°C DBU (8,75 mL, 58,5 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 12 h gerührt. Das Lösungsmittel (THF) wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 1/3) ergab das Epoxid 1 (9,72 g, 100%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,72 (m, 1H); 4,56 (td, J = 2,6, 10,7 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,56 (m, 2H); 3,0 (d, J = 21 Hz, 1H); 2,50 (d, J = 20 Hz, 1H); 2,11 (d, J = 10,9 Hz, 1H). Das entsprechende Mesylat-Ethylester-Derivat der Verbindung 243 wurde auf die gleiche Weise, wie beschrieben, behandelt, und man erhielt das Epoxid in fast quantitativer Ausbeute.

Beispiel 106

[0336] Aziridin 244: Eine Lösung des Allylethers 4 (223 mg, 1,07 mmol) und Lindlar-Katalysator (200 mg) in absolutem Ethanol (8,0 mL) wurde 50 min bei Raumtemperatur mit Wasserstoffgas (1 Atmosphäre) versetzt. Der Katalysator wurde anschließend über eine Celite-Einlage abfiltriert und mit heißem Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab ~230 mg 244 als blassgelbes Öl, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

Beispiel 107

[0337] Azidoamin 205: Unter Argon wurden rohes Aziridin 244 (230 mg), Natriumazid (309 mg, 4,75 mmol) und Ammoniumchlorid (105 mg, 1,96 mmol) in trockenem DMF (10 mL) 16 h auf 70°C erhitzt. Die Umsetzung wurde abgekühlt, zur Entfernung von Feststoffen über eine Glasfilternutsche filtriert und zwischen Ethylacetat und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Einengen im Vakuum und im Anschluss daran Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (10% Hexan in Ethylacetat) ergaben 154 mg (57%, 2 Stufen) 205 als gelbes, viskoses Öl, das für die nächste Reaktion ausreichend rein war.

Beispiel 108

[0338] N-Acetylazid 245: Man fügte Acetylchlorid (70 µL, 0,98 mmol) zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Amins 205 (154 mg, 0,61 mmol) und Pyridin (1,3 mL) in CH₂Cl₂ (4,0 mL). Nach 1,5 h bei 0°C wurde die Umsetzung eingeeengt und zwischen Ethylacetat und Kochsalzlösung verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und sukzessive mit gesättigtem Natriumbicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Einengen im Vakuum und im Anschluss daran Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (Ethylacetat) ergaben 167 mg (93%) 245 als blassgelben Feststoff.

Beispiel 109

[0339] Aminoester 200: Triphenylphosphin (1,7 g, 6,48 mmol) wurde in mehreren Portionen zu einer Lösung von 245 (1,78 g, 6,01 mmol) in THF (40 mL) und Wasser (1,5 mL) gefügt. Die Umsetzung wurde 42,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Flüchtige Bestandteile wurden im Vakuum entfernt, und der rohe Feststoff wurde an Silicagel absorbiert und durch Flash-Chromatographie an Silicagel (100% Ethylacetat, dann 100% Methanol) gereinigt, wobei man 1,24 g (77%) 200 als fahl weißlichen Feststoff erhielt.

Beispiel 110

[0340] Aminosäure 102: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Methylesters 200 (368 mg, 1,37 mmol) in THF (4,0 mL) fügte man wässriges NaOH (1,37 mL einer 1,0 N Lösung). Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei 0°C, 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Amberlite IR-120 (H⁺) saurem Harz auf pH 7,0–7,5 angesäuert. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die Aminosäure als weißen Feststoff, die durch C₁₈-Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem gewünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, und man erhielt 290 mg (83%) der Aminosäure 102.

Beispiel 111

[0341] Aminhydrochlorid 250: Das Amin 228 (15,6 mg, 0,05 mmol) wurde mit 0,1 N HCl versetzt und einge-

engt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und über eine kleine C_{18} -Umkehrphasensäule an Silicagel filtriert. Nach der Gefriertrocknung erhielt man das Hydrochloridsalz 250 (12 mg) als Feststoff: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 6,86 (s, 1H); 4,35 (br d, $J = 9,0$ Hz); 4,06 (dd, 1H, $J = 9,0, 11,6$ Hz); 3,79 (s, 3H); 3,65–3,52 (m, 2H); 2,97 (dd, 1H, $J = 5,5, 17,2$ Hz); 2,58–2,47 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 1,61–1,41 (m, 4H); 0,88 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); 0,84 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

Beispiel 112

[0342] Bis-Bocguanidin 251: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Amins 228 (126 mg, 0,42 mmol), N,N' -bis-tert-Butoxycarbonylthioharnstoff (127 mg, 0,46 mmol) und Triethylamin (123 μL , 0,88 mmol) in DMF (4 mL) fügte man HgCl_2 (125 mg, 0,46 mmol). Das Gemisch wurde 30 min bei 0°C und 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung wurde mit Ethylacetat verdünnt und über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigtem NaCl gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Das Rohprodukt wurde an Silicagel (2/1, 1/1-Hexan/Ethylacetat) gereinigt, und man erhielt bis-Bocguanidin 251 (155 mg, 69%) als Feststoff: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 11,40 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,8 (s, 1H); 6,22 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 4,43–4,34 (m, 1H); 4,19–4,08 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,35 (m, 1H); 2,79 (dd, 1H, $J = 5,4, 17,7$ Hz); 2,47–2,36 (m, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,50, 1,49 (2s, 18 H); 0,89 (m, 6H).

Beispiel 113

[0343] Guanidinosäure 252: Zu einer Lösung des bis-Bocguanidins 251 (150 mg, 0,28 mmol) in THF (3 mL) fügte man 1,039 N KOH-Lösung (337 μL) und Wasser (674 μL). Man rührte das Gemisch 3 h, fügte weitere 1,039 N KOH-Lösung (67 μL) zu und rührte weitere 2 h. Die Umsetzung wurde filtriert, um eine kleine Menge eines dunklen Niederschlages zu entfernen. Das Filtrat wurde auf 0°C gekühlt und mit IR 120 Ionenaustauscharz auf pH 4,5–5,0 angesäuert. Das Harz wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde zu einem Rückstand eingengt, der in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Trifluoressigsäure (3 mL) versetzt wurde. Man rührte die Umsetzung 10 min bei 0°C und anschließend 2,5 h bei Raumtemperatur. Die Lösungsmittel wurden abgedampft, der Rückstand wurde in Wasser gelöst und an einer kurzen C_{18} -Umkehrphasensäule an Silicagel ($3 \times 1,5$ cm) zunächst mit Wasser und anschließend mit 5% Acetonitril/Wasser als Eluent chromatographiert. Produktfraktionen wurden vereint und abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und gefriergetrocknet, wobei man die Guanidinosäure 252 (97 mg, 79%) als weißen Feststoff erhielt.

Beispiel 114

[0344] Azidosäure 260: Zu einer Lösung des Methylesters 227 (268 mg, 0,83 mmol) in THF (7,0 mL) fügte man bei Raumtemperatur wässriges KOH (1,60 mL einer 1,039 N Lösung). Nach 19 stdg. Rühren bei Raumtemperatur säuerte man mit Amberlite IR-120 (H^+) saurem Harz auf pH 4,0 an. Das Harz wurde abfiltriert und mit Wasser und Ethanol gewaschen. Einengen im Vakuum ergab die rohe Azidosäure 260 als blassorangen Schaum, der ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung verwendet wurde.

Beispiel 115

[0345] Azidoethylester 261: Zu einer Lösung der Carbonsäure 260 (roh aus vorstehender Reaktion, geschätzte 0,83 mmol), Ethylalkohol (150 μL) und einer katalytischen Menge DMAP in CH_2Cl_2 (6,0 mL) fügte man bei Raumtemperatur in einer Portion DCC (172 mg, 0,83 mmol). Nach mehreren Minuten bildete sich ein Niederschlag und nach einer weiteren Stunde Rühren wurde die Umsetzung filtriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Einengen im Vakuum ergab einen fahl weißlichen Feststoff, der durch Flash-Chromatographie an Silicagel (50% Hexan in Ethylacetat) gereinigt wurde, und man erhielt 272 mg (96%, es liegt eine geringe Menge an DCU Verunreinigung vor) 261 als weißen Feststoff. Beim Austausch von DCC gegen Diisopropylcarbodiimid betrug die Ausbeute an 261 93%, aber bei Verwendung von DCC wurden vorhandene Harnstoffverunreinigungen durch die chromatographische Reinigung entfernt.

Beispiel 116

[0346] Aminoethylester 262: Man fügte Triphenylphosphin (342 mg, 1,30 mmol) auf einmal zu einer Lösung von 261 (272 mg, 0,80 mmol) in THF (17 mL) und Wasser (1,6 mL). Die Umsetzung wurde auf 10 h auf 50°C erwärmt, abgekühlt und im Vakuum eingengt, wobei man einen blassweißen Feststoff erhielt. Die Reinigung des rohen Feststoffes durch Flash-Chromatographie an Silicagel (50% Methanol in Ethylacetat) ergab 242 mg (96%) des Aminoethylesters 262 als fahl weißen Feststoff. Der Aminoethylester wurde in 3 N HCl gelöst und

gefriergetrocknet, wodurch man das entsprechende wasserlösliche HCl-Salz erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,84 (s, 1H); 4,36–4,30 (br m, 1H); 4,24 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,05 (dd, 1H, $J = 9,0, 11,7$ Hz); 3,63–3,50 (m, 2H); 2,95 (dd, 1H, $J = 5,7, 17,1$ Hz); 2,57–2,45 (m, 1H); 1,60–1,39 (m, 4H); 1,27 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 0,89–0,80 (m, 6H).

Beispiel 117

[0347] Bis-Bocguanidinoethylester 263: Gemäß dem Verfahren von Kim und Qian, "Tetrahedron Lett.", 34: 7677 (1993). HgCl_2 (69 mg, 0,25 mmol) wurde auf einmal zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Amins 262 (72 mg, 0,23 mmol), bis-Boc-Thioharnstoff (66 mg, 0,24 mmol) und Et_3N (108 μL) in trockenem DMF (600 μL) gegeben. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0°C , anschließend 15 min bei Raumtemperatur gerührt, und danach wurde die Umsetzung mit EtOAc verdünnt und über eine Celite-Einlage filtriert. Einengen im Vakuum und im Anschluss daran Flash-Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (20% Hexan in Ethylacetat) ergaben 113 mg (89%) 263 als farblosen Schaum. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 11,41 (s, 1H); 8,65 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 6,83 (s, 1H); 6,22 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 4,46–4,34 (m, 1H); 4,21 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz); 4,22–4,10 (m, 1H); 4,04–4,00 (m, 1H); 3,36 (Quintett, 1H, $J = 5,7$ Hz); 2,78 (dd, 1H, $J = 5,4, 17,7$ Hz); 2,46–2,35 (m, 1H); 1,94 (s, 3H); 1,60–1,40 (m, 4H); 1,49 (s, 9H); 1,50 (s, 9H); 1,30 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,93–0,84 (m, 6H).

Beispiel 118

[0348] Guanidinoethylester 264: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des bis-Bocguanidinylethylesters 263 (113 mg, 0,20 mmol) in CH_2Cl_2 (5,0 mL) fügte man reine Trifluoressigsäure (5,0 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0°C und danach 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend engte man die Umsetzung im Vakuum ein und erhielt einen blassorangenen Feststoff, der durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie mit Wasser als Eluent gereinigt wurde. Fraktionen mit dem erwünschten Produkt wurden vereint und gefriergetrocknet, und man erhielt 63 mg (66%) des Guanidinethylesters 264 als weißen Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,82 (s, 1H); 4,35–4,31 (m, 1H); 4,24 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,95–3,87 (m, 1H); 3,85–3,76 (m, 1H); 3,57–3,49 (m, 1H); 2,87 (dd, 1H, $J = 5,1, 17,7$ Hz); 2,46–2,34 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 1,60–1,39 (m, 4H); 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 0,90–0,80 (m, 6H).

Beispiel 122

[0349] Jede der in Tabelle 50 dargestellten Umsetzungen wurde gemäß Schema 50 durchgeführt. Durchgeführte Reaktionen sind mit einem "✓" gekennzeichnet. Soweit nicht anderweitig in Tabelle 50 vermerkt, wurden die Schritte AA, AB und AC gemäß den Beispielen 92, 93 beziehungsweise 94 durchgeführt, und die Durchführung des Schritts AD erfolgte gemäß der Kombination von Beispiel 112 und 113.

Schema 50

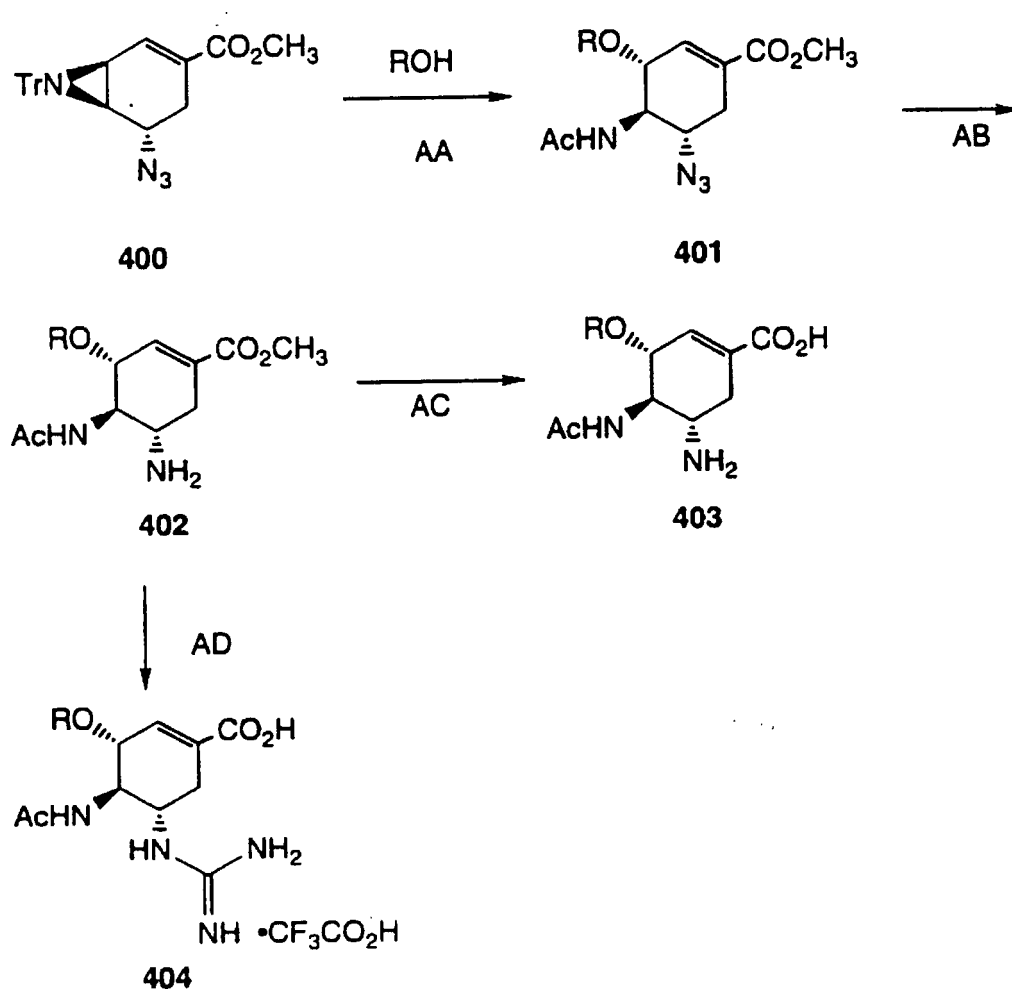




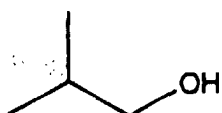
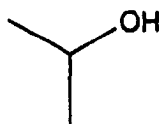
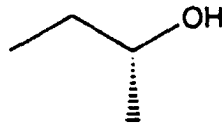



Tabelle 50

ROH	AA	AB	AC	AD
	✓	✓ a,b	✓ c	
	✓	✓ a, d	✓ c, e	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	
	✓	✓ d	✓ c	✓
	✓	✓ f	✓	
	✓ g	✓	✓	✓
	✓ g	✓	✓	✓


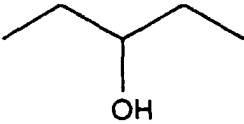
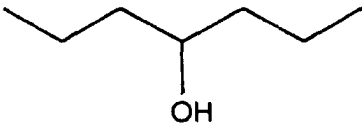
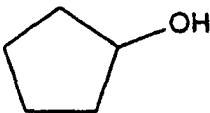
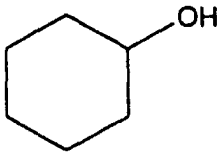
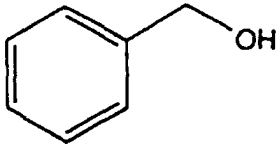
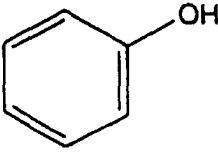
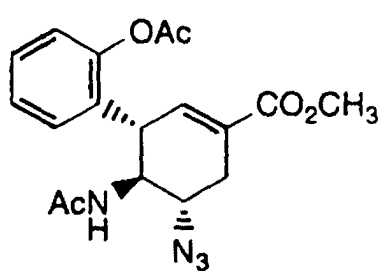
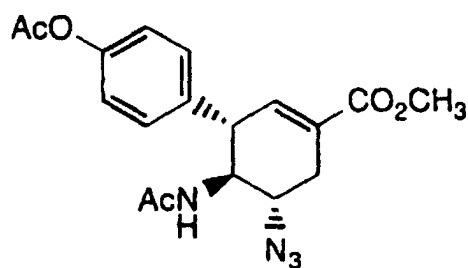
ROH	AA	AB	AC	AD
	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓ h	✓	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓ b, d	✓	✓
	✓ i, j	✓	✓	

Tabelle 50 (Anmerkungen)

- a) Esterhydrolyse vor der Azidreduktion
 b) Azidreduktion mit Ph_3P bei Raumtemperatur
 c) Esterhydrolyse mit wässrigem KOH/MeOH
 d) Azidreduktion mit Ph_3P auf Polymerträger bei Raumtemperatur
 e) isoliert als HCl -Salz
 f) Azidreduktion mit Ph_3P in $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$
 g) Diastereomergemisch, Hauptdiastereomer ist angegeben
 h) Azidreduktion auch mit Me_3P
 i) Aziridinöffnung bei 55°C
 j) C-alkylierte Produkte wurden isoliert

**405****406**

Beispiel 123

[0350] Trifluoracetamid 340: Zu einer Lösung des Amins 228 (100 mg, 0,34 mmol) in CH_2Cl_2 (3,5 mL) fügte man bei 0°C Pyridin (41 μL , 0,51 mmol) und Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) (52 μL , 0,37 mmol) und rührte die Lösung 45 min, wobei man danach weiteres TFAA (0,5 Äquivalente) zugab. Nach 15 min wurde die Reaktion unter vermindertem Druck abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und 1 M HCl verteilt. Man wusch die organische Phase mit gesättigtem NaHCO_3 , gesättigtem NaCl, trocknete (MgSO_4), filtrierte und dampfte ab. Die Chromatographie des Rückstandes an Silicagel (2/1-Hexan/Ethylacetat) ergab das Trifluoracetamid 340 (105 mg, 78%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,64 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz); 6,81 (s, 1H); 6,48 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 4,25–4,07 (m, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,37 (m, 1H); 2,76 (dd, 1H, $J = 4,5, 18,7$ Hz); 2,54 (m, 1H), 1,93 (s, 3H); 1,48 (m, 4H); 0,86 (m, 6H).

Beispiel 124

[0351] N-Methyltrifluoracetamid 341: Zu einer Lösung des Trifluoracetamids 340 (90 mg, 0,23 mmol) in DMF (2 mL) fügte man bei 0°C Natriumhydrid (10 mg, 60%ige Dispersion in Mineralöl, 0,25 mmol). Nach 15 min bei 0°C setzte man Methyljodid (71 μL , 1,15 mmol) zu und rührte die Umsetzung 2 h bei 0°C und 1 h bei Raumtemperatur. Man versetzte mit Essigsäure (28 μL) und dampfte die Lösung ab. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigtem NaCl gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde an Silicagel (1/1-Hexan/Ethylacetat) chromatographiert, und man erhielt N-Methyltrifluoracetamid 341 (81 mg, 87%) als farbloses Glas: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,80 (s, 1H); 6,26 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz); 4,67 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,07 (br s, 3H); 2,60 (m, 2H); 1,91 (s, 3H); 1,48 (m, 4H); 0,87 (m, 6H).

Beispiel 125

[0352] N-Methylamin 342: Zu einer Lösung des N-Methyltrifluoracetamids 341 (81 mg, 0,20 mmol) in THF (3 mL) fügte man 1,04 N KOH (480 μL , 0,50 mmol) und rührte das Gemisch 14 h bei Raumtemperatur. Die Umsetzung wurde mit IR 120 Ionenaustauschharz auf pH~4 angesäuert. Das Harz wurde abfiltriert, mit THF gewaschen, und man engte das Filtrat ein. Man löste den Rückstand in 10% TFA/Wasser (5 mL) und engte ein. Der Rückstand wurde über eine C-18 Umkehrphasensäule (1,5 \times 2,5 cm) an Silicagel mit Wasser als Eluent filtriert. Produktfraktionen wurden vereint und gefriergetrocknet, wobei man N-Methylamin 342 (46 mg, 56%) als weißen Feststoff erhielt: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 6,80 (s, 1H); 4,31 (br d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 4,09 (dd, 1H, $J = 8,9, 11,6$ Hz); 3,53 (m, 2H); 2,98 (dd, 1H, $J = 5,4, 16,9$ Hz); 2,73 (s, 3H); 2,52–2,41 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,61–1,39 (m, 4H); 0,84 (m, 6H).

Beispiel 126

[0353] Verbindung 346: Zu einer Lösung des Epoxids 345 (13,32 g, 58,4 mmol) in 8/1-MeOH/ H_2O (440 mL, V/V) fügte man Natriumazid (19,0 g, 292,0 mmol) und Ammoniumchlorid (2,69 g, 129,3 mmol) und erhitzte das Gemisch 15 h unter Rückfluss. Die Umsetzung wurde abgekühlt, unter vermindertem Druck eingengt und zwischen EtOAc und H_2O verteilt. Die organische Phase wurde sukzessive mit gesättigtem Bicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum sowie die anschließende Flash-Chromatographie an Silicagel (30% EtOAc in Hexan) ergaben 11,81 g (75%) des Azidoalkohols 346 als viskoses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,90–6,86 (m, 1H); 4,80 (s, 2H); 4,32 (bt, 1H, $J = 4,2$ Hz); 4,22 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 3,90–3,74 (überlappendes m, 2H); 3,44 (s, 3H); 2,90 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz); 2,94–2,82 (m, 1H); 2,35–2,21 (m, 1H); 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

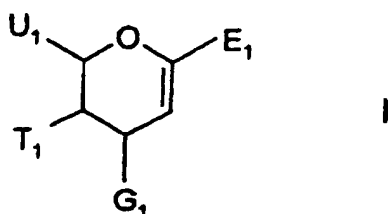
Beispiel 127

[0354] Verbindung 347: Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung des Ethylesters 346 (420 mg, 1,55 mmol) in trockenem THF (8,0 mL) spritzte man tropfenweise DIBAL (5,1 mL einer 1,0 M Lösung in Toluol). Das hellgelbe Reaktionsgemisch wurde 1,25 h bei -78°C gerührt und anschließend langsam durch langsame Zugabe von MeOH (1,2 mL) hydrolysiert. Flüchtige Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und kalter verdünnter HCl verteilt. Man trennte die organische Schicht ab und rückextrahierte die wässrige Schicht mit EtOAc. Die organischen Schichten wurden vereint und sukzessive mit gesättigtem Bicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einengen im Vakuum sowie die anschließende Flash-Chromatographie an Silicagel (20% Hexan in EtOAc) ergaben 127 mg (36%) des Diols 347 als farbloses viskoses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5,83–5,82 (m, 1H); 4,78 (s, 2H); 4,21 (bt, 1H, $J = 4,4$ Hz); 4,06 (bs, 2H); 3,85–3,65 (überlappendes m, 2H); 3,43 (s, 3H); 3,18 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 2,51 (dd, 1H, $J = 5,5, 17,7$ Hz); 2,07–1,90 (m, 1H); 1,92 (bs, 1H).

[0355] Die folgenden Ansprüche betreffen Ausführungsformen der Erfindung und sollen sich auch wesentliche Variationen davon erfassen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I:



worin

E_1 für COOH steht,

G_1 für Guanidino, Amino oder für mit C_1 – C_6 -Alkyl substituiertes Guanidino oder Amino steht;

T_1 für $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_2\text{F}$, $-\text{NHCOCHF}_2$ oder $-\text{NHCOCF}_3$ steht;

U_1 für $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_1)\text{W}_7$ steht;

W_7 für CH_2OR_1 steht; und

R_1 für C_4 – C_{12} -Alkyl steht;

und die Salze, Solvate, aufgetrennten Enantiomere und gereinigten Diastereomere davon.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wie in Anspruch 1 definierte Verbindung und einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.

3. Verfahren zur Inhibierung der Aktivität von Neuraminidase, umfassend den Schritt, bei dem man eine Probe, von der man annimmt, dass sie Neuraminidase enthält, mit einer wie in Anspruch 1 definierten Verbindung in Kontakt bringt.

4. Verwendung einer wie in Anspruch 1 definierten Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Prophylaxe von Influenza-Infektionen.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

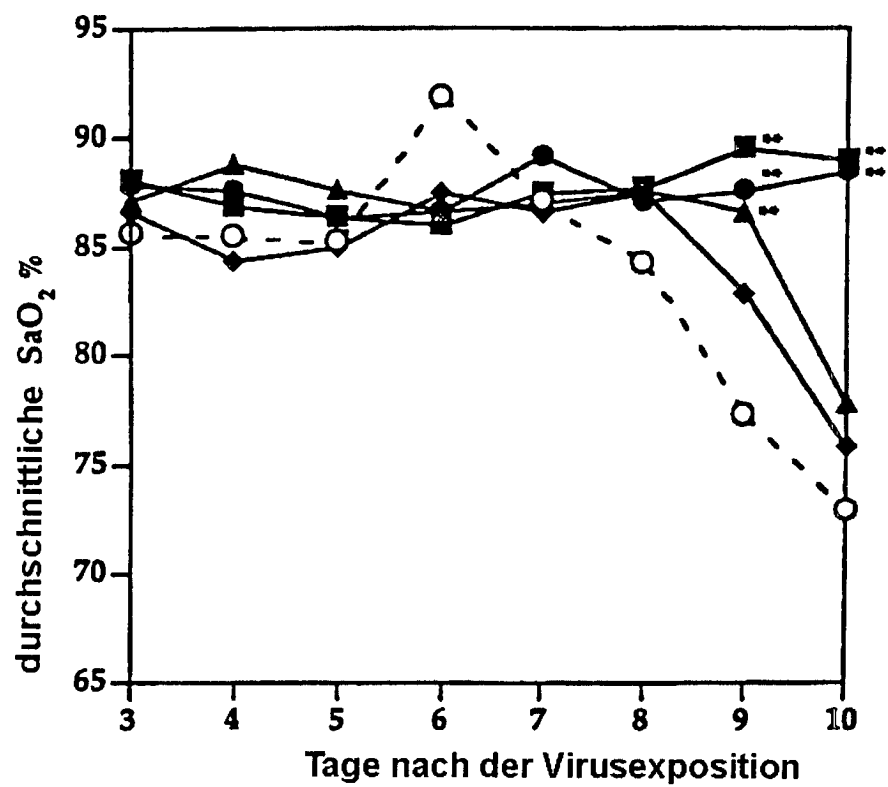


Abb. 1

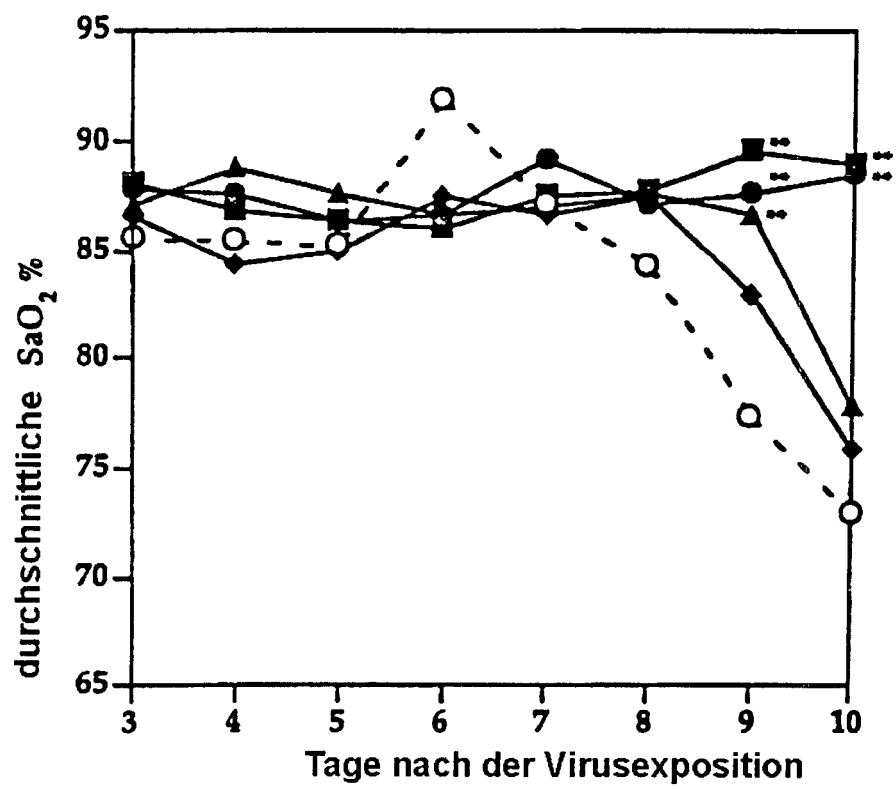


Abb. 2

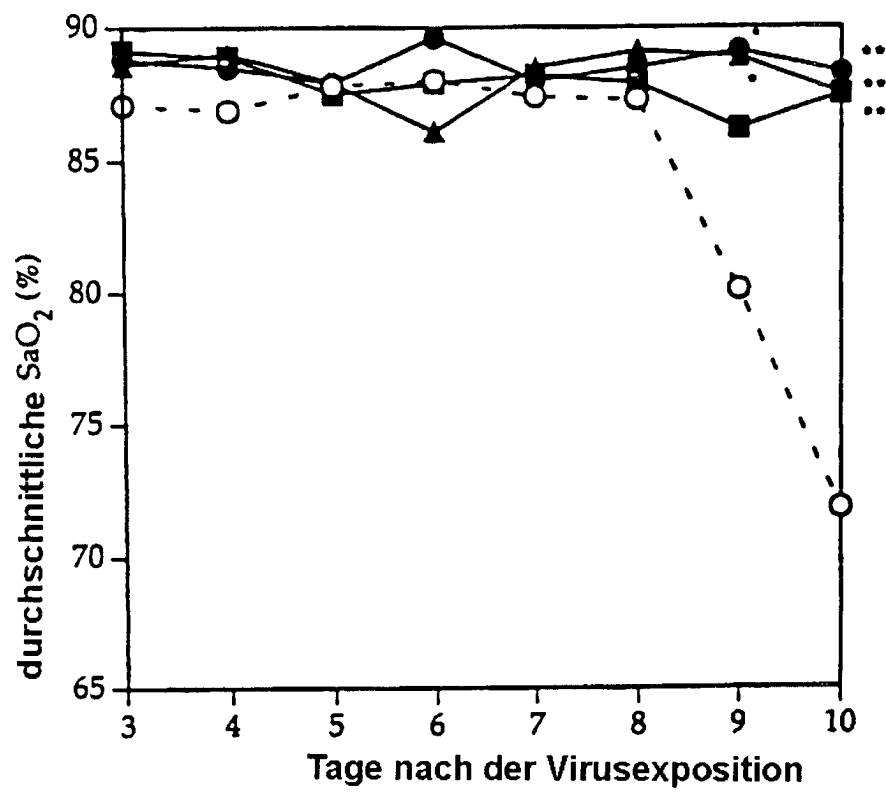


Abb. 3

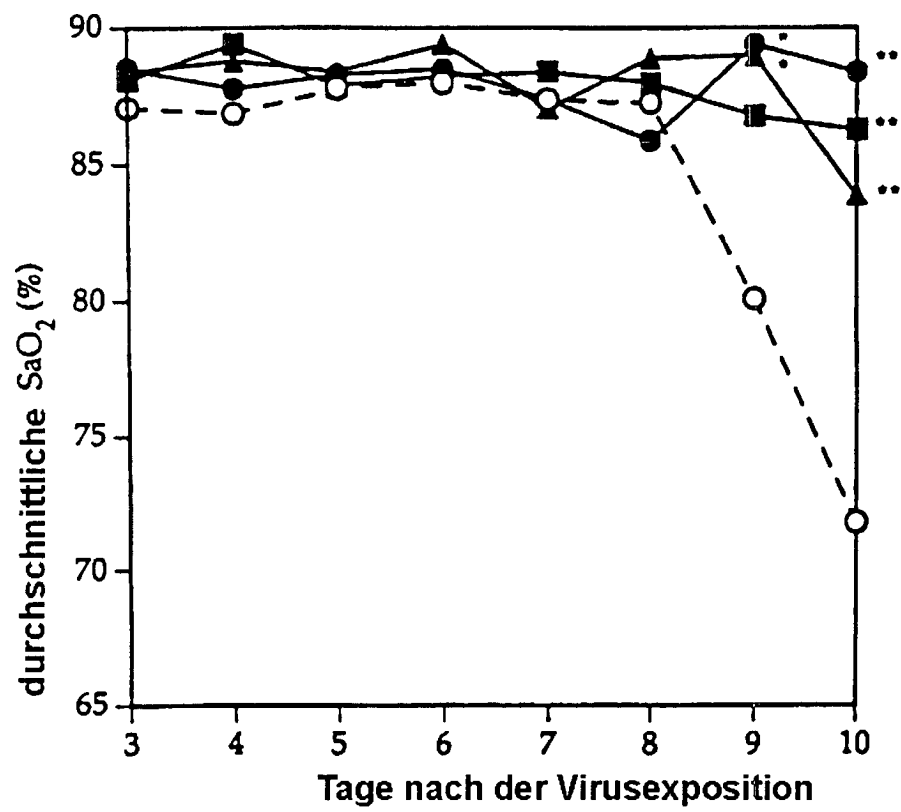


Abb. 4

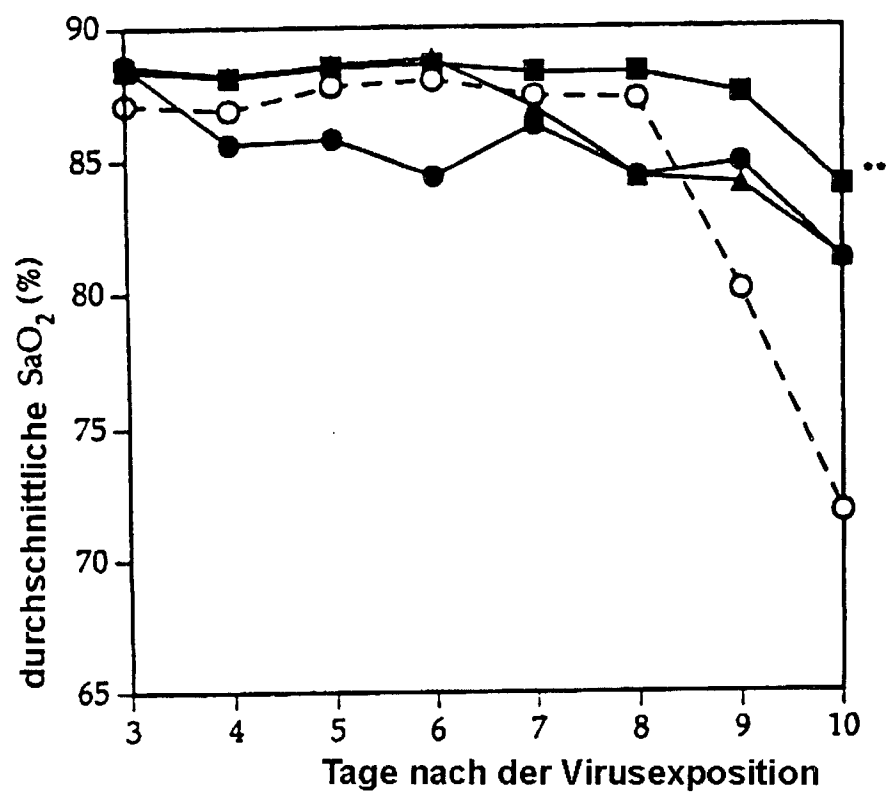


Abb. 5

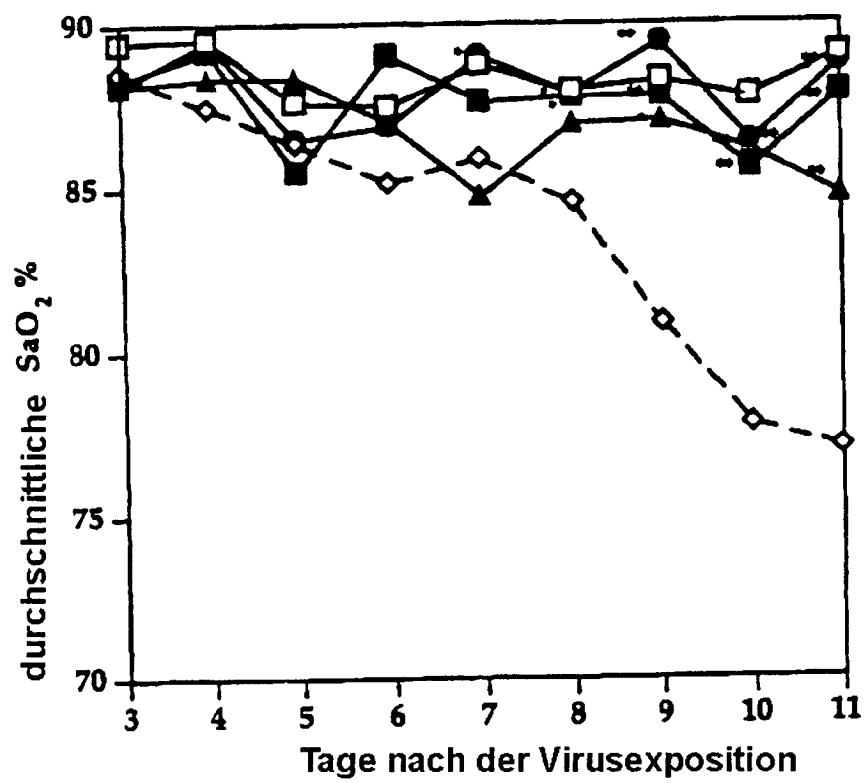


Abb. 6

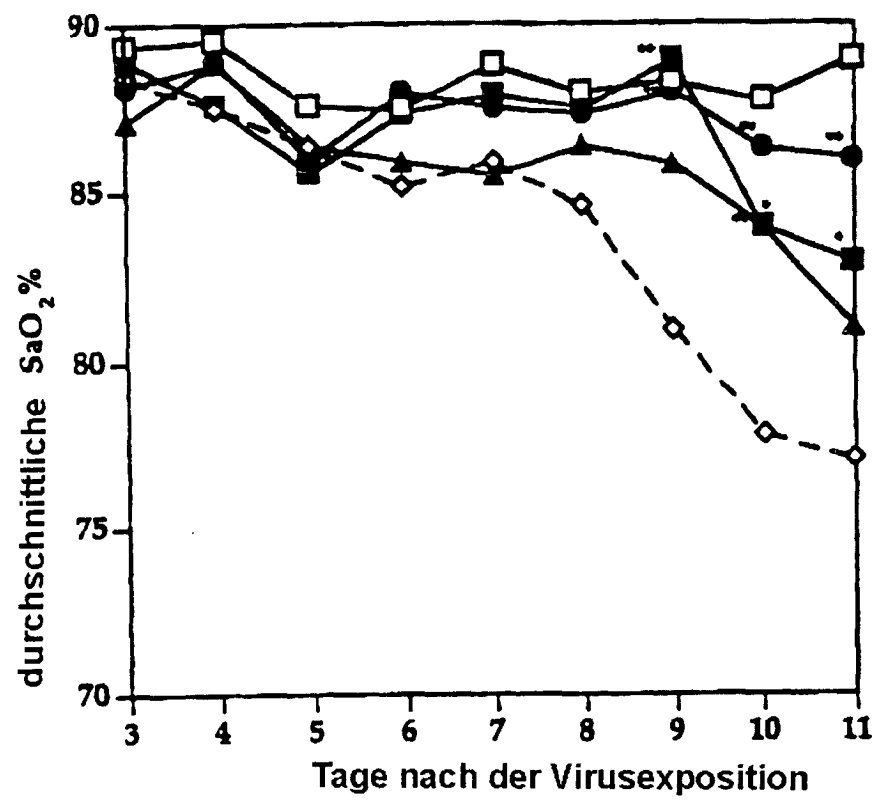


Abb. 7

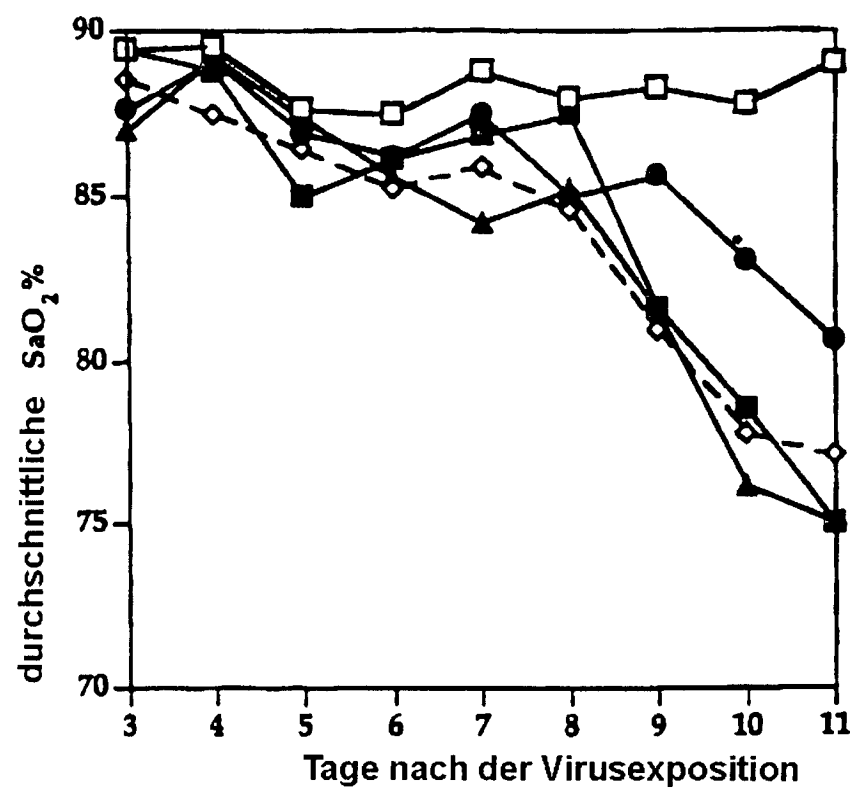


Abb. 8