PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
C07D 241/06

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 96/19460**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Juni 1996 (27.06.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03063

(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1995 (01.08.95)

(30) Prioritätsdaten:
P 44 46 025.2 22. December 1994 (22.12.94) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: KANDZIA, Christof [DE/DE]; Eichenstrasse 23, D-67067 Ludwigshafen (DE). HENNINGSEN, Michael [DE/DE]; Hannongstrasse 5, D-67227 Frankenthal (DE). DOYE, Sven [DE/DE]; Sommerfeldstrasse 14, D-30419 Hannover (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

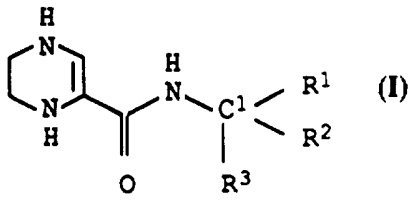
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: 2-CARBAMOYL-1,4,5,6-TETRAHYDROPYRAZINES

(54) Bezeichnung: 2-CARBAMOYL-1,4,5,6-TETRAHYDROPYRAZINE

(57) Abstract

Disclosed are 2-carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazines of general formula (I), wherein R^1, R^2 and R^3 are the same or different and in each case stand for a straight-chain or branched C_1-C_8 alkyl group, a C_5-C_6 cycloalkyl group, a C_6-C_7 methylene cycloalkyl group, a C_6-C_{10} aryl group or a C_7-C_{12} aralkyl group, or wherein the radicals R^1 and R^2 are connected and together with the exocyclic, noncabonylic carbon atom C^1 form a 5 to 6-membered cycloaliphatic ring and R^3 is as above, or wherein R^3 is hydrogen and R^1 and R^2 are the same or different and are as above. Disclosed also is a method for their preparation and their use.



(I)

(57) Zusammenfassung

2-Carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazine der allgemeinen Formel (I), in der R^1, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und jeweils für eine geradkettige oder verzweigte C_1- bis C_8-Alkylgruppe, eine C_5- bis C_6-Cycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_7-Methylen-cycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_{10}-Arylgruppe oder eine C_7- bis C_{12}-Aralkylgruppe stehen oder in der die Reste R^1 und R^2 miteinander verbunden sind und gemeinsam mit dem exocyclischen, nicht-carbonylischen Kohlenstoffatom C^1 einen 5- bis 6-gliedrigen, cycloaliphatischen Ring bilden und R^3 die obengenannte Bedeutung hat oder in der R^3 für Wasserstoff steht und R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und die obengenannte Bedeutung haben, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

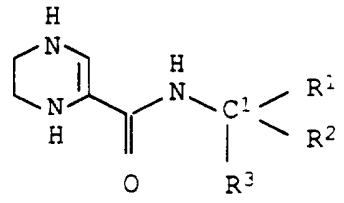
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	**GA**	Gabon	**MR**	Mauretanien
AU	Australien	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MW**	Malawi
BB	Barbados	**GE**	Georgien	**NE**	Niger
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**NL**	Niederlande
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland	**NO**	Norwegen
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**NZ**	Neuseeland
BJ	Benin	**IE**	Irland	**PL**	Polen
BR	Brasilien	**IT**	Italien	**PT**	Portugal
BY	Belarus	**JP**	Japan	**RO**	Rumänien
CA	Kanada	**KE**	Kenya	**RU**	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**KG**	Kirgisistan	**SD**	Sudan
CG	Kongo	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SE**	Schweden
CH	Schweiz	**KR**	Republik Korea	**SI**	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	**KZ**	Kasachstan	**SK**	Slowakei
CM	Kamerun	**LI**	Liechtenstein	**SN**	Senegal
CN	China	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tschad
CS	Tschechoslowakei	**LU**	Luxemburg	**TG**	Togo
CZ	Tschechische Republik	**LV**	Lettland	**TJ**	Tadschikistan
DE	Deutschland	**MC**	Monaco	**TT**	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	**MD**	Republik Moldau	**UA**	Ukraine
ES	Spanien	**MG**	Madagaskar	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	**ML**	Mali	**UZ**	Usbekistan
FR	Frankreich	**MN**	Mongolei	**VN**	Vietnam

2-Carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazine

Beschreibung

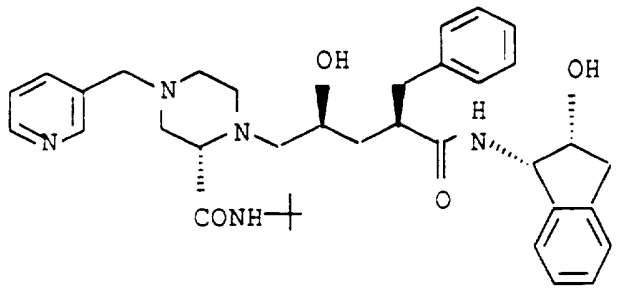
Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazine der allgemeinen Formel I



I

in der R^1, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und jeweils für eine geradkettige oder verzweigte C_1- bis C_8-Alkylgruppe, eine C_5- bis C_6-Cycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_7-Methylen-cycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_{10}-Arylgruppe oder eine C_7- bis C_{12}-Aralkylgruppe stehen oder in der die Reste R^1 und R^2 miteinander verbunden sind und gemeinsam mit dem exocyclischen, nicht-carbonylischen Kohlenstoffatom C^1 einen 5- bis 6-gliedrigen, cycloaliphatischen Ring bilden und R^3 die obengenannte Bedeutung hat oder in der R^3 für Wasserstoff steht und R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und die obengenannte Bedeutung haben, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung.

EP-A 541 168 beschreibt eine Reihe von aus verschiedenen Struktureinheiten aufgebauten HIV-1-Proteaseinhibitoren für deren Struktur eine Piperazin-2-Carbamoyl-Gruppe kennzeichnend ist. Ein besonders bevorzugter HIV-Proteaseinhibitor ist unter anderem die Verbindung der Formel VI

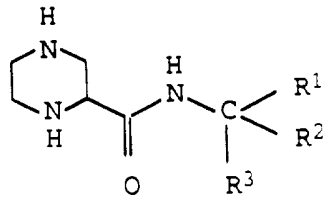


VI

welche die Piperazin-2-tert.-butyl-carboxamid-Gruppe als Strukturbestandteil enthält. Der HIV-Proteaseinhibitor VI, ein Medikament gegen Aids, ist auch als Wirkstoff "L-735,524" bekannt.

Seine Synthese wird in EP-A 541 168 und von Askin et al, Tetrahedron Lett. 35, 673 (1994) beschrieben.

Zur Synthese von 2-Carbamoyl-piperazinen der allgemeinen Formel VII

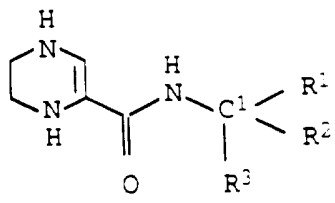


VII

in der die Reste R^1, R^2 und R^3 die bei der Erläuterung von Formel I genannte Bedeutung haben, welche als Zwischenprodukte zur Herstellung der obengenannten HIV-Proteaseinhibitoren benötigt werden, standen bislang nur aufwendige, vielstufige Synthesewege zur Verfügung. Beispielsweise wird in Tetrahedron Lett. 35, 673 (1994) eine vierstufige Synthese zur Herstellung eines in 4-Stellung des Piperazinrings mit der tert.-Butyloxycarbonyl-Gruppe geschützten 2-Carbamoyl-piperazin-Derivates beschrieben, in der die 2-Pyrazincarbonsäure als Ausgangsmaterial benutzt wird. Die Herstellung der 2-Pyrazincarbonsäure erfordert wiederum eine mehrstufige Synthese (Ann. Chimica 48, 239 (1958)). Für eine technische Herstellung der 2-Carbamoyl-piperazine ist dieser Syntheseweg zu aufwendig und würde den Preis des daraus hergestellten Aidsmittels, beispielsweise des Wirkstoffs VI, unzumutbar verteuern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, neue Zwischenprodukte und ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen, welche die Herstellung der Piperazin-2-Carbamoyl-Strukturkomponenten der HIV-Proteaseinhibitoren gemäß EP-A 541 168 und damit auch die Herstellung dieser HIV-Proteaseinhibitoren selbst, nach einem einfacheren und weniger aufwendigen Verfahren ermöglichen.

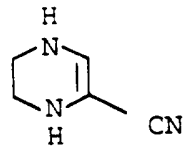
Dementsprechend wurden die 2-Carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazine der allgemeinen Formel I



I

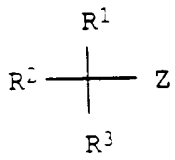
in der R^1, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und jeweils für eine geradkettige oder verzweigte C_1- bis C_8-Alkylgruppe, eine C_5- bis C_6-Cycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_7-Methylen-cycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_{10}-Arylgruppe oder eine C_7- bis C_{12}-Aralkylgruppe stehen oder in der die Reste R^1 und R^2 miteinander verbunden sind und gemeinsam mit dem exocyclischen, nicht-carbonylischen Kohlenstoffatom C^1 einen 5- bis 6-gliedrigen, cycloaliphatischen Ring bilden und R^3 die obengenannte Bedeutung hat oder in der R^3 für Wasserstoff steht und R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und die obengenannte Bedeutung haben, gefunden.

Des weiteren wurde ein Verfahren zur Herstellung von 2-Carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazinen der allgemeinen Formel I gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man 1,4,5,6-Tetrahydro-2-cyanopyrazin der Formel III



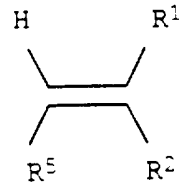
III

mit einer in Gegenwart einer Brönsted-Säure, einer Lewis-Säure oder eines Gemisches aus Brönsted- und Lewis-Säuren und bei einer Temperatur von -70°C bis +130°C ein intermediäres Carbokation bildenden Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

oder der allgemeinen Formel V



V

in denen R^1, R^2 und R^3 die in Verbindung mit der Erläuterung der Verbindung der Formel I genannte Bedeutung haben, R^5 Wasserstoff eine geradkettige oder verzweigte C_1- bis C_7-Alkyl, C_5- bis C_6-Cycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_{10}-Aryl- oder eine C_7- bis C_{12}-Aralkylgruppe ist und Z eine unter den genannten Brönsted-

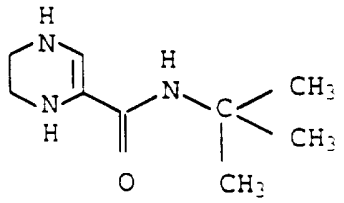
und/oder Lewis-sauren Bedingungen abspaltbare Abgangsgruppe bedeutet, umsetzt.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I stehen die Reste R^1, R^2 und R^3, die gleich oder verschieden sein können, für geradkettige oder verzweigte C_1- bis C_8-Alkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl-, n-Butyl-, 2-Butyl-, Isobutyl, n-Pentyl-, oder die 2-Ethylhexyl-Gruppe, besonders bevorzugt für die Methylgruppe, oder für die Methylen-Cyclopentylgruppe oder die Methylen-Cyclohexylgruppe, oder für C_5- bis C_6-Cycloalkylgruppen, wie die Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, oder für C_6- bis C_{10}-Arylgruppen, wie die Phenyl- oder Naphthylgruppe, vorzugsweise die Phenylgruppe, oder für C_7- bis C_{12}-Aralkylgruppen, vorzugsweise die Benzylgruppe.

Die Reste R^1 und R^2 können auch miteinander verbunden sein und gemeinsam mit dem exocyclischen, nicht-carbonylischen Kohlenstoffatom C^1 einen 5- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, beispielsweise einen Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden.

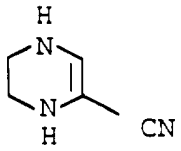
Der Rest R^3 kann auch von R^1 und R^2 verschieden sein und für Wasserstoff stehen, wobei R^1 und R^2, die obengenannte Bedeutung haben können.

Eine besonders bevorzugte Verbindung ist 2-tert.-Butylaminocarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazin der Formel II



II

Zur Herstellung dieser Verbindungen setzt man 1,4,5,6-Tetrahydro-2-cyano-pyrazin der Formel III

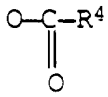


III

welches z.B. nach dem Verfahren von EP-A 175 364 aus einfachen Ausgangsmaterialien in einer einstufigen Synthese erhältlich ist, mit einer in Gegenwart einer Brönsted-Säure, Lewis-Säure oder eines Gemisches aus Brönsted- und Lewis-Säuren in ein intermediä-

res Carbokation überführbaren Verbindung der allgemeinen Formel IV oder V um.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel IV haben die Reste R^1, R^2 und R^3, wie sich von selbst versteht, die oben, bei der Erläuterung der Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I genannte Bedeutung. Die Gruppe Z steht für eine unter Brönsted- und/oder Lewis-sauren Bedingungen abspaltbare Abgangsgruppe, bei deren Abspaltung das intermediäre Carbokation unter den hierin angegebenen Reaktionsbedingungen in situ im Reaktionsgemisch gebildet wird, welches sogleich mit der Ausgangsverbindung II unter Bildung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I reagiert. Als Abgangsgruppen Z sind z.B. die Hydroxylgruppe OH, Ethergruppen OR^4 oder Estergruppen

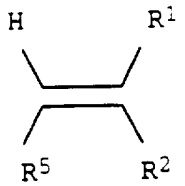


sowie Halogenatome, wie Chlor, Brom- oder Jodatome zu nennen. Während die sauerstoffhaltigen Abgangsgruppen vorzugsweise mittels Brönsted-Säuren oder Mischungen aus Brönsted- und Lewis-Säuren abgespalten werden, dient zur Abspaltung der Halogenatome vorzugsweise eine Lewis-Säure oder das Gemisch aus einer Brönsted- und Lewis-Säure.

Die Reste R^4 der Abgangsgruppen Z können prinzipiell beliebig gewählt werden, da sie in der Regel für die Abspaltbarkeit der Gruppe Z keine besondere Bedeutung haben. Beispielsweise kann R^4 für eine geradkettige oder verzweigte C_1- bis C_{20}-, vorzugsweise eine C_1- bis C_8-Alkylgruppe, eine C_3- bis C_8-, vorzugsweise eine C_5- bis C_6-Cycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_{10}-Arylgruppe, vorzugsweise die Phenylgruppe oder eine C_7- bis C_{12}-Aralkylgruppe, vorzugsweise die Benzylgruppe, stehen. Die Reste R^4 können gewünschtenfalls noch mit Substituenten substituiert sein, die für die Abspaltbarkeit der Gruppen Z aber praktisch keine Bedeutung haben. Aufgrund ihrer sehr guten Abspaltbarkeit ist als Gruppe Z die Hydroxylgruppe besonders bevorzugt.

Bevorzugte Verbindungen IV sind z.B. tertiäre Alkohole, tertiäre Ether, wie Methyl-tert.-Butylether oder Trimethylmethanhalogenide, wie Trimethylmethanchlorid. Besonders bevorzugt wird tert.Butanol als Verbindung IV verwendet.

Anstelle der Ausgangsmaterialien der Formel IV können mit gleichem Erfolg die Verbindungen der allgemeinen Formel V



V

im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden, die unter Reaktionsbedingungen des erfindungsgemäßen Verfahrens ebenfalls leicht intermediäre Carbokationen bilden. In den Verbindungen der allgemeinen Formel V können die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein und die zuvor für R^1 und R^2 genannten Bedeutungen haben. Der Rest R^5 kann für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte C_1- bis C_7-Alkylgruppe, eine C_5- bis C_6-Cycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_{10}-Arylgruppe oder eine C_7- bis C_{11}-Aralkylgruppe stehen. Als besonders bevorzugte Verbindung V ist Isobuten zu nennen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird das Ausgangsmaterial der Formel III mit den Verbindungen der Formel IV oder V im allgemeinen in einem Molverhältnis III/IV bzw. III/V von 1:1 bis 1:10, vorzugsweise von 1:1,5 bis 1:5 und besonders bevorzugt von 1:1,5 bis 1:3 umgesetzt. Höhere Überschüsse der Verbindungen IV und V bezüglich III können ebenfalls eingesetzt werden, beispielsweise können die Verbindungen IV und V auch als Cosolvens verwendet werden.

Die Brönsted- oder Lewis-Säure oder das Gemisch aus Brönsted- und Lewis-Säure wird zweckmäßigerweise bezüglich des Cyanopyrazins III im Überschuß angewandt, beispielsweise in einem einfach bis fünffach molaren Überschuß, vorzugsweise in einem etwa dreifach molaren Überschuß. Es können auch höhere molare Überschüsse dieser Säuren bezüglich III ohne Nachteil eingesetzt werden. Beispielsweise ist es möglich die Brönsted-Säuren als Lösungsmittel im erfindungsgemäßen Verfahren zu verwenden, so daß diese Säuren bezüglich Verbindung III in einem 10- bis 100-fach molaren Überschuß vorliegen.

Die Zugabereihenfolge der Verbindungen III, IV bzw. V zur Reaktionsmischung ist in der Regel nicht kritisch und kann beliebig gewählt werden. Die Brönsted- oder Lewis-Säuren können im Reaktor vorgelegt werden oder zu den im Reaktor vorgelegten Reaktanten III, IV bzw. V dosiert werden.

Als Brönsted-Säuren werden vorzugsweise solche verwendet, die einen pKs-Wert von kleiner oder gleich 4 haben. Der pKs-Wert ist ein Maß für die Säurestärke und beispielsweise in H.R. Christen,

Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie, 7. Aufl, S. 357-365, Otto Salle Verlag, Frankfurt 1982 oder in K.P.C. Vollhardt, N.E. Schore, Organic Chemistry, 2nd Ed., S. 188-190, W.H. Freeman and Company, New York 1994 erläutert und definiert.

Geeignete Brönsted-Säuren sind z.B. Halogenwasserstoffsäuren, wie Flußsäure, Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Heteropolysäuren, wie Dodecamolybdatophosphorsäure ($H_3 PMo_{12}O_{40} \cdot nH_2O$), Dodecamolybdatokieselsäure ($H_4SiMo_{12}O_{40} \cdot nH_2O$), Dodecawolframatophosphorsäure ($H_3PW_{12}O_{40} \cdot nH_2O$) oder Dodecawolframatokieselsäure ($H_4SiW_{12}O_{40} \cdot 7H_2O$), Polyphosphorsäuren, starke Carbon- und Halogencarbonsäuren, wie Ameisensäure, Trifluoressigsäure oder Trichloressigsäure, Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, Tetrafluoroborsäure oder Perchlorsäure. Diese Brönsted-Säuren können auch im Gemisch mit anderen Brönsted-Säuren, auch schwächeren Brönsted-Säuren, also solchen mit einem pKs-Wert von größer 4, vorteilhaft eingesetzt werden. Gut geeignet für das erfindungsgemäße Verfahren sind z.B. Mischungen aus Schwefelsäure und Essigsäure. Die Brönsted-Säuren können unverdünnt, gelöst oder in Mischung mit einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dibutylether oder Dimethoxyethan, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Tetrachlorkohlenstoff, oder einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Benzol, eingesetzt werden. Es können auch heterogene Brönsted-Säuren, z.B. saure Ionenaustauscher-Harze, wie sulfonierte Styrol-Divinylbenzol-Copolymere, sulfoniertes Polystyrol, Nafion®-Harze, sulfonierte Kohlen oder Zeolithe, beispielsweise Pentasile, wie ZSM-5- oder ZSM-10-Zeolithe, Mordenite, β-Zeolithe oder Y-Zeolithe, saure Aluminiumphosphate, oder mit Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Heteropolysäuren imprägniertes Zirkoniumdioxid als heterogene Brönsted-Säuren verwendet werden.

Anstelle der Brönsted-Säuren oder im Gemisch mit diesen können im erfindungsgemäßen Verfahren praktisch alle üblicherweise zur Durchführung organischer Reaktionen verwendeten Lewis-Säuren Verwendung finden, beispielsweise Aluminiumchlorid, Titanhalogenide wie Titantetrachlorid, Zirkoniumhalogenide, wie Zirkoniumtetrachlorid, Zinn(IV)chlorid, Organozinnhalogenide, wie Tributylzinnchlorid, Tributylzinnbromid, Tributylzinnjodid, Titan(IV)alkoholate, wie Titantetramethanolat, Titantetraethanolat oder Titantetraisopropylat, Zinkhalogenide, wie Zinkchlorid, Zinkbromid oder Zinkjodid, Siliciumhalogenide, wie Siliciumtetrachlorid, Borhalogenide und deren Additionskomplex mit Alkoholen oder Ethern, wie Bortrifluorid, Bortrifluorid-Diethyletherat, Bortrifluorid-

Methanol-Komplex, Bortrichlorid, Bortribromid oder Seltenerdmetall-trifluormethansulfonate, wie Lanthantrifluormethansulfonat oder Ytterbiumtrifluormethansulfonat. Die Lewis-Säuren können unverdünnt, gelöst oder vermischt mit einem der zuvor in Verbindung mit der Anwendung von Brönsted-Säuren genannten Lösungsmittel oder im Gemisch mit einer oder mehreren Brönsted-Säuren eingesetzt werden. Bei Verwendung von Brönsted/Lewis-Säure-Gemischen können vorteilhaft auch schwächere Brönsted-Säuren, wie Essigsäure oder höhere Carbonsäuren, eingesetzt werden, beispielsweise Bortrifluorid-Essigsäure-Gemische.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorteilhaft unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen durchgeführt. Im allgemeinen nimmt mit zunehmendem Wassergehalt der Reaktionsmischung die Ausbeute an I ab. Bei einem Wassergehalt der Reaktionsmischung von 3 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Reaktionsmischung, wurden aber noch keine nachteiligen Folgen für das Verfahrensergebnis festgestellt. Bei Verwendung von Brönsted-Säuren die eine starke Neigung zur Anlagerung von Wassermolekülen an das Säuremolekül haben, wie Schwefelsäure oder Phosphorsäure, können auch höhere Wassergehalte der Reaktionsmischung ohne Nachteile toleriert werden, da das Wasser der Reaktionsmischung durch Hydratisierung der Säure entzogen wird. Beispielsweise kann im erfindungsgemäßen Verfahren handelsübliche, konzentrierte Schwefel- oder Phosphorsäure verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Temperaturen von -70 bis +130°C, vorzugsweise bei -20 bis +30°C, insbesondere bei 0 bis +5°C, unter Atmosphärendruck oder erhöhtem Druck, vorzugsweise unter dem Eigendruck des Reaktionsystems durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann diskontinuierlich, z.B. in Rührkesseln, oder kontinuierlich, z.B. in Rührkesselkaskaden oder Rohrreaktoren, durchgeführt werden.

Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgt zweckmäßigerweise durch Hydrolyse mit Wasser, Eis oder Eiswasser bei Temperaturen zwischen -20°C und 40°C. Zur Neutralisation der überschüssigen Säure kann jede beliebige Base verwendet werden. Vorteilhaft sind organische Basen, die wasserlöslich oder teilweise wasserlöslich sind, z.B. niedere aliphatische Amine, Pyridin, Piperidin oder anorganische Basen, wie Ammoniak, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid u.ä. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von wäßrigen Al-

kalimetallhydroxid-Lösungen in Konzentrationen von 0,5 bis 40 %, bei Temperaturen unter 5°C.

Die Isolierung des Wertproduktes I kann durch die üblichen Techniken wie Sedimentieren, Filtrieren, Zentrifugieren oder Phasentrennung erfolgen, insbesondere durch Extrahieren mit Lösungsmitteln, die zumindest in Gegenwart von Salzen mit Wasser nicht mischbar sind bzw. beschränkt wasserlöslich sind. Besonders bevorzugt ist eine kontinuierliche Extraktion mit Lösungsmitteln, die mit Wasser nicht mischbar sind, wie Methyl-tert.-butylether oder Essigsäureethylester. Es kann jedoch auch jedes andere beschränkt wasserlösliche Lösungsmittel Verwendung finden, in dem das Wertprodukt I eine ausreichende Löslichkeit besitzt.

Die Reinigung des Wertproduktes I kann durch Umkristallisation aus organischen Lösungsmitteln, Wasser oder Gemischen aus Wasser und/oder organischen Lösungsmitteln oder durch Destillation erfolgen.

Die erfindungsgemäßen 2-Carbamoyl-tetrahydropyrazine der allgemeinen Formel I, insbesondere 2-tert.-Butylaminocarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazin der Formel II, haben den Vorteil, daß sie auf einfache Weise aus preisgünstigen Ausgangsmaterialien erhältlich sind. Des weiteren wird durch die Verwendung der Verbindungen I als Ausgangsmaterial zur Herstellung der entsprechenden 2-Carbamoyl-piperazin-derivate der allgemeinen Formel VII, der Syntheseweg zur Herstellung dieser Piperazinderivate VII und damit auch der Syntheseweg zu den diese Piperazinderivate als Strukturkomponenten enthaltenden HIV-Proteaseinhibitoren gemäß EP-A 541 168, insbesondere des Wirkstoffs L-735,524 der Formel VI, um mehrere Syntheseschritte verkürzt und somit deren Herstellung verbilligt. So muß man in den erfindungsgemäßen Zwischenprodukten der allgemeinen Formel I nur noch die Doppelbindung im Tetrahydropyrazinring hydrieren, um zu den gewünschten 2-Carbamoyl-piperazin-Derivaten der allgemeinen Formel VII zu gelangen. Die Piperazin-Derivate der allgemeinen Formel VII sind folglich, ausgehend von preiswerten und gut verfügbaren Ausgangsmaterialien in insgesamt nur 3 Syntheseschritten zugänglich, wobei bei der Zählung die Herstellung des 2-Cyano-1,4,5,6-tetrahydropyrazin der Formel III mitgezählt wurde.

Die katalytische Hydrierung der 2-Carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazine I zu den 2-Carbamoyl-piperazin-Derivaten der Formel VII kann auf an sich herkömmliche Weise mit Hilfe heterogener oder homogener Hydrierkatalysatoren durchgeführt werden.

Als heterogene Hydrierkatalysatoren können grundsätzlich alle zur Hydrierung von C-C-Doppelbindungen geeigneten Hydrierkatalysatoren verwendet werden. Vorzugsweise werden handelsübliche Hydrierkatalysatoren verwendet, die mindestens ein Element aus der Gruppe VIIIB des Periodensystems der Elemente enthalten, wie Platin-, Rhodium- oder Palladium-Trägerkatalysatoren oder Raney-Nickel, insbesondere Rhodium-auf-Aktivkohle-, Rhodium-auf-Aluminiumoxid-, Palladium- oder Platin-auf-Aktivkohle-, Palladium auf Bariumsulfat- oder Palladium- oder Platin-auf-Graphit-Katalysatoren oder Platindioxid-Katalysatoren. Gewünschtenfalls kann die Hydrierung der Doppelbindung der 2-Carbamoyl-tetrahydropyrazine I in Gegenwart einer optisch aktiven Carbonsäure oder Sulfonsäure, beispielsweise Äpfelsäure, Mandelsäure oder Campher-sulfonsäure vorgenommen werden, wodurch in situ die entsprechenden diastereomeren Salze dieser Säuren mit dem Racemat der erhaltenen 2-Carbamoyl-piperazin-Derivate VII erhalten werden, welche anschließend z.B. durch fraktionierte Kristallisation und Abspaltung der Säure aus den so isolierten Salzen, in die entsprechenden enantiomeren 2-Carbamoyl-piperazin-Derivate VII aufgetrennt werden können.

Die obengenannten, zur Hydrierung der C-C-Doppelbindung des 2-Carbamoyl-tetrahydropyrazins geeigneten Trägerkatalysatoren enthalten im allgemeinen 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 8 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Katalysators, des betreffenden Platinmetalls und können falls sie nicht käuflich erworben werden, auf an sich herkömmliche Weise durch die Imprägnierung des betreffenden Trägermaterials mit einer Platinmetall-Verbindung hergestellt werden.

Als homogene Hydrierkatalysatoren können ebenfalls handelsübliche Katalysatoren verwendet werden, die ein Element der Gruppe VIIIB des Periodensystems der Elemente enthalten und in denen dieses Element mit gleichen oder verschiedenen Liganden vorzugsweise Carboxyl- und/oder Phosphinliganden, komplexiert ist. Beispielhaft für solche Homogenkatalysatoren seien die Verbindungen $Rh(PPh_3)_3Cl$, $HRuCl(PPh_3)_3$, $HRuCl(CO)(Hexyldiphenylphosphin)_3$, $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ oder $RuH_2(PPh_3)_3$ genannt, worin die Abkürzung PPh_3 Triphenylposphin bedeutet. Selbstverständlich können an Stelle von Triphenylphosphin auch andere Phosphinliganden verwendet werden, wie Trimethylphosphin, Triethylphosphin, Tripropylphosphin, Triisopropylphosphin, Tributylphosphin, Trioctylphosphin, Tridecylphosphin, Tricyclopentylphosphin, Tricyclohexylphosphin, , Tritolylphosphin, Cyclohexyldiphenylphosphin, Tetraphenyldiphosphinomethan, 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan, Tetramethyldiphosphinomethan, Tetraethyldiphosphinomethan, 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan, 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan, Tetra-t-butyl-diphosphinomethan, 1,2-Bis(dimethylphosphino)ethan, 1,2-Bis(di-

ethylphosphino)ethan, 1,2-Bis(dipropylphosphino)ethan, 1,2-Bis(diisopropylphosphino)ethan, 1,2-Bis(dibutylphosphino)ethan, 1,2-Bis(di-t-butylphosphino)ethan, 1,2-Bis(dicyclohexylphosphino)ethan, sowie die in EP-A 279 018, EP-A 311 619, WO 90/06 810 und EP-A 71 281 beschriebenen Bisphosphin-Liganden. Außer nach den in den zuvor genannten Patentanmeldungen beschriebenen Verfahren können die Alkyl- bzw. Arylphosphin-Liganden nach an sich herkömmlichen Methoden, beispielsweise gemäß den in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XII/1, 4. Auflage, S. 17-65 und S. 182-186, Thieme, Stuttgart, 1963 und Band E 1, 4. Auflage, S. 106-199, Thieme, Stuttgart, 1982 angegebenen Verfahren hergestellt werden.

Bei der Verwendung derartiger Homogenkatalysatoren bildet sich bei der Hydrierung in der Regel ebenfalls das Racemat des betreffenden 2-Carbamoyl-piperazins VII, das auf die beschriebene Weise z.B. mittels optisch aktiver Carbon- oder Sulfonsäuren in seine Enantiomere gespalten werden kann.

Vorteilhaft können zur Hydrierung der C-C-Doppelbindung der 2-Carbamoyl-tetrahydropyrazine I auch optisch aktive, homogene Hydrierkatalysatoren eingesetzt werden, welche die enantioselektive Hydrierung der Verbindungen I zu den entsprechenden 2-Carbamoyl-piperazinen VII gewünschter Konfiguration ermöglichen.

Hierzu sind im Handel eine Reihe von Rhodium-, Ruthenium-, Palladium- oder Platin-haltigen Homogenkatalysatoren mit optisch aktiven Phosphinliganden erhältlich, die zur Durchführung der enantioselektiven Hydrierung der C-C-Doppelbindung der Verbindungen I geeignet sind, beispielsweise optisch aktive Rhodium-, Ruthenium-, Palladium- oder Platin-Komplexe mit den chiralen Phosphin-Liganden, 4,5-Bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (DIOP), 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) oder Bis-(diphenylphosphino)-butan (CHIRAPHOS).

Die Homogenkatalysatoren werden bezüglich des zu hydrierenden 2-Carbamoyl-tetrahydropyrazin I im allgemeinen in einer Menge von 0,0001 bis 0,1 mol Katalysator/mol I eingesetzt. Selbstverständlich können auch kleinere oder größere Mengen des Homogenkatalysators verwendet werden, was zu einer Verlängerung oder Verkürzung der Hydrierzeit führt.

Die Hydrierung der C-C-Doppelbindung der Verbindungen I kann kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden. Bei Verwendung von heterogenen Hydrierkatalysatoren kann die Hydrierung im Falle einer diskontinuierlichen Betriebsweise z.B. in einen

Rührkessel mittels eines im Reaktionsmedium suspendierten Hydrierkatalysators oder in einem Schlaufenreaktor, in dem der Hydrierkatalysator in suspendierter Form oder vorzugsweise in einer Festbettanordnung vorliegen kann, vorgenommen werden. Bei der kontinuierlichen Betriebsweise kann die Hydrierung in z.B. Rührkesselkaskaden, Schlaufenreaktoren oder Rohrreaktoren durchgeführt werden, wobei der Heterogenkatalysator ebenfalls in suspendierter Form oder, bei Verwendung von Schlaufen- oder Rohrreaktoren, in einer Festbettanordnung, vorliegen kann. Im Falle der Verwendung einer Festbettanordnung des Heterogenkatalysators kann die Hydrierung sowohl in der Sumpf- als auch in der Rieselfahrweise ausgeführt werden. Die Hydrierung der C-C-Doppelbindung der 2-Carbamoyl-tetrahydropyrazine I mittels Homogenkatalysatoren kann diskontinuierlich oder kontinuierlich in Rührkesseln oder Rohrreaktoren erfolgen.

Die Hydrierung der Verbindungen I zu den entsprechenden Verbindungen VII kann vorteilhaft in Gegenwart eines unter den angewandten Hydrierbedingungen inerten Lösungsmittels, beispielsweise Wasser, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen, Ethern, wie Diethylether, Methyl-tert.-Butylether, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan oder Alkoholen, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Butanol, durchgeführt werden.

Die Hydrierbedingungen werden so gewählt, daß nur die C-C-Doppelbindung in den 2-Carbamoyl-tetrahydropyrazinen I hydriert wird und Nebenreaktionen unterbleiben. Im allgemeinen wird die Hydrierung bei Temperaturen von 0 bis 200°C, vorzugsweise 10 bis 100°C, insbesondere von 20 bis 80°C und bei einem Druck von 0,1 bis 200, vorzugsweise von 0,5 bis 100, insbesondere von 1 bis 5 bar durchgeführt. Zweckmäßigerweise werden für den jeweils verwendeten Hydrierkatalysator die optimalen Hydrierbedingungen in einfachen Vorversuchen ermittelt.

Die 2-Carbamoyl-Piperazine können aus dem Hydrieraustrag nach an sich herkömmlichen Aufarbeitungsmethoden, wie Kristallisation oder Destillation, isoliert werden. Anschließend können die so erhaltenen 2-Carbamoyl-Piperazine VII auf an sich bekannte Weise, beispielsweise wie in EP-A 541 168 oder in Tetrahedron Lett. 35, 673 (1994) beschrieben, zur Synthese der HIV-Proteaseinhibitoren gemäß EP-A 541 168, insbesondere zur Synthese des Wirkstoffs L-735,524 der Formel VI, eingesetzt werden.

Beispiel 1

Herstellung von 2-(tert.-butylaminocarbonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrazin II

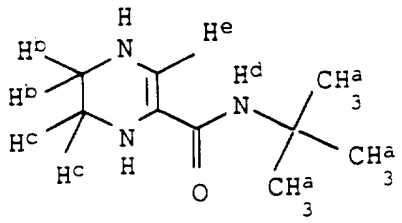
In einem 250 ml Vierhalskolben mit Thermometer, Rückflußkühler und Rührer wurden unter Stickstoff 96 g Methansulfonsäure vorgelegt. Bei 20 bis 23°C wurden unter Kühlung portionsweise 10,9 g (0,1 Mol) 2-Cyano-1,4,5,6-tetrahydropyrazin III eingetragen. Daraufhin wurden innerhalb von 45 min, ebenfalls bei 20 bis 23°C, 14,8 g (0,2 Mol) tert.-Butanol zugetropft. Es wurde 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsaustrag langsam unter Rühren auf eine Mischung von 600 g Eis und 100 g 50 gew.-%iger wäßriger Natronlauge gegossen und 2,5 h nachgerührt. Die entstehende wäßrige Phase wurde über Nacht mit 300 g Methyl-tert.-butylether kontinuierlich extrahiert. Das Produkt fiel nach Abkühlen der Methyl-tert.-butylether-Phase auf 5°C als gelbes Salz an. Nach Abfiltrieren unter Stickstoff und Trocknen im Vakuum erhielt man 6,9 g kristallines Produkt.

Charakterisierung von 2-(tert.-Butylaminocarbonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrazin II

Gaschromatographie:
Säule 50 m OV1701, 1µ Filmdicke, Temperaturprogramm: 50 bis 260°C 10°C/min, Retentionszeit 30,3 min

Massenspektrum:
m/e: 183 (55 %) Molpeak, 127 (60 %), 110 (88 %), 82 (90 %), 57 (45 %), 41 (43 %), 28 (100 %).

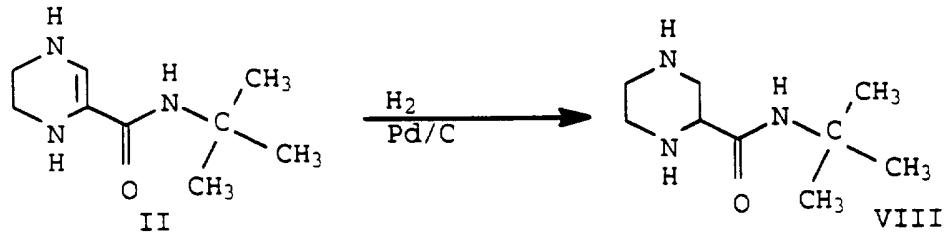
^{1}H-NMR:



1,38 ppm H^a (9H)
3,02 ppm H^b (2H)
3,18 ppm H^c (2H)
6,36 ppm H^d (1H)
6,98 ppm H^e (1H)

^{13}C-NMR:
166,7 ppm C=O
127, 0 ppm CH
111,2 ppm $C_{quart.}$
50,1 ppm $C_{quart.}$
42,2 ppm CH_2
41,7 ppm CH_2
29,2 ppm CH_3

Beispiel 2: Hydrierung



10 g der Verbindung II wurden in 200 ml Methanol mit 2 g eines Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysators, der einen Palladiumgehalt von 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Katalysators, hatte, bei 1 bar Wasserstoffdruck und bei einer Temperatur von 50°C hydriert. Der nach Abfiltrieren des Katalysators erhaltene Hydrieraustrag wurde gaschromatographisch analysiert und folgende Produktzusammensetzung gefunden:

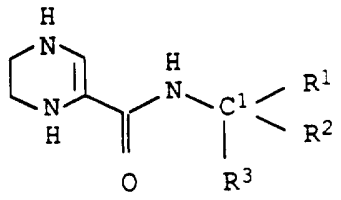
87 %	Verbindung VIII
4 %	Ausgangsmaterial II
Rest	kleine Mengen nicht identifizierter und nicht bilanzierter Verunreinigungen

% Angaben in Flächenprozent

Die Identifizierung des gemäß Beispiel erhaltenen Produkts VIII erfolgte durch GC/MS-Kopplung und Vergleich der Retentionszeit mit einer nach dem Verfahren von Tetrahedron Lett. 35, 673 (1994) hergestellten Probe von VIII.

Patentansprüche

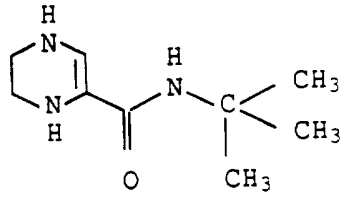
1. 2-Carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazine der allgemeinen Formel I



I

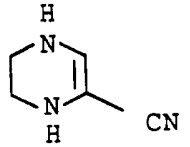
in der R^1, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und jeweils für eine geradkettige oder verzweigte C_1- bis C_8-Alkylgruppe, eine C_5- bis C_6-Cycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_7-Methylencycloalkylgruppe, eine C_6- bis C_{10}-Arylgruppe oder eine C_7- bis C_{12}-Aralkylgruppe stehen oder in der die Reste R^1 und R^2 miteinander verbunden sind und gemeinsam mit dem exocyclischen, nicht-carbonylischen Kohlenstoffatom C^1 einen 5- bis 6-gliedrigen, cycloaliphatischen Ring bilden und R^3 die obengenannte Bedeutung hat oder in der R^3 für Wasserstoff steht und R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und die obengenannte Bedeutung haben.

2. 2-tert.-Butylaminocarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazin gemäß Anspruch 1 der Formel II



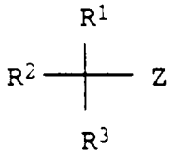
II

3. Verfahren zur Herstellung von 2-Carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazinen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 1,4,5,6-Tetrahydro-2-cyanopyrazin der Formel III



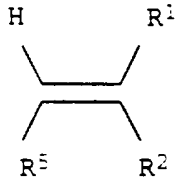
III

mit einer in Gegenwart einer Brönsted-Säure, einer Lewis-Säure oder eines Gemisches aus Brönsted- und Lewis-Säuren und bei einer Temperatur von -70°C bis +130°C ein intermediäres Carbokation bildenden Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

oder V



V

in denen R^1, R^2 und R^3 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, R^5 Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte C_1- bis C_7-Alkyl-, C_5- bis C_6-Cycloalkyl-, eine C_6- bis C_{10}-Aryl- oder eine C_7- bis C_{11}-Aralkyl-Gruppe ist und Z eine unter den genannten Brönsted- und/oder Lewis-sauren Bedingungen abspaltbare Abgangsgruppe bedeutet, umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-Cyano-tetrahydropyrazin der Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umsetzt, in der Z eine der Gruppen OH, OR_4, $OOC-R^4$, Cl, Br oder J ist, wobei R^4 eine geradkettige, verzweigte C_1- bis C_{20}-Alkyl-, eine C_3- bis C_8-Cycloalkyl-, eine C_6- bis C_{10}-Aryl- oder eine C_7- bis C_{11}-Aralkylgruppe ist und die Reste R^1, R^2 und R^3 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Brönsted-Säure eine Brönsted-Säure mit einem pKs-Wert verwendet, der kleiner oder gleich 4 ist.

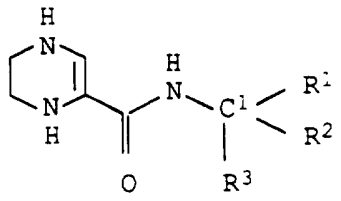
6. Verfahren nach den Ansprüchen 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Brönsted-Säure Methansulfonsäure verwendet.

7. Verfahren nach den Ansprüchen 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Brönsted-Säure Trifluoressigsäure verwendet.

8. Verfahren nach den Ansprüchen 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindung IV tert.Butanol verwendet.

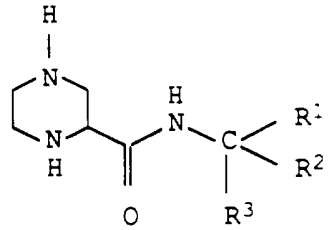
9. Verfahren nach den Ansprüchen 3 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindung V Isobuten verwendet.

10. Verfahren zur Herstellung von die 2-Carbamoyl-piperazin-1,4-diyl-Struktureinheit enthaltenden HIV-Protease-Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2-Carbamoyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazin der Formel I gemäß Anspruch 1



I

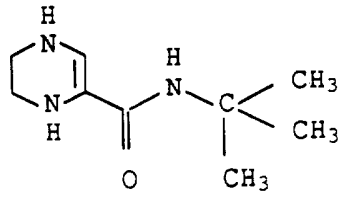
in der R^1, R^2 und R^3 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, in Gegenwart von einem heterogenen oder einem homogen im Reaktionsmedium löslichen Hydrierkatalysator und Wasserstoff zu dem entsprechenden 2-Carbamoyl-piperazin der Formel VII



VII

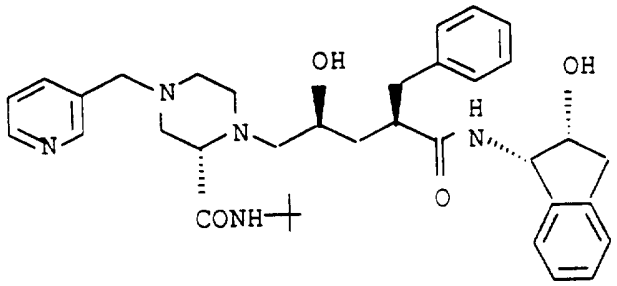
in der R^1, R^2 und R^3 die obengenannte Bedeutung haben, oder dessen Enantiomeren hydriert und das so erhaltene 2-Carbamoyl-piperazin der Formel VII auf an sich bekannte Weise zur Synthese der genannten HIV-Proteaseinhibitoren einsetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-tert.-Butylaminocarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazin der Formel II



II

zur Synthese des HIV-Proteaseinhibitors der Formel VI



VI

verwendet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr ial Application No
PCT/EP 95/03063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D241/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP-A-0 541 168 (MERCK) 12 May 1993 cited in the application see page 18, Compound J and page 54, example 15 ---	1
A	TETRAHEDRON LETTERS, vol. 35, no. 5, 1994 pages 673-676, D. ASKIN ET AL. 'Highly Diastereoselective Reaction of a Chiral, Non-Racemic Amide Enolate with (S)-Glycidyl Tosylate. Synthesis of the Orally Active HIV-1 Protease Inhibitor L-735,524' cited in the application Compound 13, page 675: comment (11)(a), page 675 --- -/--	1

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 November 1995	21. 12. 95

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Lauro, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter ial Application No
PCT/EP 95/03063

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO-A-95 02584 (MERCK) 26 January 1995 see page 28, example 3; pages 31-33, examples 5-6	1
P,A	WO-A-95 14675 (KOEI CHEMICAL CO.) 1 June 1995 see abstract	3

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter ıal Application No
PCT/EP 95/03063

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-541168	12-05-93	AU-B-	659234	11-05-95
		AU-A-	2819992	13-05-93
		BG-A-	98745	31-03-95
		CA-A-	2081970	09-05-93
		CZ-A-	9401110	15-03-95
		FI-A-	942112	06-05-94
		JP-A-	5279337	26-10-93
		JP-B-	7033373	12-04-95
		NO-A-	941696	24-06-94
		NZ-A-	244986	26-10-95
		US-A-	5413999	09-05-95
		WO-A-	9309096	13-05-93
		ZA-A-	9208563	05-05-93
WO-A-9502584	26-01-95	US-A-	5463067	31-10-95
		AU-B-	7358894	13-02-95
WO-A-9514675	01-06-95	JP-A-	7145153	06-06-95
		JP-A-	7206830	08-08-95
		EP-A-	0680955	08-11-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
PCT/EP 95/03063

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D241/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP-A-0 541 168 (MERCK) 12.Mai 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 18, Verbindung J und Seite 54, Beispiel 15 ---	1
A	TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 35, Nr. 5, 1994 Seiten 673-676, D. ASKIN ET AL. 'Highly Diastereoselective Reaction of a Chiral, Non-Racemic Amide Enolate with (S)-Glycidyl Tosylate. Synthesis of the Orally Active HIV-1 Protease Inhibitor L-735,524' in der Anmeldung erwähnt * Verbindung 13, page 675; Anmerkung (11)(a), Seite 675 * --- -/--	1

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10.November 1995	21. 12. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Lauro, P

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interr ales Aktenzeichen
PCT/EP 95/03063

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO-A-95 02584 (MERCK) 26.Januar 1995 siehe Seite 28, Beispiel 3; Seiten 31-33, Beispiele 5-6 ---	1
P,A	WO-A-95 14675 (KOEI CHEMICAL CO.) 1.Juni 1995 siehe Zusammenfassung -----	3

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internales Aktenzeichen
PCT/EP 95/03063

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-541168	12-05-93	AU-B-	659234	11-05-95
		AU-A-	2819992	13-05-93
		BG-A-	98745	31-03-95
		CA-A-	2081970	09-05-93
		CZ-A-	9401110	15-03-95
		FI-A-	942112	06-05-94
		JP-A-	5279337	26-10-93
		JP-B-	7033373	12-04-95
		NO-A-	941696	24-06-94
		NZ-A-	244986	26-10-95
		US-A-	5413999	09-05-95
		WO-A-	9309096	13-05-93
		ZA-A-	9208563	05-05-93
WO-A-9502584	26-01-95	US-A-	5463067	31-10-95
		AU-B-	7358894	13-02-95
WO-A-9514675	01-06-95	JP-A-	7145153	06-06-95
		JP-A-	7206830	08-08-95
		EP-A-	0680955	08-11-95